

Highly Stereoselective Aldol Reaction of Cobalt-complexed Propynal: Application to Syntheses of PS-5, Blastmycinone and Bengamide E

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15965

氏名	片岡 治
生年月日	
本籍	石川県
学位の種類	博士(薬学)
学位記番号	博甲第138号
学位授与の日付	平成7年3月25日
学位授与の要件	課程博士(学位規則第4条第1項)
学位授与の題目	プロピナルコバルト錯体を用いる高立体選択的アルドール反応： PS-5, Blastmycinone および Bengamide E 合成への応用 (Highly Stereoselective Aldol Reaction of Cobalt-complexed Propynal : Application to Syntheses of PS-5, Blastmycinone and Bengamide E)
論文審査委員	(主査) 花岡 美代次 (副査) 津田 喜典, 染井 正徳 板谷 泰助, 向 智里

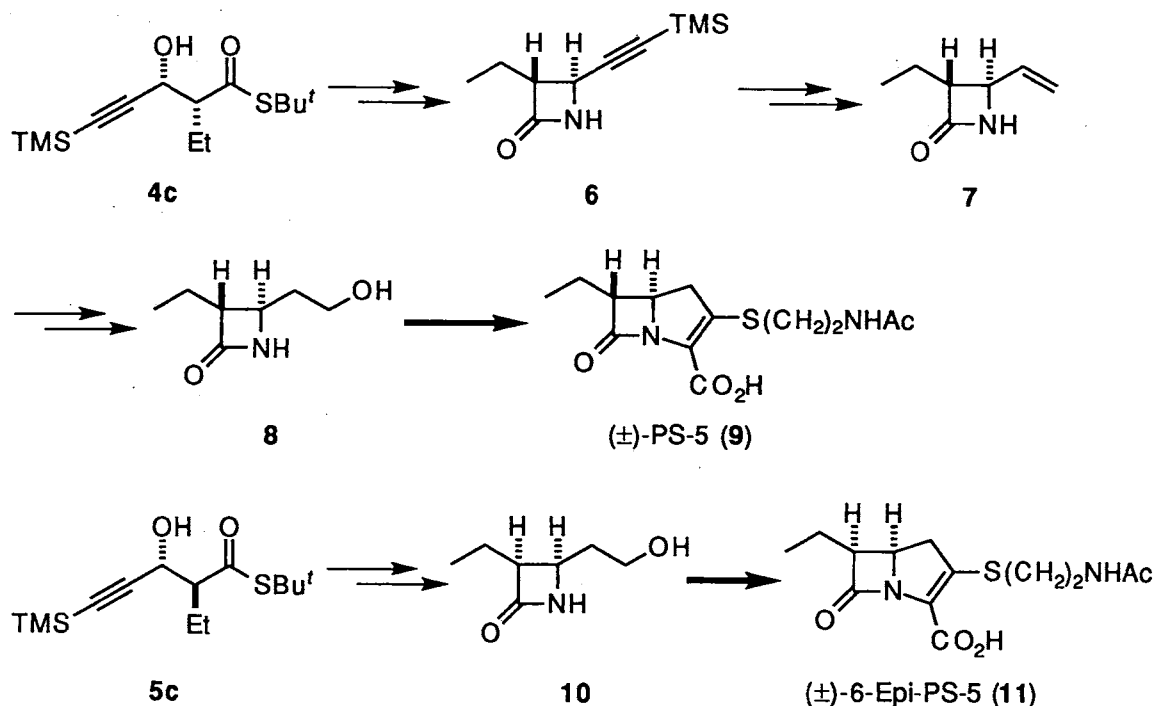
学位論文要旨

Abstract This work constitutes highly *syn*-selective aldol reaction of (propynal)Co₂(CO)₆ complex with *O*-silyl ketene *O*, *S*-acetals and highly *anti*-selective aldol condensation of uncomplexed propynals with the above *O*, *S*-acetals. Since (propynal)Co₂(CO)₆ complex can be easily prepared from the parent propynal by simple treatment with dicobalt octacarbonyl, both diastereoisomers are voluntarily prepared in a highly diastereoselective way from the propynal with or without cobalt complexation. Not only does this study develop the stereocomplementary aldol reaction starting from propynal, but it also presents potentially important application of these aldol reactions to total syntheses of bioactive compounds and natural products. Thus highly stereocontrolled syntheses of (±)-PS-5, (±)-blastmycinone and (+)-bengamide E were attained.

I. はじめに

(Alkyne)Co₂(CO)₆ 錯体は合成が簡便なこと、室温で特別の注意を払うことなく取り扱うことができるほどの安定性を有していること、更に容易に元の三重結合を再生することが可能なことから、この錯体を用いた様々な反応が開発されている。最近、向らは propynal 類と Co₂(CO)₆ から初めて (propynal)-Co₂(CO)₆ 錯体 **1** を合成し、錯体 **1** を用いた *O*-シリルエノールエーテル類(環状または鎖状)との Lewis 酸存在下の反応で対応する *syn*-アルドール成績体が立体選択的に得られることを報告している。この反応では、用いる *O*-シリルエノールエーテルの立体に左右されることなく、(*E*)-体、(*Z*)-体いずれからも *syn*-体を高立体選択的に得ることができる。また、このような *syn*-選択性の発現には錯体形成が必須であり、錯体を形成していない propynal **2** を用いた場合には、立体選択性は観察されない。一方、鎖状 *O*-シリルケテンアセタールを求核剤として用いた場合には *syn*-選択的に反応が進行するものの、その選択性は *O*-シリルエノールエーテルの場合と比べてかなり低いものであった。そこで著者は低 *syn*-

た。化合物 **8**, **10** はそれぞれ (±)-PS-5 (**9**) 及び (±)-6-epi-PS-5 (**11**) に効率よく変換されているので、本合成は **9** 及び **11** の合成を意味する。



Scheme 2

IV. (±)-Blastmycinone 及びそのジアステレオ異性体の高立体選択的全合成

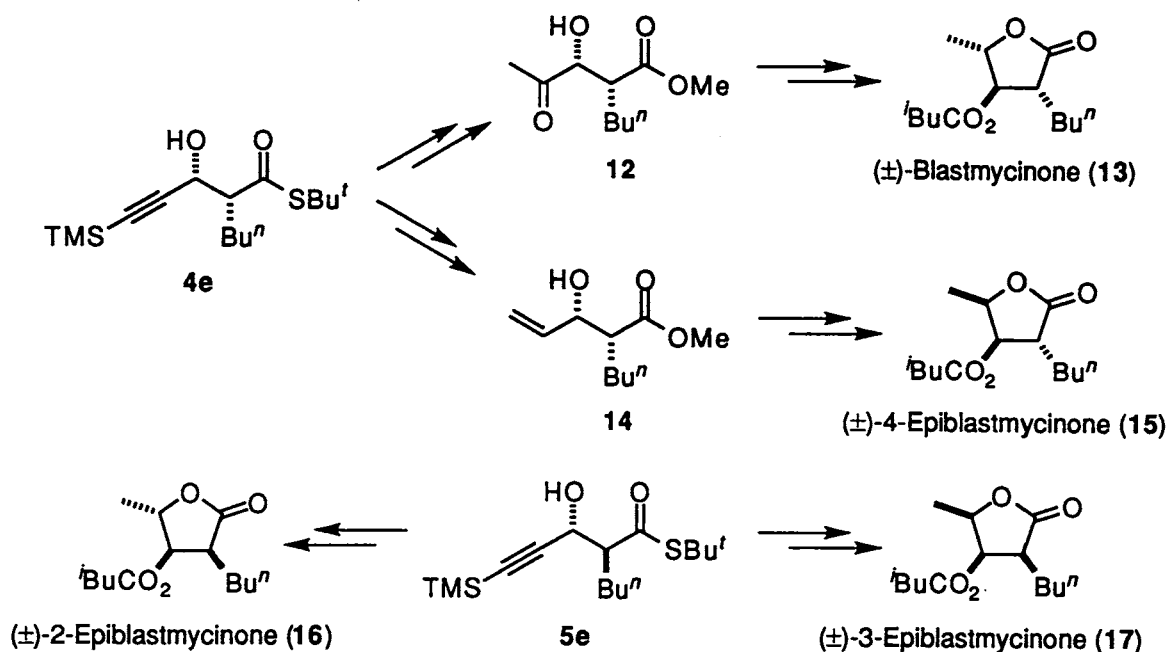
Blastmycinone (**13**) は抗生物質 antimycin A₃ の分解産物であり、現在まで数多くのグループによりその合成が報告されている。(±)-Blastmycinone には 3 種類のジアステレオ異性体が存在し、それらの合成経路について数例の報告がなされているが、これら異性体を各々立体選択的に合成した例はほとんどない。著者は先に示した立体選択的アルドール反応の天然物合成における有用性を更に拡張することを目的とし、これら一連の化合物群を標的化合物として選びその各々の高立体選択的合成法を開発することにした (Scheme 3)。

syn-アルドール体 **4e** を $\text{Ti}(\text{NO}_3)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ で処理し γ -ケトエステル体 (**12**) に変換した後、zinc chloride を用いたキレーションコントロール条件下における立体選択的還元、閉環、アシル化により (±)-blastmycinone (**13**) を高立体選択的に合成した。一方、**4e** のシリル基を除去した後、炭素-炭素三重結合を二重結合に還元し、続いてエステル交換によりメチルエステル **14** とした。**14** のハロラクトン化反応による環形成反応を経て、脱プロム化、アシル化を行い (±)-4-epiblastmycinone (**15**) に高立体選択的に誘導した。更に *anti*-アルドール体 **5e** から同様の経路により高立体選択的に (±)-2-epi- 及び 3-epiblastmycinone (**16** 及び **17**) を合成することにも成功した。

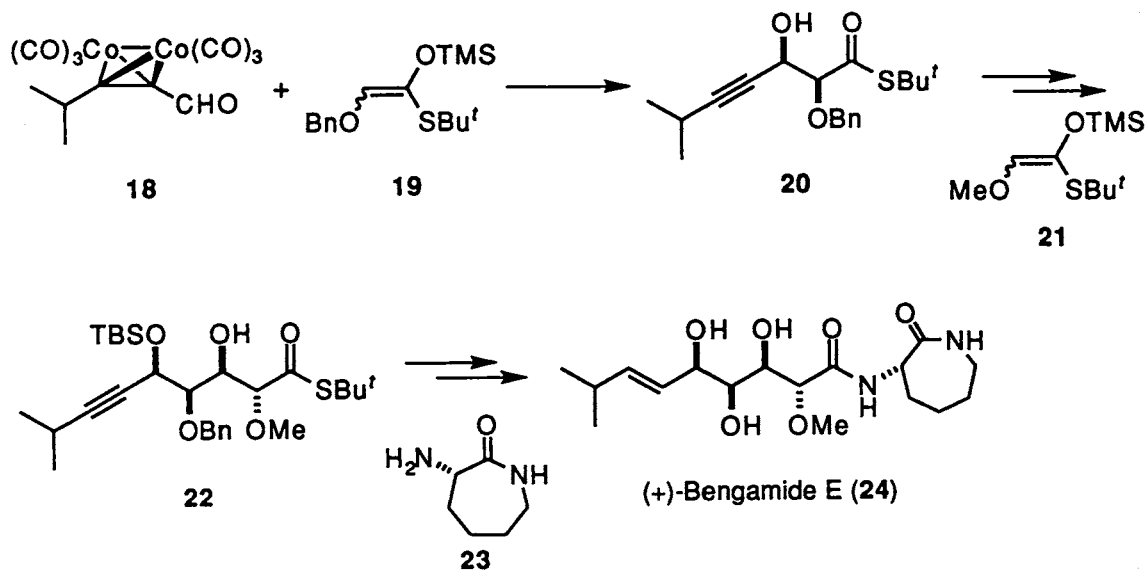
V. (+)-Bengamide E の高立体選択的全合成

Fiji 諸島産の海綿から単離された bengamide 類は細胞毒性を有する化合物群である。その中の代表的化合物である bengamide E を標的化合物として選択し、その立体選択的全合成を行った。Bengamide 類の合成に関して既に数例報告されているが、いずれの場合も glucose 等の天然物を不斉源としてその合成を完成させている。著者は従来法とは全く異なる合成戦略に基づく bengamide E の高立体選択的全合成を完成させた (Scheme 4)。

すなわち、4-methyl-2-pentynal のコバルト錯体 **18** と *tert*-butyl benzyloxyethanethioate 由来の



O-silyl ketene *O*, *S*-acetal **19** とを $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 存在下反応させ、脱コバルト化後対応する *syn*-アルドール成績体 **20** を高立体選択的に得た。**20** を (*S*)-1-phenylethyl isocyanate との反応、引き続き $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ 処理を経由する光学分割法に付し、効率よく光学活性体 **20** を得た。得られた光学活性体 **20** を対応するアルデヒドに導き、キレーションコントロール条件下 *O*, *S*-アセタール **21** と縮合させ、bengamide E の側鎖と同じ立体配置を有する **22** を高立体選択的に構築することができた。最後に **22** と *L*-2-amino-pyrrolactam (**23**) との縮合を行って (+)-bengamide E (**24**) の全合成を達成した。



VI. 結論

以上のように、著者は (propynal) $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ 錯体 **1** と *O*-シリルケテン *O*, *S*-アセタール **3** との高 *syn*-選択的アルドール反応、propynal **2** と **3** との高 *anti*-選択的アルドール反応を開発した。**1** は **2** から容易に合成できるため、錯体形成の有無により両方のジアステレオ異性体を **2** からほぼ完全に作り分

けることが可能となった。ここに新しく開発した高立体選択的アルドール反応を駆使して、(±)-PS-5、(±)-blastmycinone とその立体異性体及び (+)-bengamide E の高立体選択的合成を完成させることができた。

学位論文の審査結果の要旨

申請者は propynal (2) と dicobalt octacarbonyl から容易に合成できる propynal-Co₂(CO)₈錯体(1) と *O*-silyl ketene *O*, *S*-acetal (3) との新規な高 *syn* 選択的アルドール反応を開発すると共に、propynal (2) を活用する高 *anti* 選択的アルドール反応をも見い出した。更に、それらの高立体選択的反応を基盤とした数種の生理活性化合物の新規合成を試み、以下の成果を得た。

- 1) 錯体 (1) と *O*, *S*-acetal (3) との Lewis 酸存在下でのアルドール反応を行い、本反応が *O*, *S*-acetal (3) の幾何異性に左右されることなく高立体選択的に進行し、対応する *syn* アルドール成績体を一方的に与えることを見い出した。
- 2) Propynal (2) と *O*, *S*-acetal (3) との Lewis 酸存在下の反応では、対照的に *anti* アルドール成績体が高立体選択的に得られることを明らかにした。
- 3) 上記の高立体選択的アルドール反応を応用して、カルバペネム系抗生物質の (±)-PS-5 とそのエピマーである (±)-6-epi-PS-5 の高立体選択的形式合成に成功した。
- 4) 上記の高立体選択的アルドール反応を鍵反応として、antimycin A₃ の分解産物である (±)-blastmycinone とその 3 種の立体異性体を各々高立体選択的に全合成した。
- 5) 上記 1), 2) でラセミ体として得られたアルドール成績体の効率よい光学分割法の開拓に成功し、分割した光学活性 *syn* アルドール体から海洋天然物 (+)-bengamide E の高立体選択的全合成を達成した。

以上の成果は、propynal (2) を出発原料として錯体形成の有無により、*syn* 体及び *anti* 体をほぼ完全な形で作り分ける新規な立体相補的アルドール反応を開発したのみならず、それらの有機合成化学における有用性を、数種の生理活性化合物を高立体選択的に合成することにより例示したものである。出発原料の propynal (2) が各種官能基の前駆体となりうる三重結合を有していることから、申請者が開発した高立体選択的アルドール反応と光学分割法は、更に多くの生理活性化合物合成への応用が可能と考えられることから、有機合成化学におけるその有用性は高い。よって、本論文は博士 (薬学) 論文に値するものと判定した。