

| | |
|----------|--|
| 氏名 | やす はら とも ひさ 安 原 智 久 |
| 学位(専攻分野) | 博 士 (薬 学) |
| 学位記番号 | 論 薬 博 第 729 号 |
| 学位授与の日付 | 平成 17 年 7 月 25 日 |
| 学位授与の要件 | 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当 |
| 学位論文題目 | アリールリチウムのニトロオレフィン選択的共役付加反応と立体選択的 ニトロマイケル閉環反応の開拓とリコラン類への合成展開 |
| 論文調査委員 | (主 査) 教授 富 岡 清 教授 竹 本 佳 司 教授 藤 井 信 孝 |

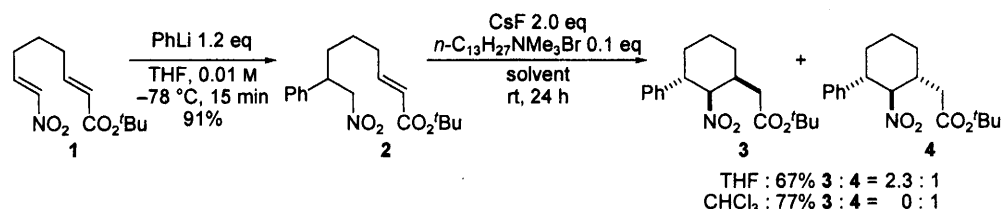
論 文 内 容 の 要 旨

ニトロ基は、合成化学上重要な官能基へと容易に変換が可能な有用な官能基である。また、ニトロ化合物はその強い電子求引性による高い反応性を有しており共役炭素-炭素二重結合の活性化や α 位炭素でのアニオン生成など利用可能な高い汎用性も併せ持っている。その高い反応性は、時としてニトロ化合物の取り扱いを困難にしているが、正しいアプローチによるニトロ化合物の積極的な利用は、高化学選択的且つ高効率な合成手法の開拓の可能性を秘めている。

多くの生理活性物質は環状炭素骨格を持つので効率的な閉環手法の開拓が求められている。分子内に求核部位と求電子部位を併せ持つ基質の環化反応は、有用な炭素環骨格構築反応であり、複雑な骨格を有する化合物を合成する鍵反応としての展開が期待できる。本研究では、ニトロオレフィンをマイケル反応受容体とする環化反応の開拓と立体選択的な天然有機化合物合成への展開を目的とした。その結果、立体選択的環化反応の開拓に成功し、さらに α -、 β -及び γ -lycoraneの全合成に展開できた。

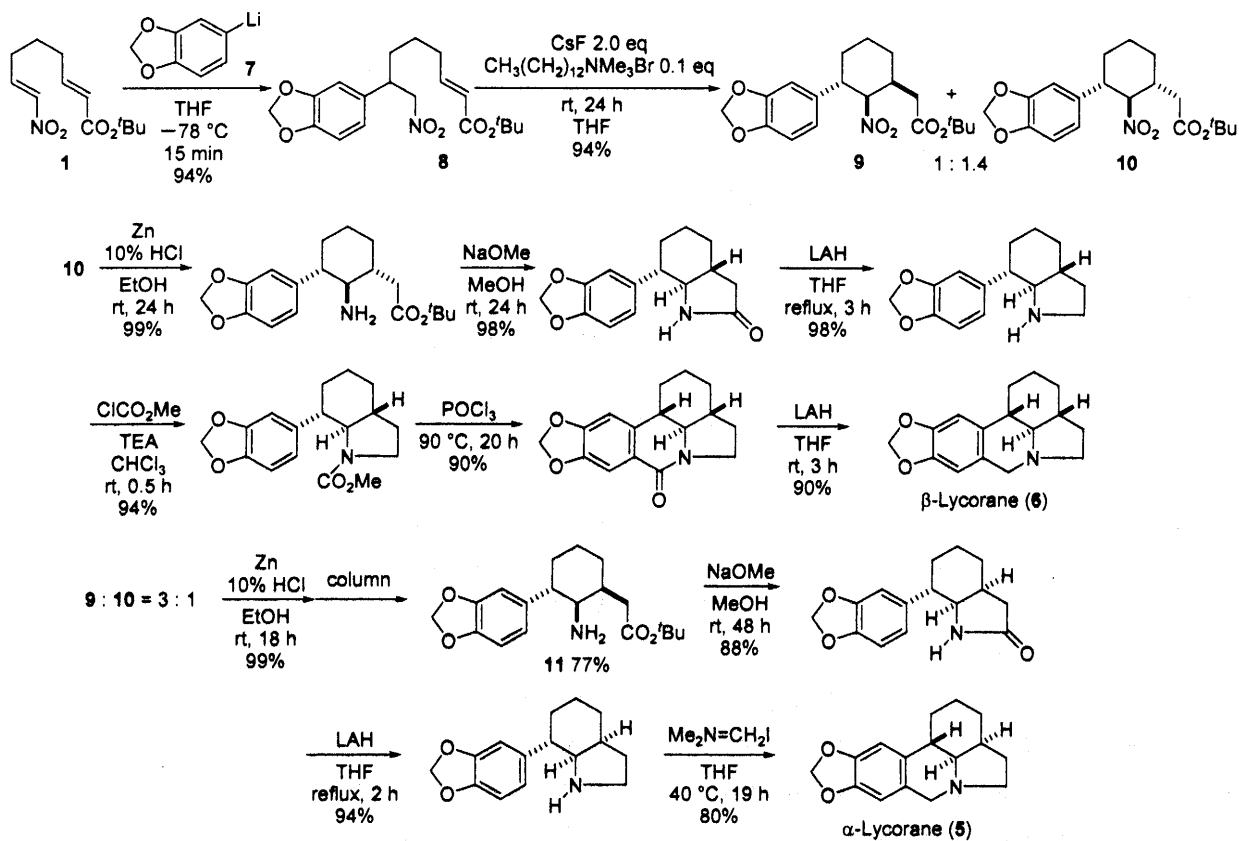
1. ニトロオレフィンをマイケル反応受容体とする立体選択的環化反応の開拓

分子内に不飽和エステルとニトロオレフィンを有する直鎖型基質1をフェニルリチウムと反応させるとニトロオレフィン選択的共役付加により2が91%収率で得られた。次いで四級アンモニウム塩を相間移動触媒として用いてフッ化セシウムと反応させると、立体選択的な分子内ニトロマイケル付加反応が起こり4種生成可能なジアステレオマーのうち環化体3と4のみが得られた。環化反応をTHF中で行うと、フェニル基とニトロ基がトランス配置の3と4のみが67%収率2.3:1の生成比で得られた。一方、 CHCl_3 中での反応は極めて高選択的に進行して4のみが77%収率で得られた。高度に官能基化されたシクロヘキサン誘導体の立体選択的構築法の開拓に成功した。



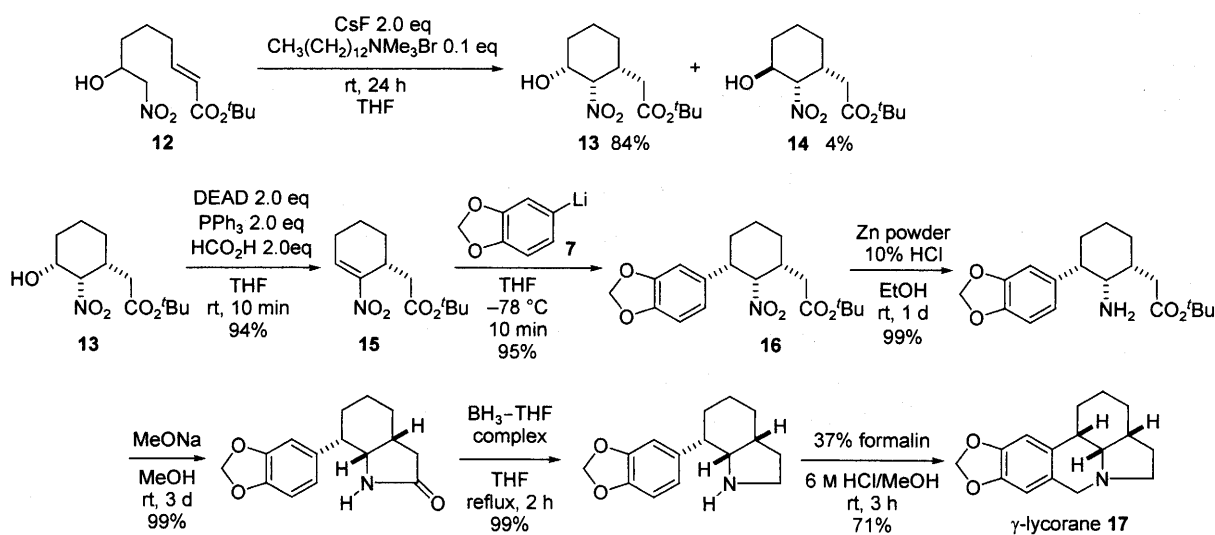
2. α -及び β -lycoraneの全合成への展開

1を官能基化されたアリールリチウム7と反応させてもニトロオレフィン選択的に共役付加反応が進行し付加体8が94%収率で得られた。次いで四級アンモニウム塩を用いたフッ化セシウムとの反応は、THF或は CHCl_3 を反応溶媒としてもアリール基とニトロ基がトランス配置の9及び10のみを94%収率1:1.4の生成比で与えた。混合物を再結晶すると10のみが単一のジアステレオマーとして43%収率で得られた。10から6工程を経て β -lycorane(6)の全合成を達成することができた。また、再結晶母液の9と10の3:1混合物を亜鉛還元してアミンとし、カラムクロマトグラフィーにより分離すると11が単一のジアステレオマーとして得られた。更に3工程を経て α -lycorane(7)の全合成を達成した。



3. γ -lycorane の高効率全合成への展開

1の合成中間体である12を四級アンモニウム塩存在下フッ化セシウムで反応させると立体選択的に閉環して13を84%収率、14を4%収率で与えた。13の光延反応は脱水反応が進行して環状ニトロオレフィン15を高収率で与えた。7との共役付加反応は、完全にジアステレオ選択的に進行し全ての置換基がシス配置の16が単一の生成物として95%収率で得られた。上述の5及び6の全合成に展開した閉環手法では、アリール基と-ニトロ基がトランス配置の9及び10しか得られず、アリール基と窒素基がシス配置の γ -lycorane (17)の合成への展開は困難であったが、本手法により、16から4工程で17の全合成を達成できた。



以上本研究では、ニトロオレフィン選択的共役付加反応の開拓、立体選択的ニトロマイケル閉環反応の開拓、環状ニトロオレフィンの立体選択的共役付加反応の開拓、さらにそれらを駆使したりコラン類の全合成への展開に成功した。

論文審査の結果の要旨

「アリールリチウムのニトロオレフィン選択的共役付加反応と立体選択的ニトロマイケル閉環反応の開拓とリコラン類への合成展開」と題する本論文は、分子内に不飽和エステルとニトロオレフィンを併せ持つ直鎖型多官能性基質に対するアリールリチウムのニトロオレフィン選択的共役付加反応とそれに続く立体選択的分子内ニトロマイケル環化反応による官能基化されたシクロヘキサン骨格の効率的構築法の開拓を骨子とする。さらに、2-ニトロシクロヘキサノール体のニトロオレフィンへの変換とジアステレオ選択的共役付加による官能基化シクロヘキサン骨格の効率的な構築にも成功した。これら新規シクロヘキサン構築反応を鍵として lycorine 型ヒガンバナアルカロイドの基本骨格体である α -、 β - 及び γ -lycorane の全合成へと展開した。

ニトロ基は、還元、Nef 反応、求核置換反応、Meyer 反応、ニトリルオキシドへの変換が可能な合成化学上重要な官能基である。また、強い電子求引性による高い反応性を有しており、適切な基質と反応場を選択すると求電子剤及び求核剤双方として利用可能な高い汎用性も併せ持っている。しかしながら、その高反応性は時としてニトロ化合物の取り扱いを困難にしており、これまでニトロ化合物の積極的な利用は少なかった。筆者は、適切な反応場を選択することにより、高化学選択的且つ高効率なニトロ化炭素骨格構築手法を見出し、全合成への実践的応用へと展開した。

1. ニトロオレフィン選択的アリールリチウムの共役付加と立体選択的ニトロマイケル閉環反応

不飽和エステルとニトロオレフィンの二つの活性オレフィンを併せ持つ基質へのアリールリチウムのニトロオレフィン選択的共役付加の達成には、反応溶媒の選択と基質濃度が重要な因子であった。さらに、得られた付加体のフッ化セシウムによる分子内ニトロマイケル閉環反応の立体選択性を支配する共存アンモニウムの効果を詳細に検討し、臭化ミリスチルトリメチルアンモニウムが最も有用であり、さらにクロロホルムを溶媒とすると官能基化シクロヘキサン環の立体選択的構築が可能であることを見出した。

2. 官能基化シクロヘキセン誘導体の合成法の開拓

従来法では困難であった 2-ニトロシクロヘキサノール誘導体の環状共役ニトロオレフィンへの脱水反応が、DEAD、トリフェニルホスフィン、ギ酸を用いる光延反応条件下で迅速且つ高収率に進行することを見出した。合成したニトロシクロヘキセン誘導体へのジアステレオ選択的共役付加反応により、分子内ニトロマイケル閉環反応では構築が困難であった立体化学を有するシクロヘキサン誘導体の構築も達成した。本反応は合成素子として有用なニトロシクロヘキセン誘導体の新たな構築法である。

3. α -、 β - 及び γ -Lycorane の全合成の達成

上記手法により立体選択的に構築したシクロヘキサン誘導体を出発原料として、 α -、 β - 及び γ -lycorane の全合成を達成し、開拓したニトロオレフィン選択的共役付加反応と分子内ニトロマイケル閉環反応の有用性を実証した。

以上本研究で著者は、不飽和エステルとニトロオレフィンを分子内に併せ持つ直鎖型多官能性基質へのアリールリチウムのニトロオレフィン選択的共役付加反応とそれに続く立体選択的分子内ニトロマイケル環化反応による高度に官能基化されたシクロヘキサン骨格の効率的構築を達成し、さらに、lycorine 型ヒガンバナアルカロイドの基本骨格体である α -、 β - 及び γ -lycorane の全合成へと展開した。

よって、本研究は薬品合成化学および創薬化学に重要で新規な知見と方法論を提供するものであり、本論文は博士（薬学）の論文として価値あるものと認める。

さらに、平成17年6月20日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。