

氏 名 お の ま さ し
 学位(専攻分野) 博 士 (薬 学)
 学 位 記 番 号 薬 博 第 454 号
 学位授与の日付 平成 13 年 3 月 23 日
 学位授与の要件 学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
 研究科・専攻 薬 学 研 究 科 創 薬 科 学 専 攻
 学位論文題目 リチウムチオラートを開始求核剤とする新規立体選択的閉環反応の開発

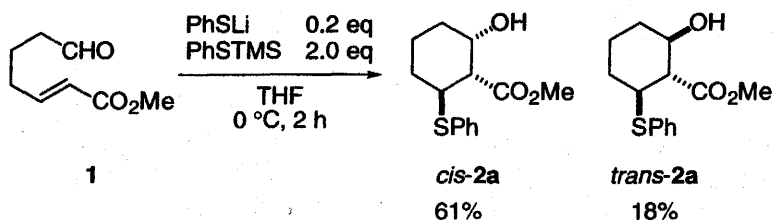
(主 査)
 論文調査委員 教 授 富 岡 清 教 授 竹 本 佳 司 教 授 富 士 薫

論 文 内 容 の 要 旨

炭素-炭素結合形成反応による閉環は、有機化合物の炭素環骨格構築に必要不可欠な合成化学反応である。リチウムエステルエノラートとアルデヒドとの反応は、炭素-炭素結合を作る最も強力で簡便な手法である。しかし閉環反応へと応用するためには、分子内にエステルを持つアルデヒドをエノール化させずにエステルエノラートを選択的に生成させる方法論の開発が必要となる。本研究では、リチウムチオラートを触媒とする α 、 β -不飽和エステルへのタンデム型マイケル-アルドール反応を分子内反応へと展開し、新規立体選択的閉環反応の開発を行った。その結果、開始求核剤となるチオールとしてベンジルチオールを用いると収率、立体選択性が大きく向上することを見いだした。またキラルなチオールを反応に用いる反応の不斉化、更に本閉環反応を鍵反応として抗腫瘍活性を有する(一)-neplanocin Aの全合成を達成した。

〔リチウムチオフェノラートを開始求核剤とする触媒的閉環反応〕

末端にアルデヒドを有する α 、 β -不飽和エステル1を触媒量のリチウムチオフェノラート(PhSLi)とフェニルトリメチルシリルスルフィド(PhSTMS)の共存下反応させるとチオールのマイケル付加に引き続き、生じたリチウムエノラートと分子内のアルデヒドがアルドール反応し、シリカゲルカラムで分離可能な閉環体 *cis*-2a, *trans*-2a がそれぞれ61%, 18%で生成した。



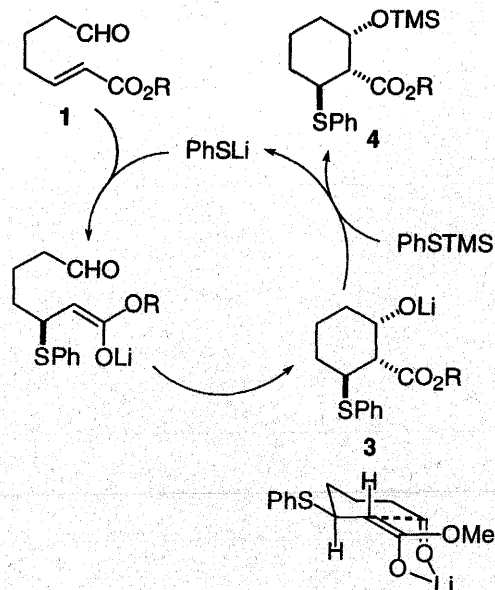
閉環体の立体配置は、Raney Niによる脱硫およびトリブチルスズヒドريدによるOH基の還元によりそれぞれ既知の化合物に変換して決定した。

本反応は、出発物質のリチウムチオラートに偏った熱力学的平衡にあり、アルドール反応によって生じたリチウムアルコキシド3をより安定なTMSエーテル4として捕捉するPhSTMSは反応の立体選択性と収率の向上には不可欠である。PhSTMSは、3を4へと変換した後リチウムチオラートを再生するため、反応の触媒化を可能とする。

また、基質にチオールが付加して生じるリチウムエノラートのリチウム原子とアルデヒドのカルボニル酸素がキレーションした配座を取り閉環反応が進行するため反応の*cis*選択性が発現する。

〔リチウムベンジルチオラートを開始求核剤とする高立体選択的閉環反応〕

反応の平衡を閉環体側へとシフトさせるために、開始求核剤としてより

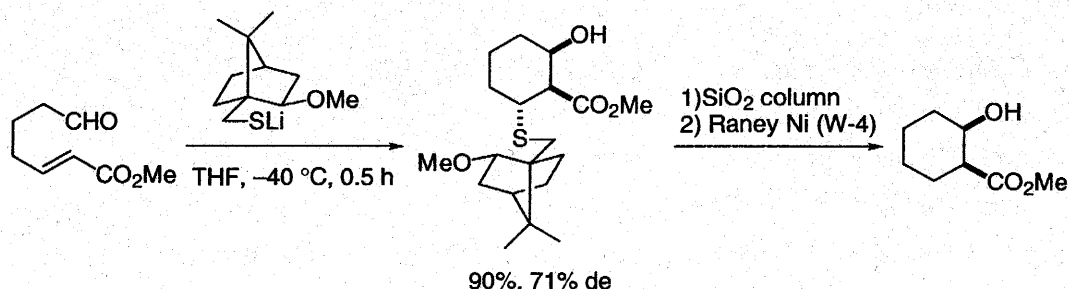


求核性の高いチオールを用い反応の検討を行なった。フェニルチオトリメチルアルミニウムリチウム (PhSAI Me₃Li) を用いて反応を行なうと PhSTMS 非添加でも収率はそれぞれ56%, 15%と良好であった。更に求核性の強いリチウムベンジルチオラート (BnSLi) を反応させると95%収率かつ完璧なジアステレオ選択性で cis 閉環体2bだけを得ることができた。

[反応の不斉化]

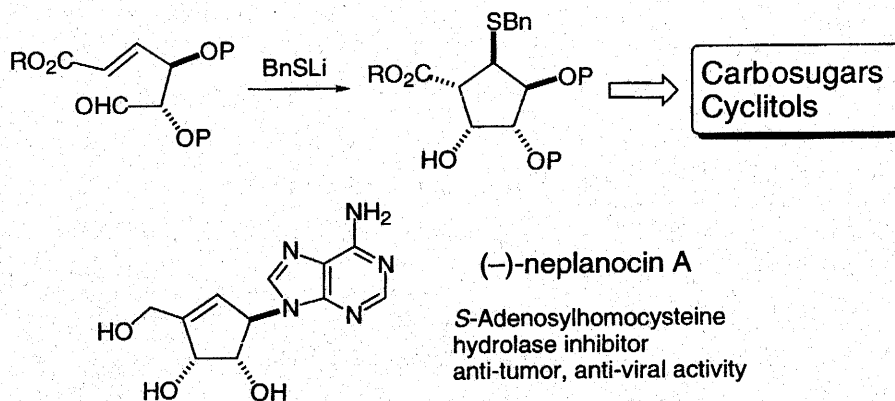
本反応の不斉化を実現すべく D-カンファース

ルホン酸から誘導したキラルなチオールを用いて反応を行なった。THF 中, -40°Cで反応を行うと収率90%, 71%de で光学活性な閉環体を得た。ジアステレオマーはシリカゲルカラムで分離可能でありそれぞれ Raney Ni による脱硫で対応する純粋な光学活性のヒドロキシエステルに変換できた。



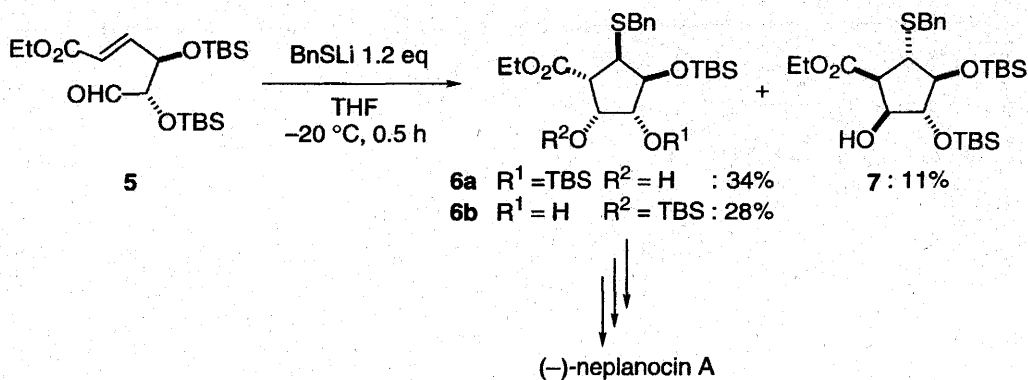
[(-)-neplanocin A の全合成]

本閉環反応では, 5, 6 員環が極めて高収率かつ完璧な立体制御で構築可能である。したがって2つの OH 基を保護したキラルなエステルを基質としてチオールと反応させると環のすべての炭素原子に官能基が導入されたシクリトールやカルボシュガーが合成可能であると期待した。そこで抗腫瘍活性, 抗ウイルス活性を有する(-)-neplanocin A をターゲットとして, そのカルボシュガー部を本閉環反応で構築する全合成を開始した。



D-マンニトールから誘導したキラルな ω-オキソ-α, β-不飽和エステル5とリチウムベンジルチオラートを THF 中反応させると, 6 が計62%, 7 が11%と3種の閉環体が生成した。6は OH 基の保護基の変換, チオールの脱離, アデニンの導入を経て(-)-neplanocin A へと導き全合成を達成した。

以上, リチウムベンジルチオラートを開始求核剤とする新規立体選択的閉環反応の開発に成功した。本反応は, 分子内でリチウムエステルエノラートとアルデヒドを反応させる手法として収率, 立体選択性ともに極めて優れた反応である。またキラルなチオールを用いることで反応を不斉化し71%deで閉環体を得た。更には, 本反応を鍵反応として(-)-neplanocin A の全合成を達成し, シクリトールやカルボシュガーの合成への展開を可能とした。



論文審査の結果の要旨

「リチウムチオラートを開始求核剤とする新規立体選択的閉環反応の開発」と題された本論文は、チオールの ω -オキシ- α 、 β -不飽和カルボニル化合物へのマイケル付加-アルドール連続反応による立体選択的閉環反応の開発の経緯がまとめられたものである。

リチウムエステルエノラートとアルデヒドの反応は最も基本的かつ強力な炭素-炭素結合形成反応である。しかし、閉環反応へと応用するためには同一分子内にアルデヒドを有するエステルのアルデヒドをエノール化させることなくエステルエノラートのみを選択的に生成させる方法論の開発が必要となる。著者の考案は、リチウムチオラートと ω -オキシ- α 、 β -不飽和エステルを反応させると、マイケル付加により生じたエノラートアニオンを瞬時にアルデヒドで捕捉すると閉環反応が可能になるということである。また過去に開発されたマイケル付加を契機とする閉環反応の多くは、収率、立体選択性、基質の一般性で問題を残しており、炭素環の効率的、立体選択的合成は更なる向上が期待される分野である。

1. リチウムフェニルチオラートを開始求核剤とする触媒的閉環反応の開発

ω -オキシ- α 、 β -不飽和エステルと触媒量のリチウムチオフェノラート(PhSLi)をフェニルトリメチルシリルスルフィド(PhSTMS)の共存下反応させると期待通りチオールのマイケル付加に引き続き、生じたリチウムエノラートが分子内のアルデヒドとアルドール反応し、6員環閉環体が2種のジアステレオ混合物として計79%収率で得られた。分子内アルドール反応によって生じたリチウムアルコキシドをより安定なTMSエーテルとして捕捉するPhSTMSの添加が立体選択性と収率の向上に不可欠である事を実験的に証明した。さらに、立体選択性発現モデルも考察している。

2. リチウムベンジルチオラートを開始求核剤とする高立体選択的閉環反応

より求核性の強いチオールとして、フェニルチオトリメチルアルミニウムリチウム(PhSAIMe₃Li)を用いて反応を行なうとPhSTMS非添加でも収率は71%と良好であり、開始反応剤の求核性が重要であることを見いだした。更に求核性の強いリチウムベンジルチオラート(BnSLi)を用いると、4種の可能なジアステレオマーのうちたった1種類のみが95%の高収率で得られることを見つけた。

更に反応の不斉化を実現すべく、D-カンフルスルホン酸から誘導したキラルなチオールを用いて閉環反応を試み、THF中、-40°Cで反応を行うと収率90%、71%deと比較的良好な選択性で光学活性な閉環体を得ることに成功した。

3. (-)-neplanocin Aの全合成

キラルな ω -オキシ- α 、 β -不飽和エステルを基質としてベンジルチオールと反応させると環のすべての炭素原子に官能基が導入されたシクリトールやカルボシュガーが合成可能であると期待し、本閉環反応の生物活性天然物合成への展開を試みた。抗腫瘍活性や抗ウイルス活性を有する(-)-neplanocin Aをターゲットとして選択して全合成を開始した。D-マンニトールから誘導したキラルな ω -オキシ- α 、 β -不飽和エステルとリチウムベンジルチオラートをTHF中反応させると、期待する5員環閉環体が得られた。種々の官能基変換を経て(-)-neplanocin Aの全合成を総収率3%で達成し、本閉環反応の有用性を示した。

以上本研究では、リチウムチオラートを開始求核剤とする新規立体選択的閉環反応の開発に成功した。本反応は、リチウムエステルエノラートを発生させ、次いで分子内でアルデヒドと反応させる手法であり、しかも収率、立体選択性ともに極

めて優れている。また、キラルなチオールを用いると反応を不斉化することが可能でキラルな閉環体を得る事が出来る。更には、本反応を鍵反応として(−)-neplanocin A の全合成を達成し、シクリトールやカルボシュガーの合成への展開を可能とした。

よって本研究は、有機合成化学、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13年2月27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。