

光学活性ジベレリン A₃ の合成研究,
クロム酸を触媒とした第三級アリルアルコールの
酸化的転位反応の発見と応用

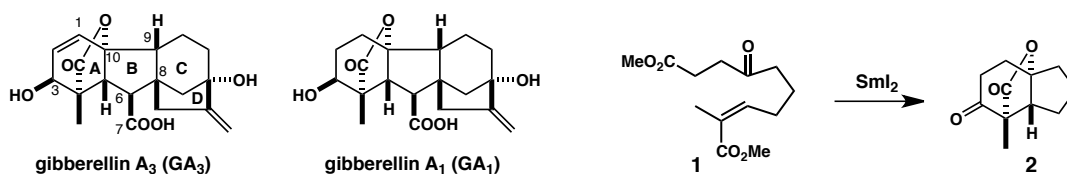
Synthetic Studies on Optically Active Gibberellin A₃,
Discovery and Application of Chromic Acid Catalyzed
Oxidative Rearrangement of Tertiary Allylic Alcohols

平成 24 年度入学 松永和磨 (Matsunaga, Kazuma)

指導教員 齋藤直樹

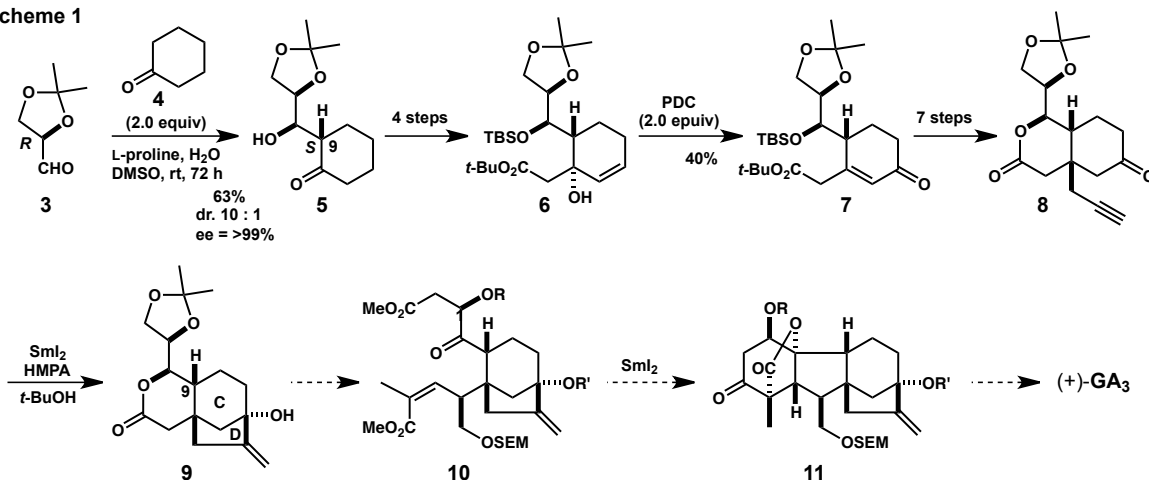
強力な植物生長作用をもつジベレリン A₃ (GA₃) は、ジベレリン類の中でも最も著名な化合物である。特異な 6/5/6/5 員環からなる炭素基本骨格に γ -ラク톤をはじめ多数の官能基と連続する不斉中心がコンパクトに組み込まれている。このように GA₃ は生物活性、および化学構造に興味を持たれ、様々な戦略に基づく全合成研究が行われてきた。

Figure 1



最近、岸田、長岡は、単純な鎖状化合物 **1** から SmI₂ による連続環化により一挙に三環性 γ -ラクトン **2** に変換する斬新で独創性豊かな新反応を見出し、¹⁾ これを鍵ステップとするジベレリン A₁ (GA₁) のラセミ全合成に成功した。²⁾ そこで著者は、この方法をさらに発展させて、光学活性 GA₃ の全合成を計画した。さて、GA₃ は GA₁ より二重結合が一つ多いだけの分子であるものの、この二重結合の存在が A 環部の酸化段階を高め、芳香化しやすくしていることなど、その合成には新たに克服すべき問題が含まれている。

Scheme 1

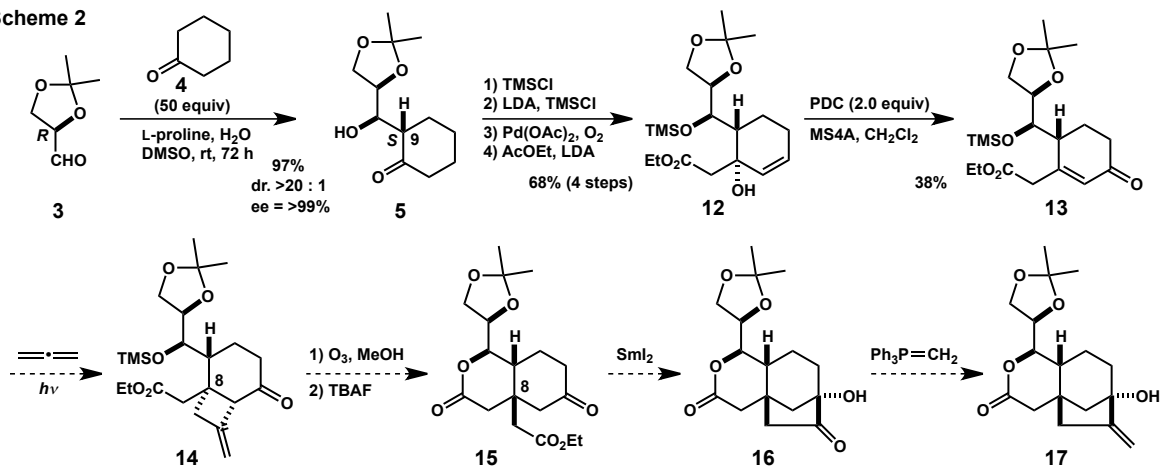


しかし、1位に酸素官能基を備えた **10** を準備すれば、その SmI_2 による連続環化で生じる **11** から GA_3 へ誘導可能である (Scheme 1). 本研究では、まず連続環化前駆体 **10** の合成について検討し、9位不斉点、および CD 環部が構築された **9** の合成に成功した. しかし、この合成ルートでは、L-プロリンを用いたアルドール反応の収率、および選択性、過剰量の六価クロム酸を用いる酸化的転位反応の収率、多工程を要する **7** から **8** への変換反応の収率など多くの問題が残された. そこで、次にこれら問題の解決による効果的な光学活性 GA_3 の合成について検討した.

CD 環部構築ルートの改善

アルキン **8** を経由せずに、より短工程で CD 環部を構築するルートを考案した (Scheme 2). このルートの特徴は、**7** の酢酸ユニットをエチルエステル **13** へ変更することで、ケトンカルボニル基との還元的環化に続く、Wittig 反応で CD 環部を構築する点にある. それに先立ち、**3** から **5** へのアルドール反応の収率、およびジアステレオ選択性の向上を目的として検討した結果、**5** を良好な収率で合成することができた. しかし、**5** から TMS 化、三枝酸化、酢酸エチルとのアルドール反応で得られる **12** の酸化的転位は低収率であり、また、毒性の高い六価クロム酸を過剰量用いなければならなかった. そこで、この変換を触媒量のクロム酸で収率よく行えないか検討することにした.

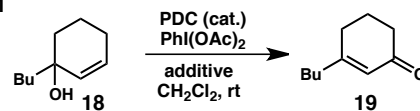
Scheme 2



第三級アリルアルコールの酸化的転位反応³⁾

まず、基質として **18** を選び、この酸化的転位反応が触媒量の PDC と再酸化剤としてのジアセトキシヨードベンゼンで進行するか検討した (Table 1). その結果、クロム酸が触媒として働き、エノン **19** が収率 84% で得られた (entry 1). この反応をアルゴンから酸素雰囲気下に代えて行くと、反応時間を短縮できたが、反応は完結しなかった (entry 2). 次に試薬の当量数を entry 3 に示す条件に変更したところ、収率を 94% まで向上させることができたが、再現性は低いものであった. そこで、次に種々添加剤を検討した結果、最終的に水と無水 MgSO_4 を加えることで、高い再現性と収率で **19** を得ることに成功した (entry 4).

Table 1



entry	PDC (equiv)	PhI(OAc) ₂ (equiv)	additive (equiv)	ambient gas	conc. ^a (M)	time (h)	yield ^b (%)
1	0.01	3.0	-	Ar	0.2	24	84
2	0.01	3.0	-	O ₂	0.2	1	88 ^c
3	0.05	1.5	-	O ₂	0.5	0.25	94 ^d
4	0.05	1.5	H ₂ O (1.0) MgSO ₄ (1.0)	O ₂	0.5	0.25	96
5	2.0	-	-	Air	0.2	3	91

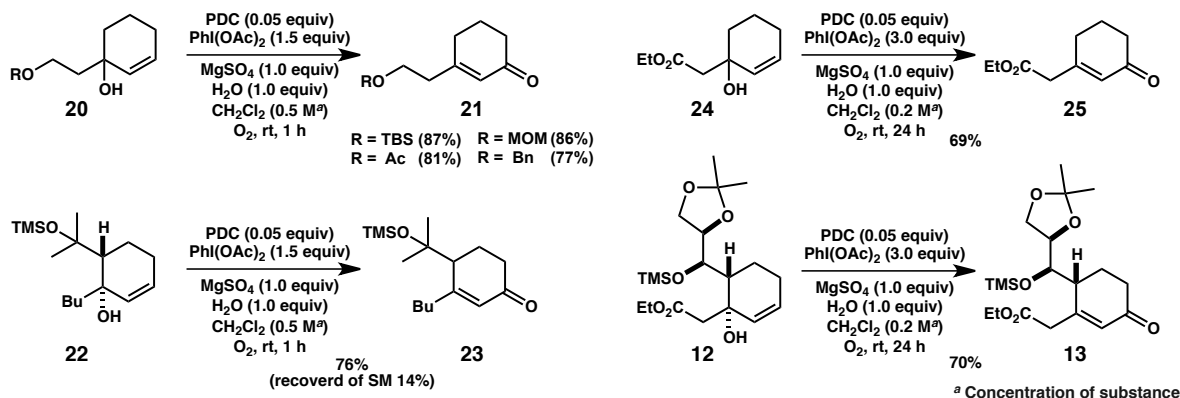
^a Concentration of **20**. ^b Isolated yield.

^c A small amount of **1a** was recovered.

^d Low reproducibility.

この条件下で、水酸基を各種保護した **20**, **22** から対応する **21**, **23** へ、それぞれ変換できた (Scheme 3). 酢酸エチルユニットを有する **24** は Table 1, entry 4 の条件では中程度の収率で **25** を与えるのみであったが、ジアセトキシヨードベンゼンを増量し、基質濃度を下げることで、収率 69% まで向上させることができた. この条件は、酸に弱い官能基を有する GA_3 合成中間体 **12** にも適用可能であり、**13** を収率 70% で与えた.

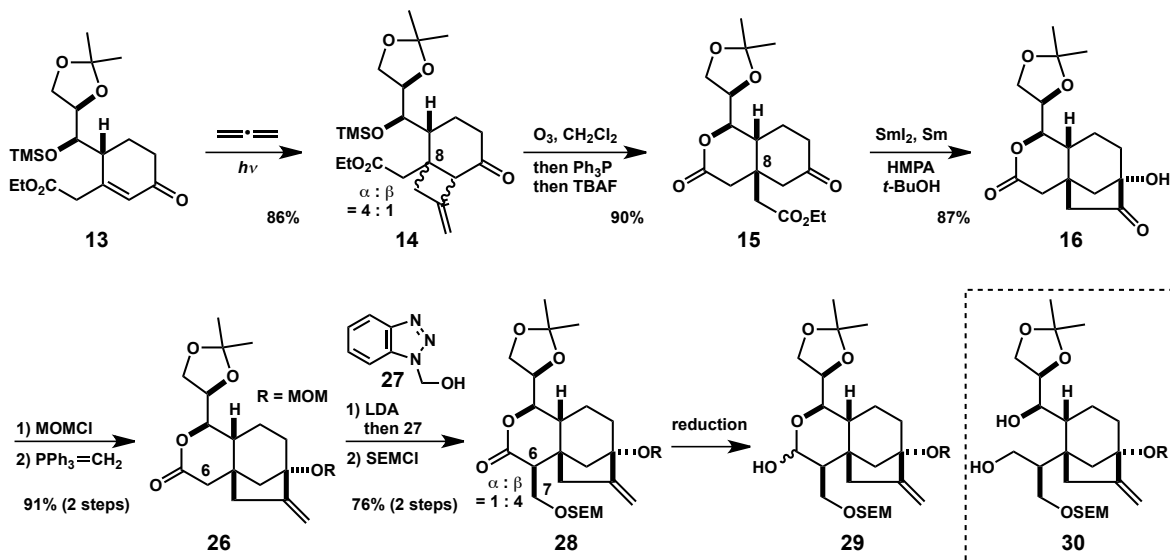
Scheme 3



8 位不斉点の形成, 及び CD 環部の構築

クロム酸を触媒とする酸化的転位反応でエノン **13** が合成できたので, 次に 8 位不斉点および, CD 環部の構築を行った (Scheme 4). エノン **13** とアレンとの光環化反応は $\alpha : \beta = 4 : 1$ と立体選択性に乏しく, 立体異性体の分離も困難であった. しかし生成物を単離することなくオゾン酸化し, PPh_3 で還元した後, 酢酸と TBAF で処理すると **15** だけが収率良く得られた. 続いて **15** から SmI_2 による還元的環化, 水酸基の保護, Wittig 反応で CD 環部 **26** に誘導した. 次に GA_3 の B 環上の 7 位カルボキシル基に相当する 6 位アルコキシメチル基の導入は, **26** の Li エノラートと **27** を用いたアルドール反応に続く SEM 化により可能であり **28** を与えた. さて, この **28** から連続環化前駆体 **10** へ変換するためには, ラクトンを還元開環しジオー

Scheme 4

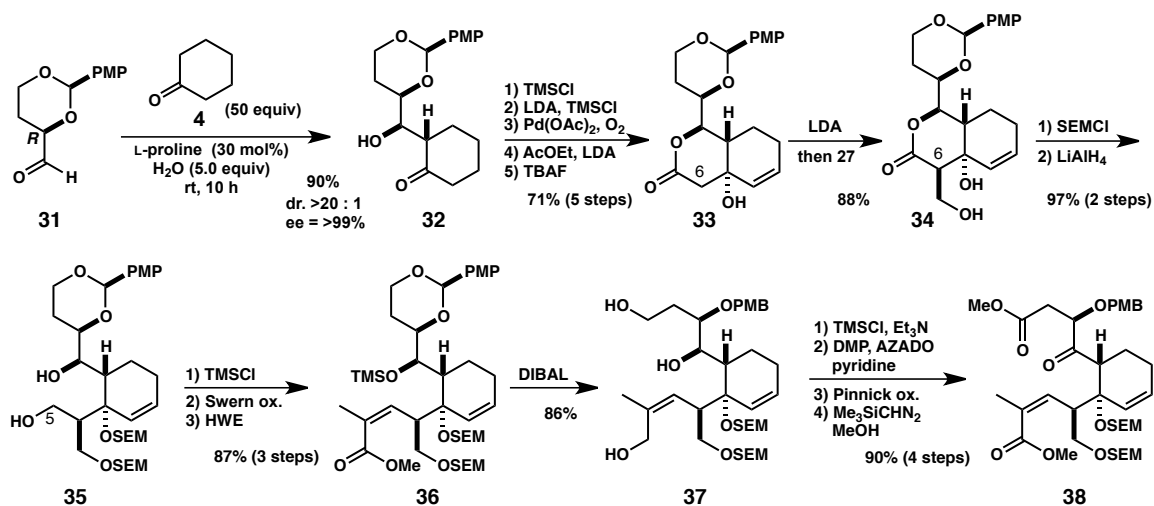


ル **30** に変換しなければならない。しかし、**28** のヒドリド還元はヘミアセタール **29** を与えるのみであり、そのため、CD 環部を構築した後の側鎖の変換では **10** の合成は困難であると判断した。

新規合成ルートによる連続環化前駆体の合成

上記の問題は CD 環部を構築する前に、ABC 環部を構築することで解決できると考え検討した (Scheme 5)。新たな合成ルートでは、アルデヒド **31** を出発原料とし、**4** との L-プロリンを用いたアルドール反応で 9 位不斉点が構築された **32** を合成した。その後、5 工程でラクトン **33** まで導き、**27** を用いたアルドール反応で、高立体選択的に 6 位ヒドロキシメチル基の導入に成功した。ジオール **34** の二つの水酸基を SEM 基で保護し、ラクトンを還元したところ、予想通り CD 環部形成前のラクトンであれば、望むジオール **35** へと変換することができた。次に連続環化前駆体 **38** の合成を検討した。5 位第一級水酸基の選択的な酸化に続く HWE 反応で下部側鎖を伸長し、その後 DIBAL による *p*-メトキシベンジリデンアセタール部、エステル部の還元、TMS 基の除去によってトリオール **37** へ導いた。さらに二つの第一級水酸基を TMS 化した後に、DMP, AZADO 酸化, Pinnick 酸化, メチルエステル化によって高収率で連続環化前駆体 **38** を合成することに成功した。

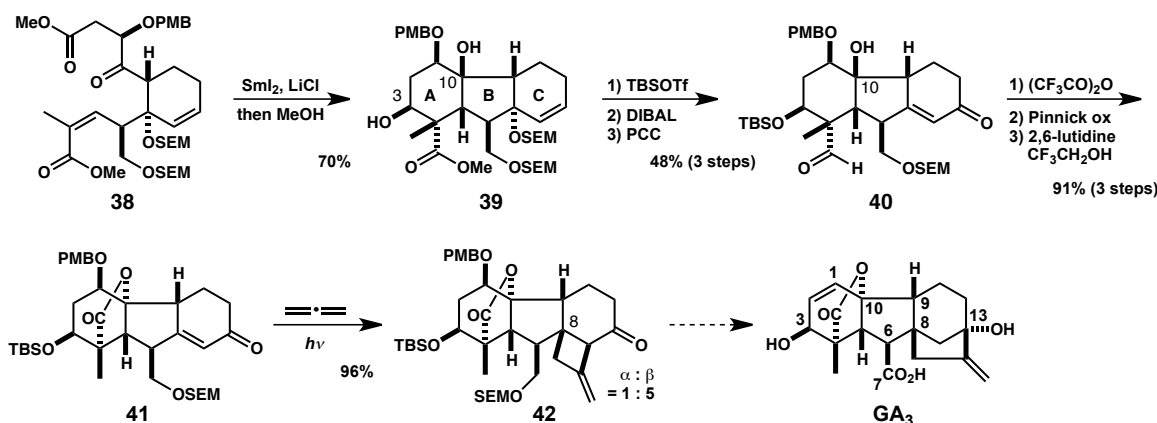
Scheme 5



連続環化反応による ABC 環部構築と重要中間体 42 の合成

38 を合成できたため、鍵反応である SmI_2 による連続環化反応を行った (Scheme 6). 添加剤に LiCl を用いると、還元的環化-Dieckmann 縮合が進行して ABC 環が構築され、これにメタノールを加えることで 3 位カルボニル基を選択的に還元できたが、得られた 39 の 10 位第三級水酸基は β 配置であった. しかし、3 位水酸基の TBS 化とエステルの DIBAL 還元後の PCC 酸化は、酸化的転位反応も併発し不飽和ケトアルデヒド 40 を与え、続いて、10 位水酸基をトリフルオロアセチル化、アルデヒドをカルボン酸に酸化、トリフルオロエタノール中、2,6-ルチジンで処理することで、立体反転を伴いながら γ -ラクトン 41 を形成させることに成功した. さらに 41 をアレンとの光環化反応で 8 位不斉点が構築された重要中間体 42 を合成できた.

Scheme 6



以上、 GA_3 の全合成研究を展開し、アルデヒド 31 から SmI_2 を用いた連続環化反応を含む 25 工程で ABC 環部が構築され、 γ -ラク톤を備えた 42 の合成に成功した. この過程で、クロム酸を触媒とする第三級アリルアルコールの酸化的転位反応を発見し、官能基許容性に優れ、再現性の高い反応条件を見出した.

文献

- 1) Kishida A., Nagaoka H., *Tetrahedron Lett.*, **49**, 6393-6397 (2008)
- 2) 長岡博人, 岸田敦, 第 48 回天然有機化合物討論会, 仙台, 2006 年 10 月, 講演要旨集 187-192.
- 3) Matsunaga K., Hirajima H., Kishida A., Takatori K., Nagaoka H., *Tetrahedron Lett.*, **56**, 5941-5944 (2015).