触媒型求核反応の開発と多環式天然物合成への応用

福　島　正　和*

Development and Application of Catalytic Nucleophilic Reaction in Synthesis of Polycyclic Natural Product

by Masakazu FUKUSHIMA

天然物の中には多様な多縮環骨格を有するものが数多く存在し，それらの合成に当たっては骨格構築と立体制御をいかに効率よく行うかが重要な課題である。また近年，あらゆる産業において環境負荷の低減が求められ有機化学分野においても大量の廃棄物・汚染物質を生みだす従来の量産優先型の化学プロセスから，グリーンケミストリーに根ざした持続可能で環境と人体に優しい化学プロセスへの転換が求められている。その真髄はより安全に，最小限の反応剤から効率よく製品を合成することにある。有機合成的観点から見れば化学量論反応は極力避け，触媒反応を用いる事が望ましい。またこのとき触媒の回収，再使用性も考慮する必要がある。一方合成プロセスに目を転じれば，一つの反応で一つの結合を形成するより，複数の結合を一度に形成した方が後処理の際生じる廃棄物を大幅に軽減することができる。このような観点に基づき著者は，従来化学量論量の試薬が必要とされたドミノマイケル反応およびアルドール反応の触媒化に向けた研究を行った。さらにその応用として天然化合物の合成研究を行った。

第一章ではドミノマイケル反応の開発研究，および天然物 Valerianananoid 類の全合成を行った。ドミノ反応とは直前で発生した反応活性種を１ポットで次の反応へと利用し，ドミノのように連続した結合形成を行う反応である。シクロヘキセノン類のキネティックエノラートと不飽和エステルとのドミノマイケル反応では，分子間，分子内で連続的にマイケル付加が起き，Endo 型のビシクロ［2.2.2］オクタノン化合物を与える。しかしオキソフォロン（シクロヘキセンジオン類）を原料するドミノマイケル反応においては収率の悪さが課題であった。著者はこの原因が塩基にあるのではないかと考え，強塩基の検討を始めた。研究を進める中で，本来化学量論量の強塩基が必要と考えられていた本反応が触媒量の LDA（強塩基）によって好収率で進行することを見出した。別途調製した生成物エノラートを LDA の代わりに用いても同様な結果が得られることから，本反応は生成物エノラート自身が塩基となりオキソフォロンエノラートを再生する特異的な反応メカニズム「自己触媒型反応」であることが明らかとなった。この反応は多置換不飽和エステルや，アクリロニトリル等に対して良好な反応性を示した。また α 位に置換基を持つオキソフォロンを用いても同様に反応は進行した。

次の展開として反応後の廃棄物をさらに低減するため，LDA に代わるリサイクル使用可能な塩基の使用を検討した。安価で回収容易なシリカゲルおよび NMAP に着目し，これをブチルリチウムにより直接アニオン化（固体ブレンステッド塩基）させ反応に

*新潟大学大学院自然科学研究科
現在　旭化成株式会社
〔新潟大学博士（工学）　平成21年３月23日授与〕

用いたところ LDA と遜色のない反応性を示すことが分かった。この触媒の活性種はシリカゲル表面に生じるシロキシドである。シリカゲルはブチルリチウムと組み合わせ少なくとも６回くり返し使用したが，一貫して高収率を与えたことから連続使用にも耐えうることが明らかとなった。ここまでの研究から，自己触媒型ドミノマイケル反応の開発により，塩基の使用を化学量論量から触媒量へ大幅に抑えることができスケール合成にも対応する反応系を構築できた。またイニシエーターにリサイクル使用可能な固体ブレンステッド塩基を用いることで反応に生じる廃棄物を極限まで低減することができた。

次なるステップとして本反応を利用した天然物合成を目指し，(－)-Valerianananoid A~C の全合成を行った。Valerianananoid A ～ C は中国の漢方薬として知られるオミナエシ科の植物から単離構造決定されたユニークな骨格を有する三環性セスキテルペノイドである。光学活性体合成にはビシクロ骨格のエナンチオ選択的構築が必要不可欠である。そこでマイケルパートナーに光学活性なフェニルメンチルアクリレートを用いドミノマイケル反応を行ったところ，過去に報告されている類似例を上回る高収率，高ジアステレオ面選択性にてビシクロ化合物を得ることに成功した。これを足がかりとし(－)-Valerianananoid 類の全合成に着手した。三環性骨格の一部，橋かけ６員環の構築にはケチルラジカルを使用した分子内ケチルカップリング反応を適用した。この際ナフタレンラジカルアニオンを還元剤に用いることで，報告されている従来法に対し収率や副反応の進行を大幅に改善することができた。以上により12ステップ総収率34％にて Valerianananoid A の全合成を達成できた。また Valerianananoid B，C の全合成も同様に達成した。

第二章では Drechslerine A および B の全合成を行った。Drechslerine A および B は海洋紅藻の葉カビが作り出す二次代謝物として単離された化合物である。ビシクロ［3.2.1］オクタン骨格を基本骨格とするユニークな構造ゆえ，未だそれらの化学合成は達成されておらず絶対構造も未定である。著者は d- カルボンを出発原料とし，位置および立体制御されたアリル化を経て分子内アルドール反応を行うことにより基本骨格となるビシクロ［3.2.1］オクタン骨格の構築に成功した。その後の各種官能基の導入は本骨格特有の反応性を考慮することで短段階にて進めることができた。Drechslerine A, および B への変換は共通中間体から Pd 触媒による一酸化炭素挿入反応，および蟻酸還元を行うことによりそれぞれ効率的に合成することができた。

第三章では酸塩基複合触媒による直接的アルドール反応の開発を行った。アルドール反応は本質的に触媒反応であるにもかかわらず過去に報告されているルイス酸＋アミン複合系のアルドール反応では，それらの試薬を少なくとも化学量論量以上必要としていた。これに対し著者は，各種ルイス酸およびルイス塩基を詳細に検討することで，アセトフェノンと p- ニトロベンズアルデヒドとのアルドール反応において，触媒量の酸・塩基によっても反応が進行する反応条件をはじめて見出した。ルイス酸としては LiI, 塩基としてはヒドロキシル基を有するアミノエタノールが最適であることが分かった。また触媒が反応途中で失活してしまう問題点は THF を添加することにより克服できた。この反応条件は安価であり，安全な上，きわめて温和な条件である。

以上，本研究ではドミノマイケル反応およびアルドール反応のような有機合成化学にしばしば用いられる求核型反応に着目し，従来化学量論量の反応剤を用いてきたプロセスを触媒化することに成功した。このことは廃棄物の軽減に大きく寄与した。また，ユニークな多環式骨格を有する天然化合物の合成研究を行い，Valerinananoid 類の全合成においては自己触媒型ドミノマイケル反応をその鍵反応として応用することができた。

謝辞：本研究をおこなうにあたり主指導教員・萩原久大教授，副指導教員・鈴木敏夫教授，星隆先生を中心とした多くの皆様の御指導を賜りました。謹んで御礼申し上げます。