

学位論文題名

Total Synthesis of (-) - Dactylynes

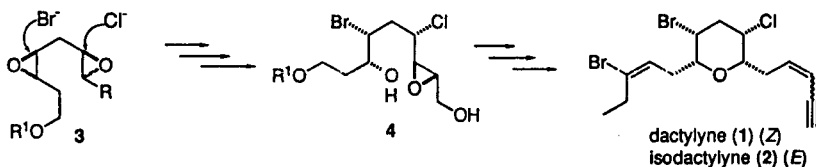
[(-) - ダクチリン類の全合成]

学位論文内容の要旨

ダクチリン (1) およびイソダクチリン (2) は、海産動物アメフラシの一種である *Aplysia dactylomela* の消化管より単離された、中枢神経系に対して生理活性を有する化合物である。特に化合物 1 はペントバルビタールの代謝を阻害する性質を有していると報告されている。構造的には、テトラヒドロピラン環の 2、6 位が 3-プロモ-2-ペンテニル基及びペンテニル基で、また 3、5 位が臭素及び塩素原子でそれぞれ置換されており、これらの四置換基が環にたいして互いにシスの立体配置を有する極めて特異な骨格を有し、合成化学的には非常に興味深い化合物である。我々は今回、(-)-ダクチリン類の最初の全合成を完成した。

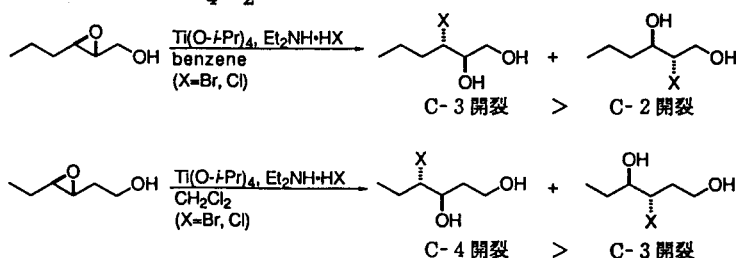
合成計画を図 1 に示す。即ち、1) エポキシアルコールのハロゲン求核剤による新しい開環反応によるビスエポキシド 3 への立体選択的なハロゲン原子の導入、2) ヒドロキシエポキシアルコール (4) の分子内環化反応による全システトラヒドロピラン環の構築、という二つの鍵反応を含んでいる。

図 1. (-)-ダクチリンの合成計画



1. エポキシアルコールのハロゲン求核剤による開環反応

種々の条件検討の後、我々は以下の結果を得た。1) タンテトライソプロポキシド $[\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4]$ をルイス酸として用いた反応では、ジエチルアミンハロゲン化水素塩 ($\text{Et}_2\text{NH}\cdot\text{HX}$) が 2、3-及び 3、4-エポキシアルコールに対し有効なハロゲン求核剤である。2) 2、3-エポキシアルコールの場合、溶媒としてジクロロメタンよりもベンゼンの方が C-3 位攻撃の選択性が良好である。一方、3、4-エポキシアルコールの場合、ベンゼンよりもジクロロメタンの方が C-4 位攻撃の選択性が良く、反応も速やかに進行した (式 1)。3) 2、3-エポキシアルコール及びその誘導体の開環反応では、ジエチルアルミニウムクロライド (Et_2AlCl) 又は Et_2AlCl とジエチルアミン臭化水素塩との混合物を求核剤として用いる事より、前者では塩素の、後者では臭素の非常に高い C-3 攻撃の選択性が得られた (式 2)。

式 1. $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4\text{-Et}_2\text{NH}\cdot\text{HX}$ によるエポキシアルコールの開環反応


$(R=H, Ts, Ms, TBS)$ Et_2AlCl C-3 開裂 >> C-2 開裂
 $(X=Cl)$

$Et_2AlCl + Et_2NH \cdot HBr$ C-3 開裂 >> C-2 開裂
 $(X=Br)$

図2に示した様に、容易に調製の可能な化合物5及び6を、山口法を用いてcouplingする段階から(-)-ダクチリン類の合成を開始した。得られた7を炭酸カリウムでエポキシドとし、還元して8とした。これをエステル化の後、脱シリル化を行い、3,4-エポキシアルコール(9)を得た。9に対して我々の開発した方法を用いた所、望ましいC-4開裂のプロモヒドリン(10)が選択的に得られた。10を3工程でアリールアルコール(11)とした。11に対しSharpless酸化反応を行い、次いでメシル化、脱保護を行い、2,3-エポキシアルコール1-メシレート(12)を得た。これに我々の開発した方法を適用した所、定量的にクロロヒドリン(13)が得られた。化合物13は円滑に目的とする2,3-エポキシアルコール(14)へ誘導された。14まで全工程15段階を要し、通算収率5.2%に達した。

The reaction scheme shows the synthesis of compound 14 from starting materials 5 and 6.

 Step 1: Compound 5 (TBSO-CH₂-CH(Cl)-epoxide) reacts with compound 6 (OTMS-CH₂-CH₂-C≡CH-OMPM) under conditions *a* to give compound 7 (98% yield). Compound 7 is TBSO-CH₂-CH(Cl)-CH(OH)-CH₂-C≡CH-OMPM.

 Step 2: Compound 7 reacts under conditions *b, c* to give compound 8 (96% yield). Compound 8 is TBSO-CH₂-CH(OTMS)-CH=CH-CH(OH)-OMPM.

 Step 3: Compound 8 reacts under conditions *d, e* to give compound 9 (95% yield). Compound 9 is HO-CH₂-CH(OTMS)-CH=CH-CH(OBz)-OMPM.

 Step 4: Compound 9 reacts under conditions *f* to give compound 10 (78% yield). Compound 10 is HO-CH₂-CH(OH)-CH(Br)-CH=CH-CH(OBz)-OMPM.

 Step 5: Compound 10 reacts under conditions *g, h, i* to give compound 11 (86% yield). Compound 11 is PvO-CH₂-CH(OTBS)-CH(Br)-CH=CH-CH(OH)-OMPM.

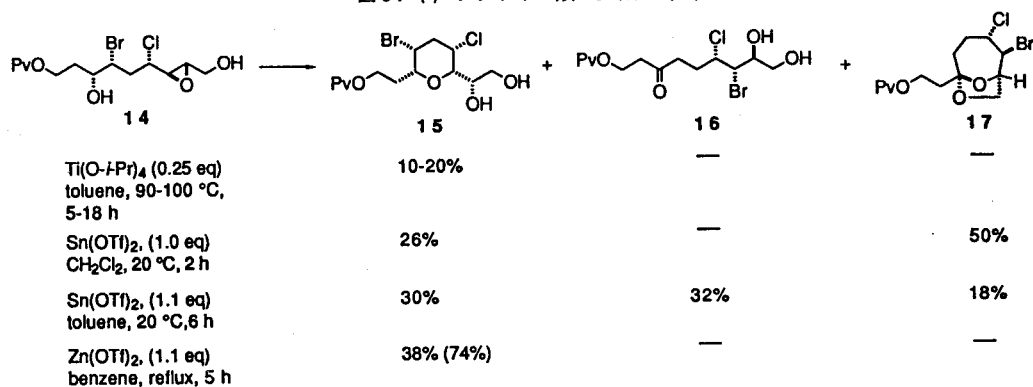
 Step 6: Compound 11 reacts under conditions *j, k, l* to give compound 12 (91% yield). Compound 12 is PvO-CH₂-CH(OTBS)-CH(Br)-CH(OMs)-CH(OH)-OMPM.

 Step 7: Compound 12 reacts under conditions *m* to give compound 13 (100% yield). Compound 13 is PvO-CH₂-CH(OTBS)-CH(Br)-CH(Cl)-CH(OH)-OMPM.

 Step 8: Compound 13 reacts under conditions *n, o* to give compound 14 (96% yield). Compound 14 is PvO-CH₂-CH(OH)-CH(Br)-CH(Cl)-CH(OTMS)-OMPM.

次の反応は 14 のルイス酸による分子内閉環反応である。最初に、ルイス酸として $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$ を選び、種々の条件で検討を加えた。すなわち、図 3 に示すように化合物 14 に対して、溶媒としてトルエンを用いた所、低収率ながら期待すべき閉環生成物 15 を単離することができた。次に反応収率の向上を期待して、ルイス酸として錫トリフレートを用いた。15 の収率は期待どおり向上したが、副生成物として 16 及び 17 が大量に生成した。一方、亜鉛トリフレートを用いた所、副生成物が確認されず、15 のみが好収率で得られ、全合成経路における最大の鍵段階を突破した。

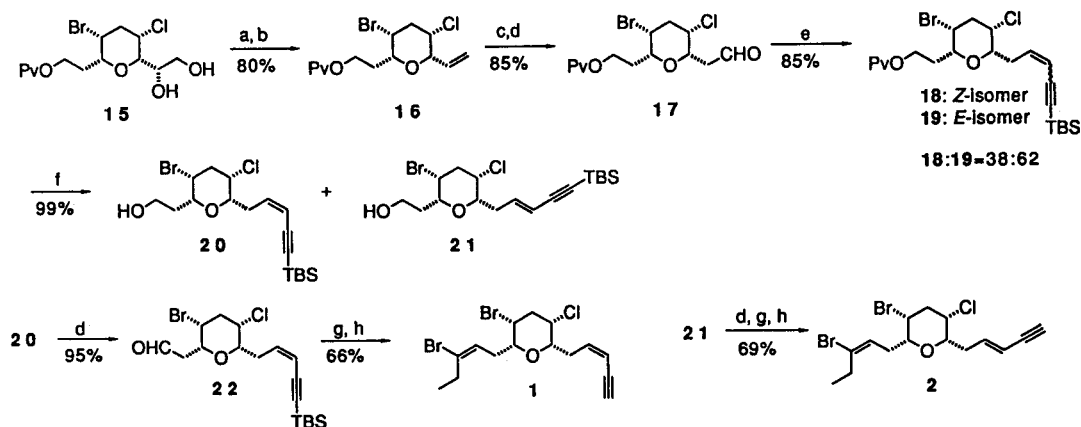
図 3. (-)-ダクチリン類の全合成 (2)



4. (-)-ダクチリン類の全合成 (3)

残る問題は、2 位及び 6 位の側鎖の導入である。先ず 6 位にエンイン部を導入する為、ジオール 15 に Corey 法を適用し、化合物 16 へと誘導した。16 はハイドロボレーション反応によって 1 級アルコールへ変換した後、酸化によってアルデヒド体 17 を得た。17 に対し、Peterson 反応を行った所、エンイン化合物 (18 と 19) が 1 : 1 の割合で得られたが収率は 19 % と低い結果に終わった。そこで Horner-Emmons 型の新しい試薬 (CF₃CH₂O)₂P(O)CH₂C≡CTBS を開発した。これを用いて反応を行った所、85 % の高収率で 18 と 19 が 38 : 62 の割合で得られた。これを単離せず還元することにより、アルコール (20 と 21) へ誘導した。シリカゲルカラムで単離した 20 と 21 はそれぞれ酸化、次いで Wittig 試薬を THF-DMSO の混合溶媒中反応させた所、どちらもプロモプロピリデン側鎖が導入された。得られた成績体のそれぞれについて、脱保護を行い円滑に (-)-ダクチリン (1) および (-)-インダクチリン (2) に誘導され、旋光度を含めてそれぞれが天然品と完全に一致した。

図 4. (-)-ダクチリン類の全合成 (3)



Reagents and conditions: a) CSeCl₂, DMAP; b) 1, 3-dimethyl-2-phenyl-1, 3-diazaphospholidine; c) 9-BBN; NaOH, H₂O₂; d) Swern oxidn.; e) (CF₃CH₂O)₂P(O)CH₂C≡CTBS, KN(TMS)₂, 18-crown-6; f) DIBAL; g) Ph₃P-CBrEt, THF-DMSO; h) TBAF-HF.

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 村 井 章 夫

副 査 教 授 西 田 進 也

副 査 教 授 白 濱 晴 久

学 位 論 文 題 名

Total Synthesis of (-)-Dactylines

〔(-)-ダクチリン類の全合成〕

海産由来の天然有機化合物には、臭素あるいは塩素のようなハロゲン類を含むものが百種類以上知られている。この中には生理的に活性な化合物が数多く知られている。この中でダクチリンおよびイソダクチリンは、軟体動物アメフラシの一種の消化管より単離された、中枢神経系に対して生理活性を有する化合物である。特に前者はペントバルビタールの代謝を阻害する性質を有していると報告されている。構造的には、3-ブロモ-2-ペンテニル基、ペンテニル基、臭素、および塩素という4個の官能基がお互いに同じ方向すなわちシスの立体配置を有する6員環エーテルを母核とし、合成化学的に非常に興味深い化合物である。特に臭素または塩素のようなハロゲンの導入は極めて前例が少なく、ダクチリン類の合成における初期的な研究においても、一般的とされている水酸基からの変換が全く不成功に終るなど、困難な問題を数多く含んだ化合物である。申請者は独自に開発した方法論を展開し、光学的に純粋なダクチリン類の最初の全合成に成功した。

申請者の開発した合成方法論は三つの鍵反応からなっている。すなわち、一つとしてエポキシアルコールのハロゲン求核剤による新しい開環反応の開発、二つとしてヒドロキシエポキシアルコールの分子内環化反応、三つとして2個の側鎖の効率的な導

入反応である。最初の問題において申請者は、二つの新しい一般的な反応を開発した。すなわち、チタンテトライソプロポキサイドをルイス酸として用いると、ジエチルアミンハロゲン化水素塩が2, 3-および3, 4-エポキシアルコールに対し前者ではC-3攻撃の、また後者ではC-4攻撃の有効なハロゲン求核剤となること、また2, 3-エポキシアルコールおよびその誘導体の開環反応では、ジエチルアルミニウムクロライドまたはジエチルアルミニウムクロライドとジエチルアミン臭化水素塩との混合物を求核剤として用いることにより、前者では塩素の、後者では臭素の非常に高いC-3攻撃の選択性が得られることを見いだした。

次に、申請者はこれらの結果を応用して(-)-ダクチリンならびに(-)-イソダクチリンの全合成を計画した。容易に入手可能なかつ光学的に活性な化合物を出発原料とし、上に述べた申請者の開発した二つの方法を組み合わせて、臭素と塩素を位置選択的に初期段階で導入し、ヒドロキシエポキシアルコールを得た。ここまで全工程15段階を要したが、通算収率は52%に達した。かくして得られたヒドロキシエポキシアルコールの分子内環化反応を種々のルイス酸を用いて試みたが、副生成物が多量に確認された。結果的には、ルイス酸として亜鉛トリフレートを用いたところ副生成物が全く確認されず、望ましい環化反応のみが起こり、テトラヒドロピラン環が好収率で得られ、全合成経路における最大の鍵段階を突破することに成功した。

残る問題は二つのアルケニル側鎖の導入である。申請者は独自に開発した新しい試薬を用い、高収率で目的化合物へと誘導することに成功した。このようにして得られた最終生成物は、天然の(-)-ダクチリンおよび(-)-イソダクチリンとすべての点で完全に一致した。以上によってこれらの化合物の世界で初めての全合成が完成した。申請者が確立した合成経路は、出発原料よりそれぞれ25工程を含んでいるが、通算収率は14%以上に達した。

以上の研究成果は、合成が困難で成功例の少ない含ハロゲン海産天然物に対する一般的な合成法として極めて有用な結果を提供しており、有機合成化学の分野に新しい合成方法論を展開したという点において高く評価され、審査員一同は、申請者が博士(理学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認めた。