

学位論文題名

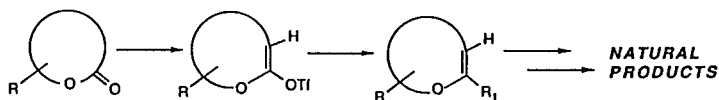
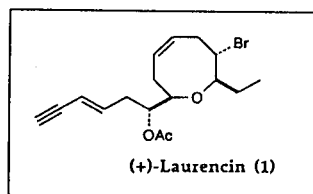
Total Synthesis of (+) - Laurencin

((+) - ローレンシンの全合成)

学位論文内容の要旨

海産天然物の中には環状エーテル構造を有する化合物が数多く知られている。特に紅藻ソゾ属 (*Laurencia* 属) からはすでに数十種の中員環エーテル化合物が単離、構造決定されている。中でもローレンシン (1) は 1965 年入江らによって単離されたはじめての中員環エーテル天然物として有名である。我々はこれら中員環エーテル系化合物の一般的な合成法の開発と、その応用として、(+)-ローレンシンの全合成を行った。

エノールトリフルオロメタンスルホネート (エノールトリフレート) は近年、有機合成化学上、重要な官能基の一つとして広く認識されている。アルデヒドまたはケトンから得られるエノールトリフレートの合成及び反応性は詳細に研究されているが、エステルまたはラクトンカルボニル化合物からのエノールトリフレートの合成については未だ報告されていない。我々は下に示すラクトンのエノールトリフレートを經由する置換環状エーテルへの変換反応が、ローレンシンをはじめとする中員環エーテル系化合物の一般的な合成法として有用であると考へ、以下の検討を行ったので報告する。



1. ラクトンエノールトリフレートの調製とアルキル化反応

種々条件検討の結果、我々はラクトンから相当するエノールトリフレートを安定な状態で調製する新しい反応条件を見出した。代表的な結果を表 1 に示す。

表 1. エノールトリフレートの調製とアルキル化反応

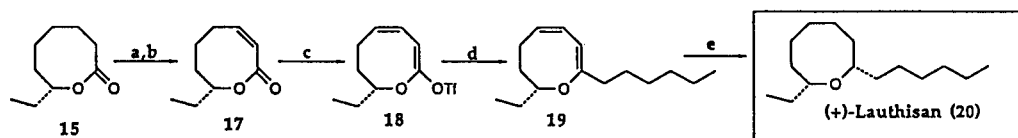
Run	Lactone	Enol triflate	Yield %	R_2CuLi	Product	Yield %
1			75	Bu_2CuLi THF-HMPA		65
2			89	Ph_2CuLi		71
3			95	Me_2CuLi		58
4			0			
5			73	Bu_2CuLi		82

6員環及び7員環の場合、ラク톤は対応するエノールトリプレートに円滑に変換された。8員環ラク톤の場合は環開反応が起こり、多量体が得られるのみであった。しかし、不飽和8員環の場合は期待通り、ジェノールトリプレートが好収率で得られた。得られたエノールトリプレートはいずれの場合も痕跡量のHMPAの添加によって安定化される事がわかった。この様にして得られたエノールトリプレートは精製する事なく種々のジアルキル銅リチウムと反応させると、対応するアルキル置換環状エノールエーテルに円滑に変換された。

2. (+) -ローチサンの合成

ローチサン (20) は天然物ではないが、これを母核とするローレンシン (1) 等の基本骨格としてこの分野での合成目標化合物の一つとなっている。我々が開発した方法論の有効性を確認する目的で (+) -20の合成を行った。合成経路を図1に示す。既知物質である 15 をTHF中、TBSOTfをヒューニッヒ塩基の存在下反応させ、定量的にシリルケテンアセタールとし、辻らの方法で不飽和ラクトン (17) へと誘導した。17 はジェノールトリプレート (18) とした後、直ちにジヘキシル銅リチウムとの反応で化合物 (19) へと変換された。19 をTHF中で水素添加し、主生成物 (20) と副生成物 (21) を3:1の割合で得た。分離された 20 は (+) -ローチサンに、すべての点で一致した。

図1. (+) -ローチサンの合成



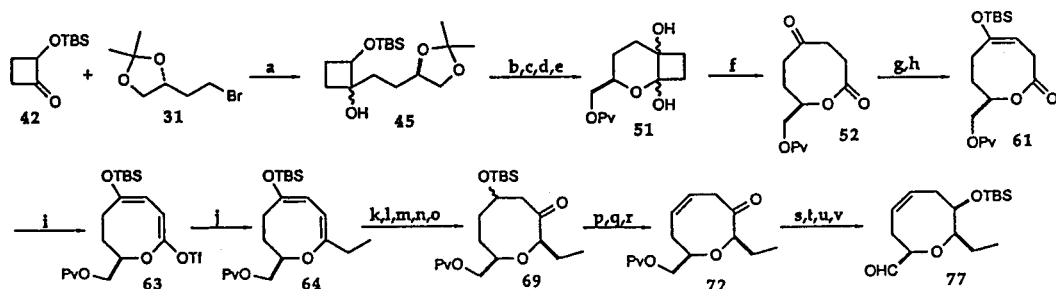
Reagents and conditions: (a) TBSOTf, *i*-Pr₂NEt, 95 %; (b) allyl methyl carbonate, Pd(OAc)₂, MeCN, 83 %; (c) LiHMDS/THF-HMPA, PhNTf₂, 60 %; (d) Hex₂CuLi, 63 %; (e) H₂, 10 % Pd/C, 78 %.

3. (+) -ローレンシンの全合成

今回我々の方法論をもとにして光学活性ローレンシンの全合成を行った。

(R) -リンゴ酸から導かれるプロマイド (31) とシクロブタノン誘導体 (42) はリチウム存在下で 45 へと変換された。45 は脱保護、酸化反応、及び酸処理をへてビシクロ体へと誘導され、1級アルコールの選択的な保護を行い化合物 51 と与えた。51 は酸化的開裂反応を行うことによりケトラクトン (52) へ高収率で導かれた。52 のケトン部分を保護するためにアセタール化、還元、ウィッティヒ反応等を試みたが、いずれの場合にも望ましい反応が進行せず、環開反応が優先的に進行した。最終的にケトンを経由してエノールシリルエーテルに変換する事でこの問題を解決した (図2)。

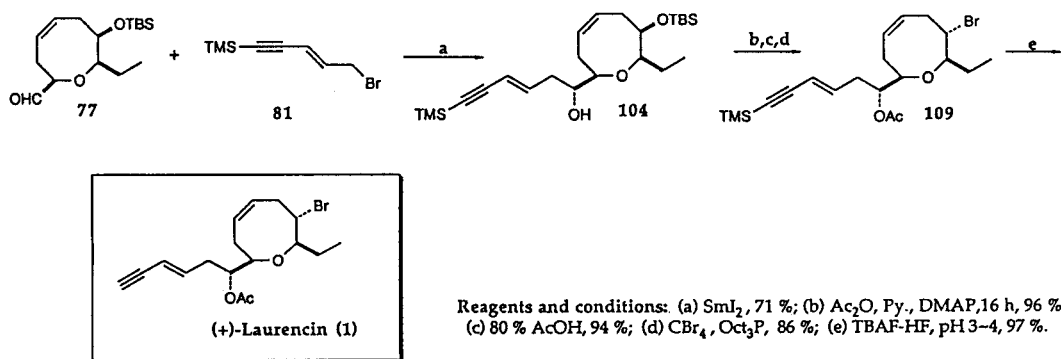
図2. (+) -ローレンシンの全合成 (1)



Reagents and conditions: (a) Li, 77%; (b) TBAF, 95%; (c) SO₃·Py, TEA, DMSO, 86%; (d) PTS, 93%; (e) PvCl, Py, 86%; (f) Pb(OAc)₄, 92%; (g) TBSOTf, TEA; (h) SiO₂, CH₂Cl₂, 77% from 52; (i) LiHMDS/THF-HMPA, PhNTf₂, 65%; (j) Et₂CuLi, 70%; (k) TBAF, 80%; (l) NaBH₄, 97%; (m) TBSOTf, TEA, 98%; (n) BH₃-THF, H₂O₂, NaOH, 73%; (o) Swern Oxidn., 95%; (p) HF, 96%; (q) (Oct)₃P/CCl₄; (r) DBU, 93% from 70; (s) L-Selectride, 91%; (t) TBSOTf, TEA, 90%; (u) DIBAL/CH₂Cl₂, 100%; (v) Swern Oxidn., 94%

すなわち、ケトラクトン (52) を過剰の TBSOTf 及び TEA と処理する事で一端、ジェノールシリルエーテルとし、これをシリカゲル処理する事により目的とするエノールシリルエーテル (61) へと導いた。61 はエノールトリフレート (63) を経由してジエチル銅リチウムと反応し、化合物 (64) を与えた。64 は通常の反応条件下、以下の5段階をへてオキソカン (69) へ誘導された【(i) エノールシリルエーテルの脱保護；(ii) 生成したケトンの還元；(iii) 2級アルコールの保護；(iv) ハイドロボレーション；(v) スワーン酸化】。化合物 (69) は脱保護の後、クロル化に引きつづき脱 HCl を行くと、 β , γ -不飽和ケトン体 (72) を熱力学的に安定な化合物として優先的に与えた。72 のケトン部を立体選択的に還元し、74 へと変換した。74 のアルコール部分を保護し、酸化、還元反応を行う事により望ましい立体配置を持ち、ローレンシンの全合成において極めて重要な鍵中間体と考えられる 77 へ導く事ができた (図2)。アルデヒド (77) に対するエンイン部の導入が次の重要な問題となるが、有機合成化学上、この様なアリリックエンイン構造を持つハロゲン化合物を直接一度にアルデヒド又はケトンへ導入した例は知られていない。種々条件検討の結果、ヨウ化サマリウムを用いるとエンイン部が高収率で一気導入出来る事が判明した (図3)。側鎖を導入した 104 はアセチル化の後、選択的に2級水酸基の保護基のみを脱保護し、生じた2級水酸基への反転条件下における臭素原子の導入は四臭化炭素及びトリオクチルホスフィンを用いる事で高収率で達成された。最終的に臭素化物 (109) の脱保護を行う事により結晶を得た。これは (+)-ローレンシン (1) にすべての点で一致した (図3)。

図3. (+)-ローレンシンの合成 (2)



以上によって当初のカップリング反応より27工程、通算収率2.5%で(+)-ローレンシン (1) の合成法を完成した。

4. 結論

- (1) 中員環ラクトンをそのエノールトリフレートを経由して置換環状エーテルへ変環する新しい方法論を開発した。
- (2) 本法を用いて (+)-ローレンシン及び (+)-ローレンシンの全合成を行った。
- (3) これらの結果は本法が中員環エーテル化合物の一般的合成法として有用である事を示している。

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 (+)-Laurencin

[(+)-ローレンシンの全合成]

海産天然物の中には環状エーテル構造を有する化合物が数多く知られている。特に紅藻ソゾ属(*Laurencia*属)からはすでに数十種の中員環エーテル化合物が単離構造決定されている。中でもローレンシンは入江らによって1965年に単離された初めての含中員環エーテル天然物として有名である。これら中員環エーテル化合物の有効かつ一般的な合成方法の展開は、合成化学に残された大きな問題として、従来多くの合成化学者が挑戦したにも拘らず実現されていなかった。申請者は、入手の容易なラクトン化合物からの直載的な変換による中員環エーテルの構築という合成化学者の夢を実現することによって一般的な合成法を開発し、その応用として、(+)-ローチサンおよび(+)-ローレンシンの全合成を完成した。

エノールトリフルオロメタンスルフォネート(以下エノールトリフレートと略す)は、近年有機合成化学上、重要な官能基の一つとして広く認識されている。アルデヒドまたはケトンから得られるエノールトリフレートの合成および反応性は詳細に研究されているが、エステルまたはラクトンカルボニル化合物からのエノールトリフレートの合成については未だ報告されていない。申請者はケテンアセタール構造をもつ中員環ラクトンのエノールトリフレートを経由する置換環状エーテルへの変換反応が、ローレンシンをはじめとする中員環エーテル系化合物の一般的な合成法として有用である

ことを見いだした。すなわち、6員環および7員環の場合、ラク톤は対応するエノールトリフレートに円滑に変換された。8員環ラク톤の場合は多量体が得られるにとどまった。しかし不飽和8員環誘導体を用いれば、期待どおりジエノールトリフレートが好収率で得られたことでこの問題を解決した。これらのエノールトリフレートは精製することなく種々のジアルキル銅リチウムと反応させると、対応するアルキル置換環状エノールエーテルに円滑に変換された。

次に、申請者はこれらの結果を天然物合成に応用した。(+) -ローチサンは天然物ではないが、これを母核とするローレンシン等の基本骨格として、この分野での代表的な合成目標化合物の一つとなっている。申請者は、光学活性な不飽和8員環ラク톤から対応するジエノールトリフレートを経て置換環状エーテルへと効率よく変換した。誘導された最終生成物は(+) -ローチサンに、すべての点で完全に一致した。以上の合成は、既知の出発原料からわずかに6段階で達成され、通算収率は17%に達した。

最後に、申請者はこれらの方法論を基にして光学活性ローレンシンの全合成を行った。この化合物は4個の不整炭素を有し、また特異的なエンイン側鎖を有する8員環エーテルであり、有機合成化学分野における当面の研究課題として、世界各地で合成の目標化合物となっている。申請者が成功した合成経路は主として三つの重要段階から成り立っている。すなわち、一つは置換された光学活性8員環ラク톤の効率的な合成法の開発、二つとして、申請者が開発した方法論の応用としての8員環ラク톤のジエノールトリフレートを経由した光学活性置換環状エーテルの構築、三つとして、エンイン側鎖の効率的構築である。前者二つの問題は独自の方法論の展開によって円滑に解決された。三つ目の重要段階としてのアルデヒドに対するエンイン側鎖の一段階導入反応は、今までに知られていなかった。申請者は、ヨウ化サマリウムを用いるとエンイン官能基が高収率で一気に導入できる新しい反応を開発した。以上によって(+) -ローレンシンの、世界で初めての全合成が完成した。以上の合成は出発原料より27工程で達成され、通算収率は2.5%に達した。

以上の研究成果は、本法が合成の極めて難しいとされていた中員環エーテル化合物の一般的合成法として有用であることを示しており、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。