

学 位 論 文 題 名

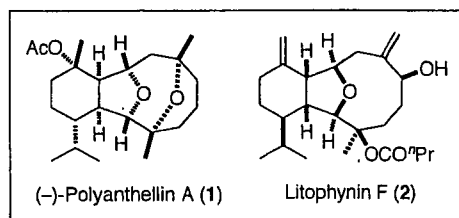
Total Synthesis of Cladiellin Terpenoids on the Basis of a Higher Order Cycloaddition Reaction

(高次付加環化反応を基軸とするクラジエリントerpノイドの全合成)

学位論文内容の要旨

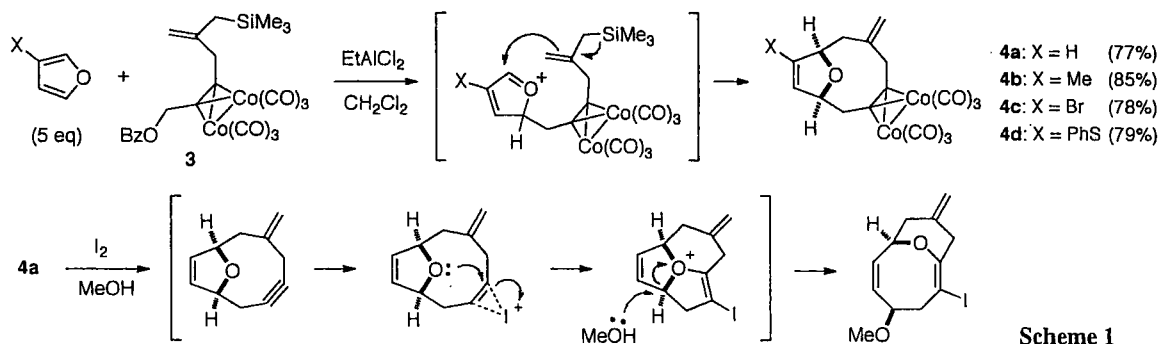
海産生物由来の天然有機化合物は近年、多彩な生物活性機能と複雑な分子構造の両面から注目を集めている。海産天然物の全合成は、新反応や効率的合成手法を必要とすることが多く、有機合成化学の発展を促してきた。

申請者は、ジコバルトアセチレン錯体を用いる形式的[6+4]型付加環化反応を開発し、これを基盤としてクラジエリントerpノイドに属する海産天然物ポリアンテリン A (1) および リトフィニン F (2) の全合成研究を展開した。



1. アセチレンジコバルト錯体とフラン誘導体の[6+4]型付加環化反応

フランは Diels-Alder 反応や[4+3]型付加環化反応における 4 炭素ユニットとして用いられているが、中員環の構築に適用された例は知られていない。申請者は、脱離基とアリルシリル部位を合わせ持つジコバルトアセチレン錯体 **3** とフランの形式的[6+4]型付加環化反応を開発した。本反応は、3 位に置換基を有するフラン誘導体にも適用可能であり、酸素渡環部を有する 10 員環化合物 **4** が位置選択的に合成できる。さらに、環状コバルト錯体 **4a** の脱錯体化反応を検討し、酸素渡環部の転位を伴う特異なヨウ素化反応を見出した (Scheme 1)。

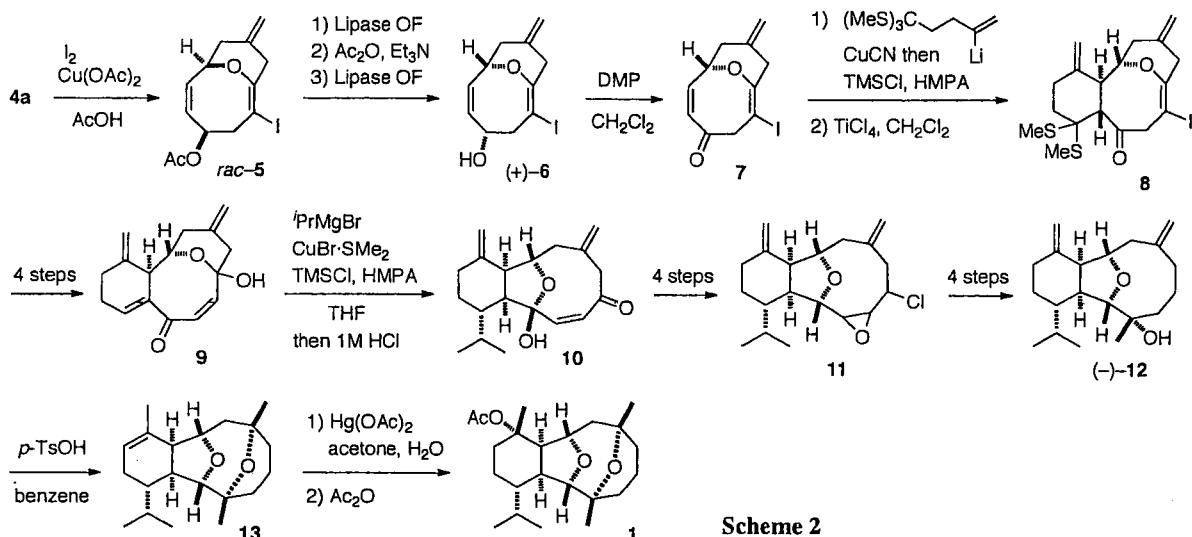


Scheme 1

2. 形式的[6+4]型付加環化反応を基盤とする(-)-ポリアンテリン A の不斉全合成

(-)-ポリアンテリン A (1) は、2003 年に Ospina らによりサンゴから単離されたクラジエリントerpノイドであり、抗マラリア原虫活性を示す。申請者は、先に開発した形式的[6+4]型付加環化反応を基盤とするクラジエリン骨格構築法を開発し、**1** の不斉全合成を行った。

まず、付加環化体 **4a** に酢酸中でヨウ素と酢酸銅(II)を作用させてアリル酢酸エステル **5** に変換後、リパーゼによる光学分割を経て光学活性ケトン **7** を合成した (Scheme 2)。

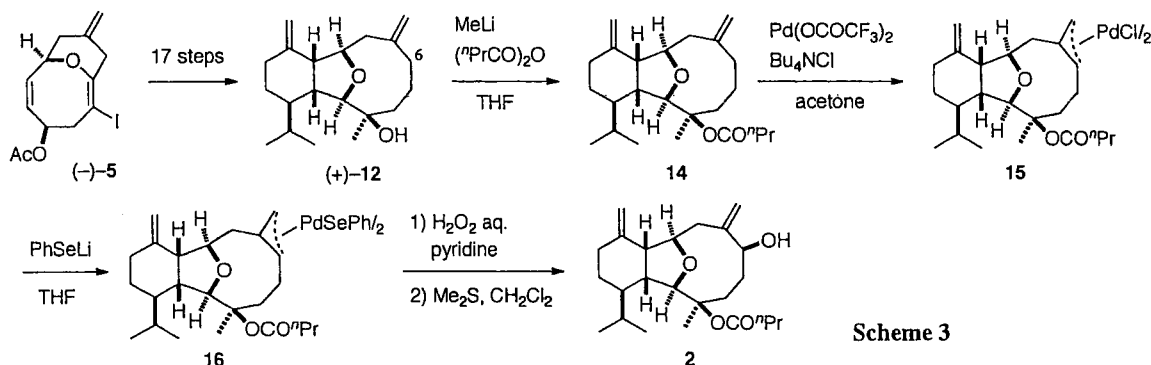


Scheme 2

エノン **7** に対する有機銅試薬の立体選択的共役付加反応および分子内環化反応を経て6員環を構築し、得られたジチオアセタール **8** を4工程でジエノン **9** へ変換した。銅触媒存在下、Grignard 試薬を共役付加させて立体選択的にイソプロピル基を導入後、希塩酸で処理するとラクトール部の異性化が進行し、クラジエリン骨格を有する化合物 **10** が得られた。エポキシド **11** の開環を経て合成した3級アルコール **12** を酸で処理し、渡環エーテル部の構築と6員環上の二重結合の異性化を行った。最後にアルケン **13** のオキシ水銀化反応により得た3級アルコールをアセチル化し、(-)-ポリアンテリン A (**1**) の不斉全合成に成功した。

3. 特異なアリル位酸化反応を鍵とするリトフィニン F の不斉全合成

リトフィニン F (**2**) は1991年に高知大学の越智らによって宿毛湾に生息するサンゴから単離・構造決定されたクラジエリントerpeneノイドである。申請者は、(-)-ポリアンテリン A (**1**) の合成中間体 (-)-**12** の鏡像異性体を経由する **2** の不斉全合成を検討した。その鍵となるのは、合計4カ所のアリル位炭素を有するジエン **12** の6位炭素を位置および立体選択的にアリルアルコールに変換する酸化法の開発である。まず、リパーゼによる光学分割で得た (-)-**5** から出発し、先と同様の合成経路により酪酸エステル **14** を得た。このものに量論のトリフルオロ酢酸パラジウム(II)を作用させたところ、最も立体障害が小さい6位炭素上で選択的に反応が進行し、 π -アリルパラジウム錯体 **15** が生成することを見出した。パラジウム上の置換基を PhSe 基に交換して得た錯体 **16** を過酸化水素酸化すると、立体選択的に2級水酸基が導入され、これによりリトフィニン F (**2**) の全合成が達成された (Scheme 3)。



Scheme 3

学位論文審査の要旨

主 査	教 授	谷 野 圭 持
副 査	教 授	及 川 英 秋
副 査	教 授	澤 村 正 也
副 査	教 授	坂 口 和 靖
副 査	講 師	難 波 康 祐

学 位 論 文 題 名

Total Synthesis of Cladiellin Terpenoids on the Basis of a Higher Order Cycloaddition Reaction

(高次付加環化反応を基軸とするクラジエリントerpノイドの全合成)

海産生物由来の天然有機化合物は近年、多彩な生物活性機能と複雑な分子構造の両面から広く注目を集めている。海産天然物の全合成は、新反応や効率的合成手法を必要とすることが多く、有機合成化学の発展を促してきた。クラジエリントerpノイドは、主にサンゴから見出される海産天然物であり、60 種以上の類縁体が単離されている。これらは、酸素渡環部を含む 10 員環が 6 員環とフューズしたユニークな骨格上に多数の酸素官能基を有し、活発な合成研究の対象となってきた。

このような背景の下、著者はジコバルトアセチレン錯体を用いる形式的 [6+4] 型付加環化反応を開発し、これを基軸としてクラジエリントerpノイドの不斉全合成を達成した。本博士論文は、その成果を 4 章にわたってまとめたものである。序章では、サンゴに含まれる海産天然物であるクラジエリントerpノイドとそれらの生物活性について解説した後、従来の全合成研究例を概観している。次いで第 1 章では、ジコバルトアセチレン錯体を用いる形式的 [6+4] 型付加環化反応の開発について述べている。まず、6 炭素ユニットとして脱離基および求核部位を有するジコバルトアセチレン錯体を合成し、ルイス酸存在下でフランとの付加環化反応を検討した。その結果、6 炭素ユニットの求核部位がエノールシリルエーテルの場合には目的物の収率は低いものに対して、対応するアリルシランを用いると高収率で付加環化体が得られることが見出された。次に、本反応を 3 位に置換基を有するフラン誘導体に適用し、種々の付加環化体を高収率かつ位置選択的に合成している。さらに、付加環化体の脱錯体化法を検討し、酸素渡環部の転位を伴う特異なヨウ素化反応を

開発している。

第2章では、第1章で確立された付加環化反応を基軸とするクラジエリン骨格構築法の開発と、(-)-ポリアンテリンAの全合成を述べている。まず、付加環化体の脱錯体化反応で得た酢酸エステルを、リパーゼを用いて光学分割している。この中間体をエノンに変換後、有機銅試薬の共役付加および分子内環化を経て6員環が構築された。続いて、イソプロピル基の共役付加反応と酸性条件下での異性化反応を行い、クラジエリン骨格を有する中間体に導いている。最後に、官能基変換とメチル基の立体選択的付加を経て(-)-ポリアンテリンAの不斉全合成が達成された。第3章では、6位に水酸基を有するクラジエリントルペノイドであるリトフィニンFの全合成について述べている。その鍵は、アリル位炭素の位置および立体選択的酸化であり、パラジウム錯体と有機セレン試薬を用いる特異な変換法を開発することで、全合成に成功している。

これを要するに著者は、ジコバルトアセチレン錯体を用いる形式的[6+4]型付加環化反応と酸素渡環部の転位を伴う付加環化体の脱錯体化反応を独自に開発し、これらを鍵とするクラジエリントルペノイドの全合成を達成した。これらの成果は、複雑な構造を有する天然物の独創的全合成として評価されると共に、その過程で開発された新手法は、広範な環状化合物の立体選択的合成に応用可能と期待され、精密有機合成化学に対して貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士(理学)の学位を授与される資格あるものと認める。