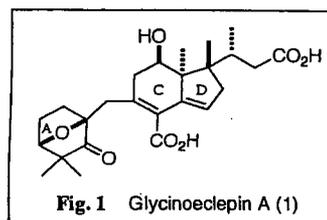


## Asymmetric Total Synthesis of Glycinoeclepin A and B

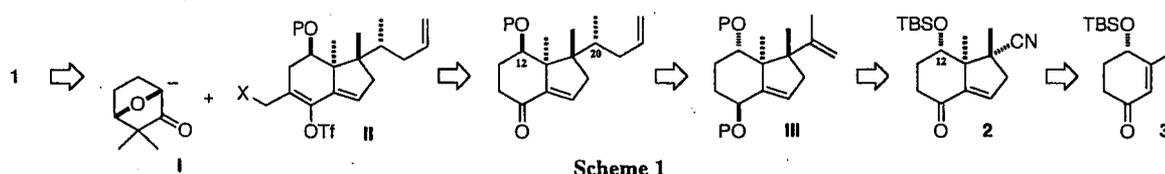
(グリシノエクレピン A および B の不斉全合成)

## 学位論文内容の要旨

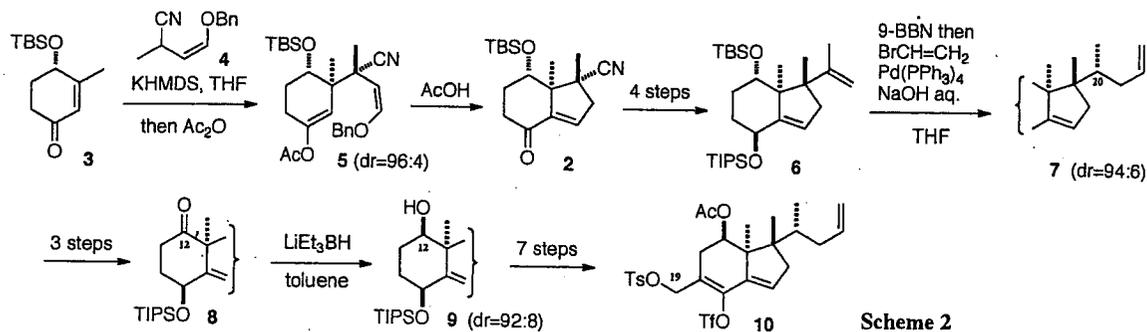
自然界には複雑な環骨格を有し、かつ興味深い生物活性を示す天然有機化合物が広く存在しており、それらの合成研究が新反応開発を中心とする有機合成化学の発展を促してきた。申請者は、ニトリル誘導体を用いるシクロペンテンアヌレーション法と特異な橋頭位アニオン発生法を開発し、これらを基軸とするグリシノエクレピン A(1) (Fig. 1) および B の全合成研究を展開した。



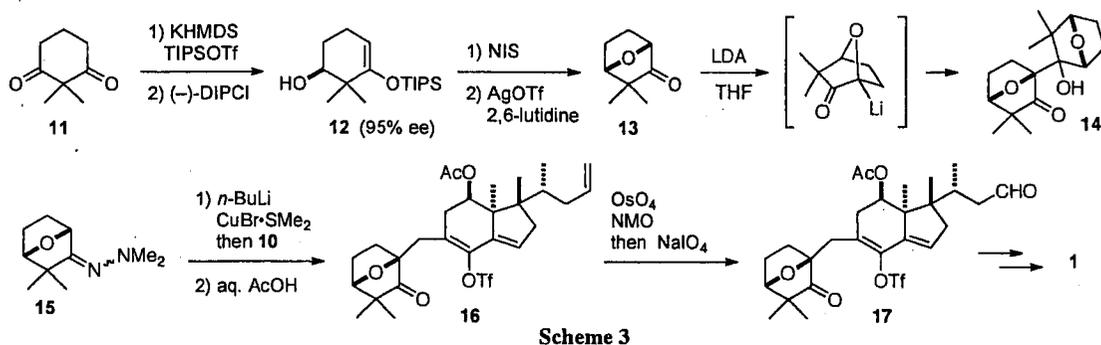
1 は本学化学科の正宗らによってインゲン豆の乾燥根から単離されたテルペノイドであり、豆類の収穫に甚大な被害を与えるダイズシスト線虫の孵化促進に顕著な活性を示す。その全合成における最重要課題は、互いに隣接する四級不斉炭素を含む CD 環部の立体選択的構築および A 環部の効率的導入である。既に国内外の 3 グループにより 1 の全合成が報告されているが、申請者はより効率的な全合成を目指し、次の合成戦略を立案した (Scheme 1)。すなわち、A 環部の導入には橋頭位アニオン I と CD 環セグメント II のカップリング反応を用い、D 環上の側鎖はジエン III の立体選択的ヒドロホウ素化反応により構築することとした。III の前駆体となるエノン 2 は、先に開発した立体選択的シクロペンテンアヌレーション法により合成することとし、その原料として文献既知の光学活性エノン 3 を用いる計画である。



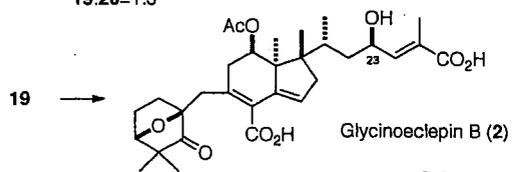
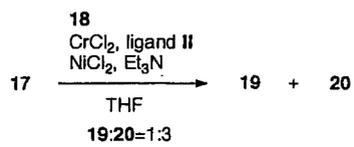
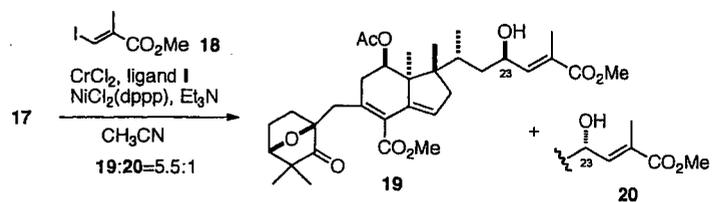
ニトリル 4 から調製したアニオンをエノン 3 に共役付加させ、無水酢酸で処理してエノールエステル 5 を 96:4 の立体選択性で得た (Scheme 2)。含水酢酸と加熱して環化反応を行い、得られたエノン 2 を 4 工程でジエン 6 に変換した。9-BBN の付加に続いて臭化ビニルとの鈴木-宮浦カップリング反応を行い、94:6 の比で立体選択的に C20 位を構築することができた。



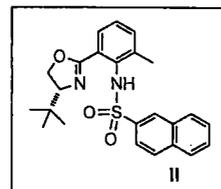
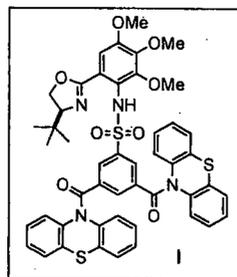
ケトン **8** の立体選択的還元を経て C12 位の立体反転を行い、得られたアルコール **9** を 7 工程でアリルトシラート **10** に変換した。次に、ジケトン **11** から不斉還元反応を経て得たアルコール **12** の渡環反応を行い、A 環セグメントを不斉合成した (Scheme 3)。A 環ケトン **13** は架橋構造を有するため、通常のエノラートを生じることは不可能である。実際に、**13** に塩基を作用させると、橋頭位に生じたアニオンが未反応の原料に付加し、二量化体 **14** を与えた。そこで、この副反応を抑制するためにケトン **13** をヒドラゾン **15** に変換し、リチオ化の反応条件を確立した。このアニオンから調製した Kupferat とアリルトシラート **10** のカップリングに続き、ヒドラゾンを加水分解してケトン **16** を得た。最後に、末端アルケンの酸化開裂とエステル脱保護を経て、グリシノエクレピン A (**1**) の全合成を達成した。



続いて、**1** の類縁体であるグリシノエクレピン B (**2**) の不斉全合成を行った (Scheme 4)。**2** は側鎖の C23 位に 2 級水酸基を有するため、**1** の中間体中間体アルデヒド **17** に、岸らにより開発された不斉 NHK 反応を適用することとした。光学活性スルホンアミド配位子 **I** 存在下、アルデヒド **17** とヨード不飽和エステル **18** のカップリング反応を行ったところ、付加体 **19** と C23 位エピマー **20** が 5.5 : 1 の比で得られた。一方、不斉配位子としてスルホンアミド **II** を用いた場合には、付加体の生成比は **19** : **20** = 1 : 3 であった。両ジアステレオマーを分離後、メチルエステルの脱保護を経てジカルボン酸およびビス-*p*-プロモフェナシルエステルに誘導した結果、付加体 **19** から得られた化合物のスペクトルデータがグリシノエクレピン B (**2**) の文献値と一致した。なお、不斉 NHK 反応の原報に記述された立体選択性と、報告されている **2** の C23 位の立体配置が整合性を欠いたため、改良 Mosher 法を用いて C23 位の立体化学を確認した結果、天然物の C23 位水酸基は  $\beta$  配置であることが明らかとなった。



**Scheme 4**



# 学位論文審査の要旨

主査	教授	谷野圭持
副査	教授	鈴木孝紀
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

## Asymmetric Total Synthesis of Glycinoeclepin A and B

(グリシノエクレピン A および B の不斉全合成)

自然界には複雑な分子構造を有し、かつ興味深い生物活性を示す天然有機化合物が広く存在しており、それらの合成研究が新反応開発を中心とする有機合成化学の発展を促してきた。グリシノエクレピン A は、豆類の根に寄生して甚大な被害を与えるダイズシスト線虫の孵化促進物質であり、本学理学部化学科の正宗直教授らによってインゲン豆の乾燥根から単離された。これまでに 3 例の全合成が報告されているが、互いに隣接する四級不斉炭素を含む CD 環部の立体選択的構築と、A 環部の効率的導入に課題が残されていた。

このような背景の下、著者は高立体選択的シクロペンテンアヌレーション法と特異な橋頭位アニオン調製法を開発し、これらを鍵とするグリシノエクレピンの全合成を達成した。本博士論文は、その成果を 3 章にわたってまとめたものである。序章では、グリシノエクレピン発見の経緯と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その問題点を分析している。次いで第一章では、独自に開発した高立体選択的シクロペンテンアヌレーション法を基軸とする CD 環部の合成法を述べている。すなわち、光学活性な 6 員環  $\gamma$ -シロキシエノンに対し、 $\gamma$ -アルコキシ不飽和ニトリルから調製したアニオンを共役付加させた後、分子内アルドール縮合を経て C 環部 5 員環を構築した。次いで、立体選択的ヒドロホウ素化反応を用いて側鎖を伸長後、C 環上 12 位の水酸基を立体反転して 4 連続不斉中心の構築に成功している。

第二章では、全く新たな発想に基づく A 環部の効率的導入法の開発が述べられている。A 環は酸素架橋部を有する 6 員環ケトン構造をとっているため、通常のエノラートの形成は不可能である。これに対して著者は、対応するジメチルヒドラゾン誘導体にブチルリチウムを作用させると、橋頭位アニオンが調製できることを見出した。これを有機銅試薬に変換後、

先に合成したCD環セグメントとカップリングさせ、直接的にA環を導入する新手法を開発している。これに基づいて、グリシノエクレピンAおよびBの効率的な全合成が達成された。

これを要するに著者は、高立体選択的シクロペンテンアヌレーション法と特異な橋頭位アニオン調製法を独自に開発し、これらを鍵とするグリシノエクレピン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有機化合物の効率的な全合成として高く評価されると同時に、その過程で開発された新規反応は広範な環状化合物の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。