

学位論文題名

Synthetic Studies on Terpenoids on the Basis
of Higher Order Cycloaddition Reactions

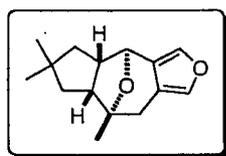
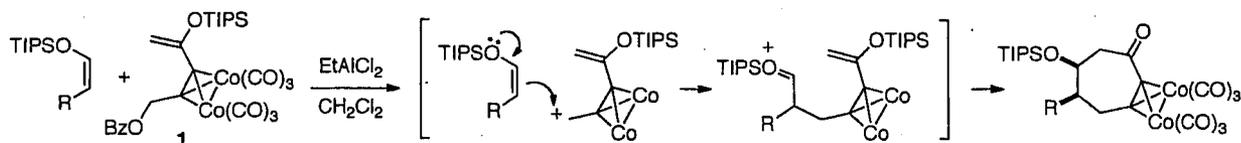
(高次付加環化反応を基軸とするテルペノイドの全合成研究)

学位論文内容の要旨

自然界には複数の炭素環を含み、かつ興味深い生物活性を示す天然有機化合物が数多く存在しており、それらの全合成を指向した効率的な炭素環骨格構築法が活発に研究されてきた。炭素環構築の難易度は環の員数によって異なり、7員環や8員環の構築は5員環や6員環と比較するとはるかに困難である。申請者は、アセチレンジコバルト錯体の高次付加環化反応による7および8員環構築法を開発し、これを鍵とする多環性テルペノイドの全合成研究を展開した。

1. シロキシアレンの[5+2]型付加環化反応を鍵とするフランエーテルBの全合成

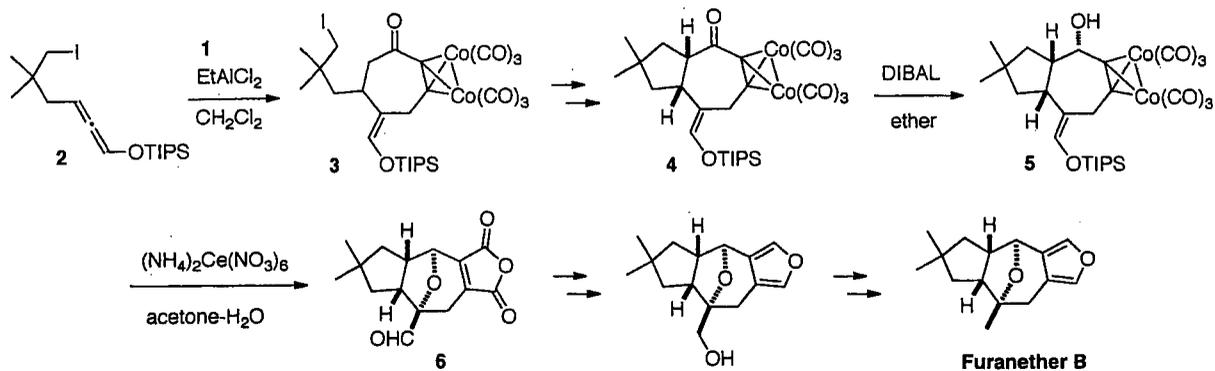
付加環化反応による炭素環構築は、一挙に二つの炭素-炭素結合が形成される効率的な方法論である。7員環構築に関しては従来、[4+3]付加環化反応が主に用いられており、全合成への応用も多く報告されている。これに対して有機化学第二研究室では、エノールシリルエーテル部位とアセチレンジコバルト錯体部位を併せ持つ5炭素ユニット1を設計し、このものとエノールシリルエーテルの連続的付加反応を経由する[5+2]型環化反応を開発している。



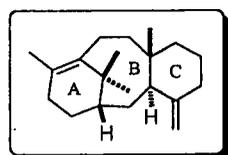
Furanether B

申請者は、上記の反応をシロキシアレンに適用すると、異なる置換形式のシクロヘプタノン誘導体が合成できることを明らかにした。さらに、これを鍵反応として用い、キカラハツタケ *Lactarius scrobiculatus* の代謝産物であるフランエーテルBの全合成を達成した。

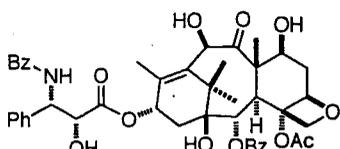
まず、ルイス酸共存下で5炭素ユニット1とシロキシアレン2の[5+2]型付加環化反応を行い、7員環ケトン3を得た。このものの分子内環化反応によりヒドロアズレン骨格を構築後、ケトン4を立体選択的に還元してアルコール5を合成した。これに過剰量の硝酸アンモニウムセリウム(VI)を作用させると、コバルト錯体部位の無水マレイン酸への変換と同時に、エーテル渡環部の形成が起こりアルデヒド6が生じることを見出した。次いで、無水マレイン酸部の還元によりフラン環を構築し、市販の化合物から15工程と効率的なフランエーテルBの全合成に成功した。



2. [6+2]型付加環化反応を基軸とするタキサンジテルペノイドの全合成研究



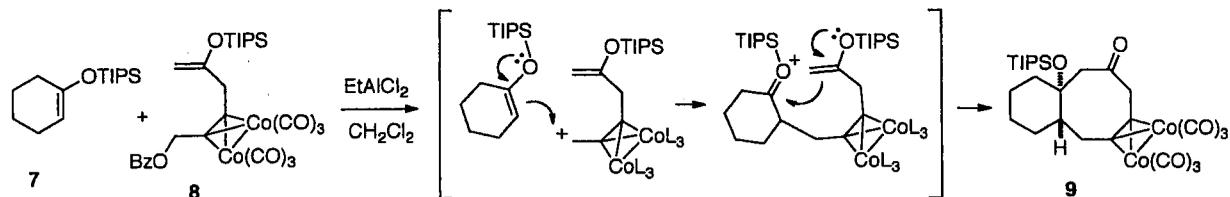
Taxane skeleton



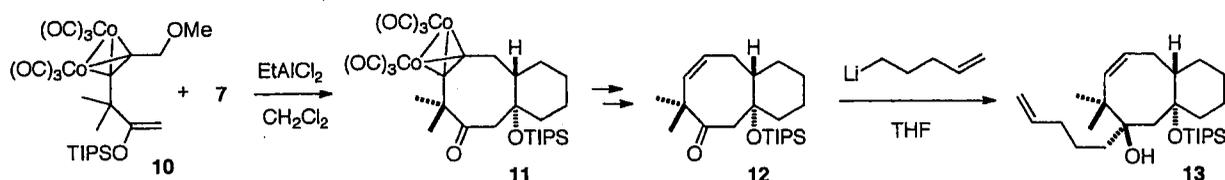
Taxol

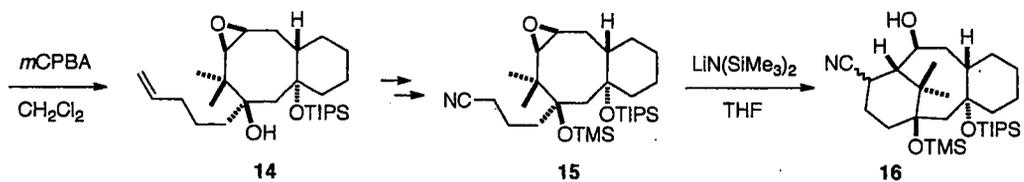
イチイ科植物に含まれるタキサンジテルペノイドは、8員環を中心に3つの環からなるユニークな骨格を有する化合物群である。中でもタキソールは重要な抗ガン剤として利用されており、その全合成研究が活発に行われてきた。

申請者は、新たなタキサン骨格構築法の開発を視野に入れ、アセチレンジコバルト錯体の[6+2]型付加環化反応による8員環ケトン合成を検討した。まず、5炭素ユニット1より1炭素長い6炭素ユニット8を合成し、環状エノールシリルエーテル7と反応させた結果、6員環と8員環がトランスに縮環したビスクロケトン9が単一の立体異性体として得られた。



この知見を元に、2つのメチル基を有する6炭素ユニット10とエノールシリルエーテル7の[6+2]型付加環化反応を行い、タキサン骨格のBC環部に相当するケトン11を合成した。このものを脱コバルト錯体化反応を経て不飽和ケトン12に変換後、4-ペンテニルリチウムを付加させて、A環構築に必要となる側鎖を立体選択的に導入した。ジエン13に*m*CPBAを作用させると、環内のオレフィン部が三級水酸基の誘導効果により立体選択的に酸化されて、エポキシド14が得られた。最後に、水酸基のシリル化および末端オレフィン部の変換を経て合成したニトリル15に、LiN(SiMe₃)₂を作用させて分子内環化反応を行い、タキサン類似の3環性骨格を有するモデル化合物16の合成に成功した。





以上、申請者はアセチレンジコバルト錯体の高次付加環化反応を開発し、それらが7員環あるいは8員環を含む多環性テルペノイドの骨格構築に極めて有用であることを実証した。

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	鈴木孝紀
副査	教授	稲辺保
副査	講師	難波康祐

学位論文題名

Synthetic Studies on Terpenoids on the Basis of Higher Order Cycloaddition Reactions

(高次付加環化反応を基軸とするテルペノイドの全合成研究)

博士學位論文審査等の結果について (報告)

自然界には複数の炭素環を含み、かつ興味深い生物活性を示す天然有機化合物が数多く存在しており、それらの全合成を指向した効率的な炭素環骨格構築法が活発に研究されてきた。炭素環構築の難易度は環の員数によって異なり、7員環や8員環の構築は5員環や6員環と比較するとはるかに困難なため、実用的な合成手法の開発が特に必要とされている。

このような背景の下、著者はアセチレンジコバルト錯体の高次付加環化反応による7および8員環構築法を開発し、それらを多環性テルペノイドの全合成研究に展開した。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。第一章では、エノールシリルエーテル部を有するアセチレンジコバルト錯体を5炭素ユニットとして用い、これとシロキシアレンの[5+2]型付加環化反応による7員環ケトン合成法を確立している。次いで、本反応を分子内アルキル化による5員環形成反応と組み合わせたヒドロアズレン骨格構築法を開発し、キカラハツタケの代謝産物であるフランエーテルBの全合成を達成した。この全合成は、市販の原料から15工程と効率的であり、かつエーテル渡環部の新規形成法を含む独創的なものである。

第二章では、先のアセチレンジコバルト錯体より1炭素長い6炭素ユニットを設計し、これとエノールシリルエーテルとの[6+2]型付加環化反応を開発している。これにより、種々の置換形式を有する8員環ケトンが効率的かつ立体選択的に合成可能となった。第三章では、

第二章で開発した[6+2]型付加環化反応を鍵とする、タキサンジテルペノイドの全合成研究を展開している。まず、6員環エノールシリルエーテルから付加環化反応によりビシクロ[6.4.0]ウンデカノン誘導体を得た。次いで、コバルト錯体部位の変換と側鎖の導入を経て合成したエポキシニトリルの分子内環化反応を行い、3環性骨格を有するタキサン類似化合物の合成に成功している。

これを要するに著者は、アセチレンジコバルト錯体の特性を利用した[5+2]および[6+2]型付加環化反応を開発し、テルペノイドの全合成研究においてその有用性を実証した。これらの成果は、従来の高次付加環化反応の適用範囲を大幅に拡張すると共に、高次構造天然物の全合成に新局面を拓くものであり、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。