HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Synthetic Studies on Sanadaol based on New [5+2] Cycloaddition Reaction [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	工藤, 真未
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第11371号
Issue Date	2014-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/55520
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Mami_Kudou_abstract.pdf, 論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

博士の専攻分野の名称　博士（理 学）　　氏名　　工 藤　真 未

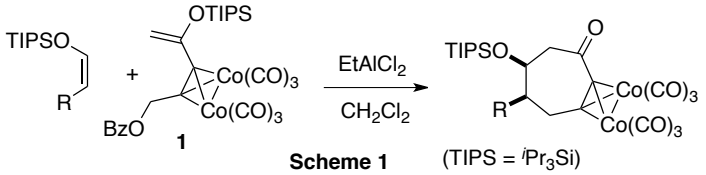
学 位 論 文 題 名

Synthetic Studies on Sanadaol based on New [5+2] Cycloaddition Reaction
（新規［5+2］型付加環化反応を基盤とするサナダオールの合成研究）

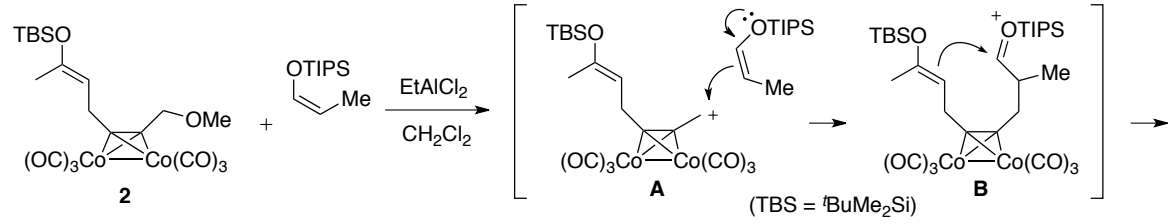
自然界には複雑な分子構造を有し、興味深い生物活性を示す天然有機化合物が広く存在しており、それらの合成研究が新反応開発を中心とする有機合成化学の発展を促してきた。本学位論文は、ユニークな構造を有する海産天然物サナダオールの全合成を目的とした新たな縮環骨格構築法の開発について述べたものである。本研究の背景を述べた序論に続き、第１章では、形式的［5+2］型付加環化反応による高立体選択的７員環構築法の開発について記述している。また、第２章では架橋部の構築と７員環部の環縮小によるモデル化合物の合成法を述べている。以下にその概要を記す。

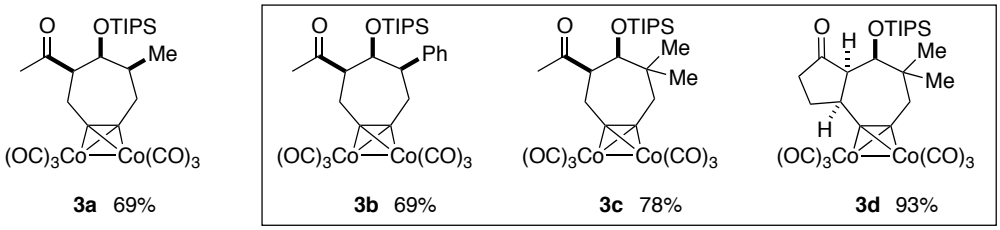
1．高立体選択的［5+2］型付加環化反応による７員環炭素骨格構築法の開発

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。有機化学第二研究室では、アセチレンジコバルト錯体部位とエノールシリルエーテル部を併せ持つ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形式的［5+2］型付加環化反応を開発している（**Scheme 1**）。この反応ではシクロヘプタノンが立体選択的に得られるが、申請者は新たな 5 炭素ユニット **2** を設計し、環外にケト基を有するシクロヘプタン誘導体の合成法を開発した（**Scheme 2**）。二置換エノールシリルエーテルからは、３つの置換基が全て syn の関係にある７員環化合物 **3a** や **3b** が高立体選択的に得られ、５員環部を有するコバルト錯体からのビシクロケトン **3d** の立体選択的合成にも成功した。



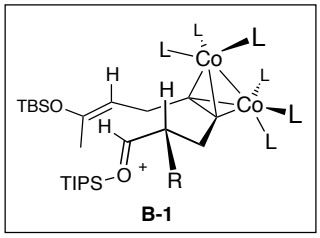
Scheme 1





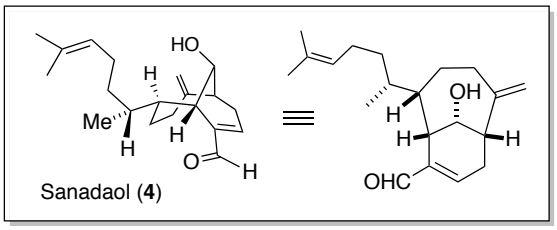
Scheme 2

本反応は、カルボカチオン **A** とエノールシリルエーテルの分子間付加で生じたシリルオキソニウムイオン **B** の分子内環化を経て段階的に進行する。中間体 **B** の環化において、嵩高いコバルト錯体部位と置換基が遠ざかり、かつ２つのシリル基の立体反発が少ない遷移状態 **B-1**（右図）を経て反応が進行すると仮定することで、生じる７員環上の３連続不斉中心の立体制御が理解できる。



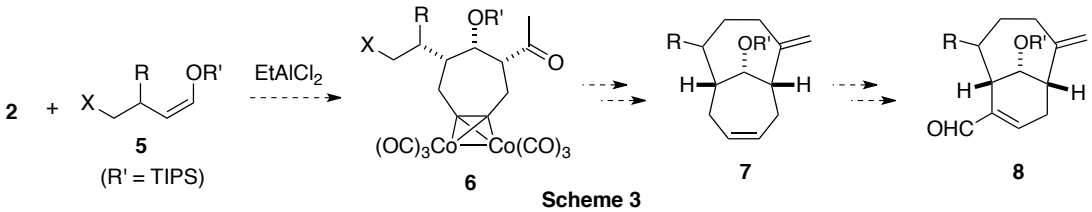
B-1

2.［5+2］型付加環化反応を基盤とするサナダオールの合成研究



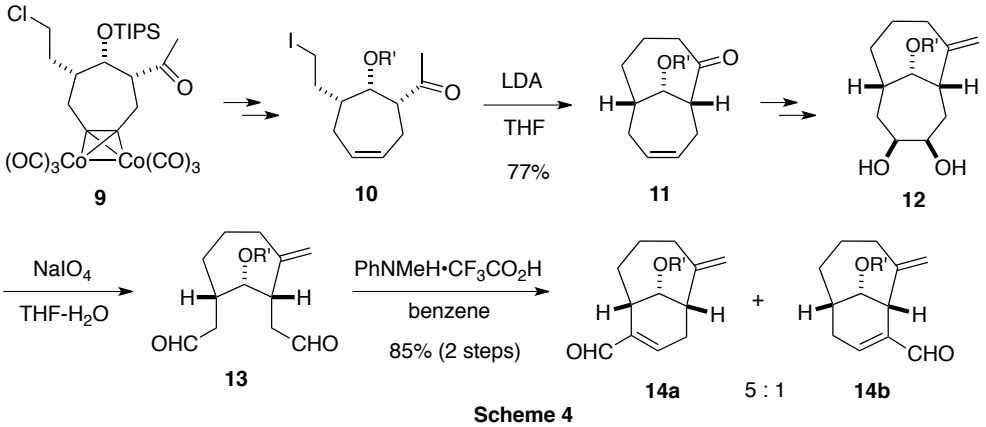
Sanadaol (**4**)

サナダオール（**4**）は、1982 年に伊豆下田の褐藻 *Pachydictyon coriaceum* から単離された海産天然物であり、ビシクロ [4.3.1] デカン骨格上に５つの連続する不斉中心を含むユニークなカゴ型構造を有する。申請者は、先に開発した形式的［5+2］型付加環化反応により３つの置換基が全て syn の関係にある７員環化合物が合成できることに着目し、**4** の基本骨格を構築する合成経路を立案した（**Scheme 3**）。すなわち、末端に脱離基 X を有するエノールシリルエーテル **5** の［5+2］型付加環化反応により合成したシクロヘプタン **6** を、コバルト錯体部のオレフィンへの変換と側鎖ケトン部の分子内アルキル化を経てビシクロ[4.4.1]ウンデカン誘導体 **7** に導く。最後に下部７員環部の変換により６員環を構築する戦略である。



Scheme 3

予備的な検討として、**5** の側鎖を簡略化（R=H）したエノールシリルエーテルを用い、**4** のモデル化合物の合成を行った（**Scheme 4**）。まず、［5+2］型付加環化反応により立体選択的に得た **9** を、スズヒドリドによる還元的脱錯体化反応およびハロゲン交換反応を経てケトン **10** に変換した。LDA を作用させて分子内アルキル化反応を行い、得られたビシクロケトン **11** のオレフィン部をジヒドロキシル化した後、Wittig 反応を経て **12** に導いた。ジオールを酸化開裂して得たジアルデヒド **13** を *N*-methylanilinium trifluoroacetate 触媒を用いる分子内アルドール反応に付して、サナダオールのモデル化合物 **14a** の位置選択的合成に成功した。



Scheme 4