HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Studies toward the Enantioselective Total Synthesis of Tubiferal A [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	平松, 孝啓
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第11474号
Issue Date	2014-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/55720
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Takahiro_Hiramatsu_abstract.pdf, 論文内容の要旨

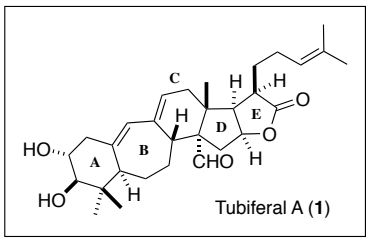
Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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　　平 松　孝 啓

学 位 論 文 題 名

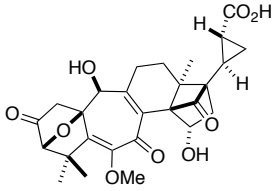
Studies toward the Enantioselective Total Synthesis of Tubiferal A
（ツビフェラールＡの不斉全合成研究）



Tubiferal A (**1**)

変形菌コモチクダホコリから見出されたツビフェラールＡ（**1**）は、ビンクリスチン耐性ヒト KB 細胞に対する薬剤耐性克服作用を示すテルペノイドである。この生物活性に加え、γ−ラクトンを含む５環性骨格上に様々な酸素官能基を有する **1** の複雑な構造は合成化学者の注目を集めてきたが、その全合成は未だ達成されていない。本学位論文は、**1** の不斉全合成を目的とした新たな多環性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章と第２章では、**1** の分子右側の CDE 環部の立体選択的構築法およびその改良法の開発について記述している。また、第３章では分子左側に相当する ABC 環モデル化合物の立体選択的合成法を述べている。以下にその概要を記す。

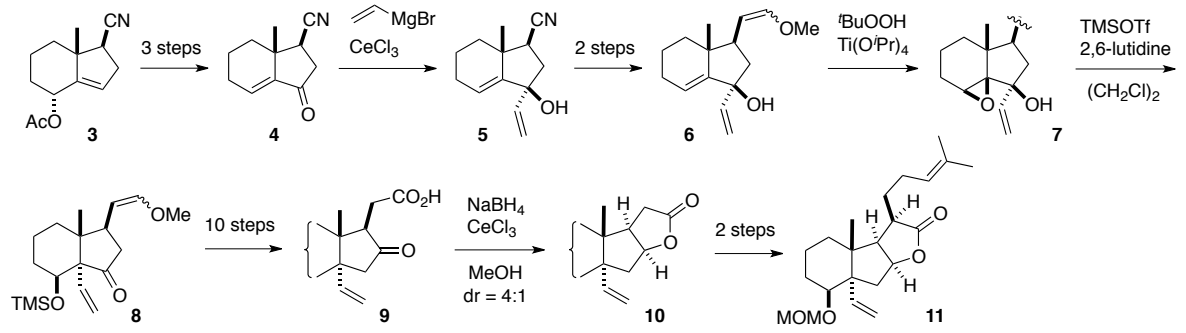
1. セミピナコール転位を鍵とする CDE 環セグメントの不斉合成



Solanoeclepin A (**2**)

申請者の所属する研究室において、ジャガイモシストセンチュウのふ化促進物質ソラノエクレピンＡ（**2**）の不斉全合成が達成されている。申請者は、**2** のトランス 5-6 縮環部の構築に有効であったエポキシアルコールのセミピナコール転位を応用し、**1** の CDE 環セグメントの不斉合成を行った（Scheme 1）。すなわち、市販化合物から 5 工程で得られる光学活性アリルエステル **3** をエノン **4** に変換後、ビニルセリウム試薬との 1,2-付加反応によりアリルアルコール **5** を合成した。側鎖の伸長を経て得たアリルアルコール **6** を立体選択的に酸化してエポキシド **7** に誘導後、ルチジン存在下で TMSOTf を作用させるとビニル基の 1,2-転位反応が進行し、トランス縮環構造を有するケトン **8** が得られた。5 員環上のカルボニル基のトランスポジションを経てカルボン酸 **9** に導き、ケトン部の立体選択的還元によりγ−ラクトンを構築した。最後に、E 環ラクトンのアルキル化を経て側鎖を導入し、CDE 環セグメント **11** の合成を達成した。

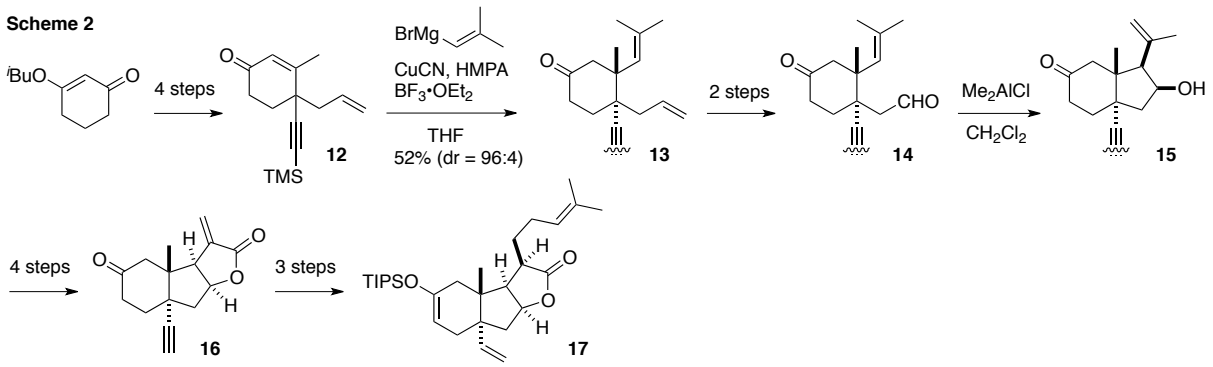
Scheme 1



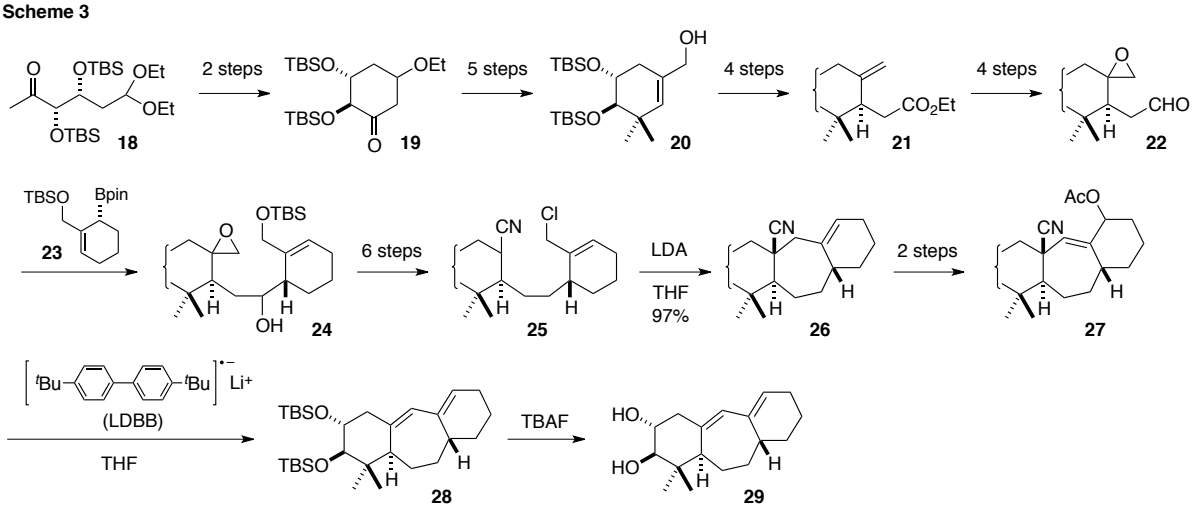
2. 第二世代 CDE 環セグメントの合成法

1 の全合成を達成するには CDE 環セグメントの大量供給が必須であり、工程数の更なる短縮が望まれる。申請者は、分子内エン反応を鍵とする新しい合成経路を立案し、第二世代 CDE 環セグメント合成法を開発した（Scheme 2）。まず、市販化合物から 4 工程で合成したエノン **12** の共役付加反応を詳細に検討し、隣接する四級不斉炭素を有するケトン **13** の立体選択的合成に成功した。アルデヒド **14** に変換後、Me_2AlCl を作用させて分子内エン反応を行い、4 連続不斉中心を有するビシクロアルコール **15** を単一の立体異性体として得た。イソプロペニル基の酸化を含む 4 工程の変換によりラクトン部を構築後、共役付加による側鎖導入と三重結合の部分還元を経て CDE 環セグメント **17** を合成した。これにより、第一世代合成法から 10 段階もの工程数の短縮に成功した。

Scheme 2



3. ABC 環部モデル化合物の不斉合成

次に、モデル化合物を用いて ABC 環部の立体選択的構築法を開発した（Scheme 3）。すなわち、Sharpless 不斉ジヒドロキシル化反応を経て合成したケトン **18** を分子内向山 aldol 反応により環状ケトン **19** に変換後、アリルアルコール **20** の Johnson-Claisen 転位反応を経て A 環セグメント **22** に導いた。**22** と別途合成した光学活性 C 環セグメント **23** の付加反応により得たアルコール **24** をニトリル **25** へと変換後、LDA を作用させると α−シアノカルバニオンの分子内環化反応が進行し、B 環部 7 員環が高収率で構築できた。最後に、2 工程でアリルアセテート **27** に変換し、LDBB による還元反応に付して、共役ジエン部を有する ABC 環モデル化合物 **29** の合成に成功した。

Scheme 3