



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Laurallene の不斉全合成 [全文の要約]
Author(s)	岡田, 拓
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第13709号
Issue Date	2019-06-28
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74983
Type	doctoral thesis
File Information	Taku_Okada_summary.pdf



学 位 論 文 内 容 の 要 約

博士の専攻分野の名称 博士（理学） 氏名 岡 田 拓

学 位 論 文 題 名

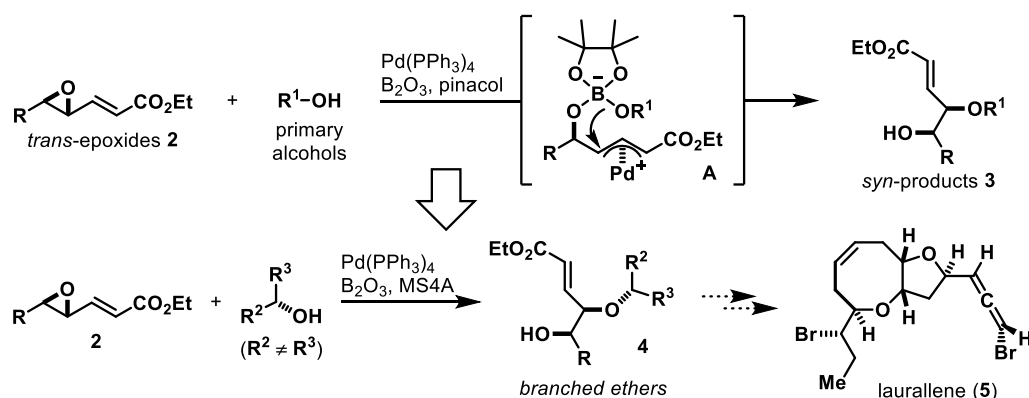
Laurallene の不斉全合成

海洋動植物由来の二次代謝産物は多様な生物活性を示すことで知られる。一方で、紅藻ソゾ類が生産する C₁₅ アセトゲニン類化合物と呼ばれる中員環ハロエーテルは、天然から微量しか得られず、生物化学的な機能研究は停滞している。そのため有機合成による研究試料の供給が必要不可欠である。本学位論文は、特異な縮環プロモエーテル構造を有する C₁₅ アセトゲニン類化合物 laurallene の不斉全合成について述べたものである。研究背景を述べた序論に続き、第一章では C₁₅ アセトゲニン類化合物に共通するキラルな分岐エーテル構築法の条件最適化について述べている。第二章、並びに第三章では、開発した手法を応用した laurallene の不斉全合成過程について述べている。以下にその概要を記す。

第一章：アルコキシ置換反応の条件最適化

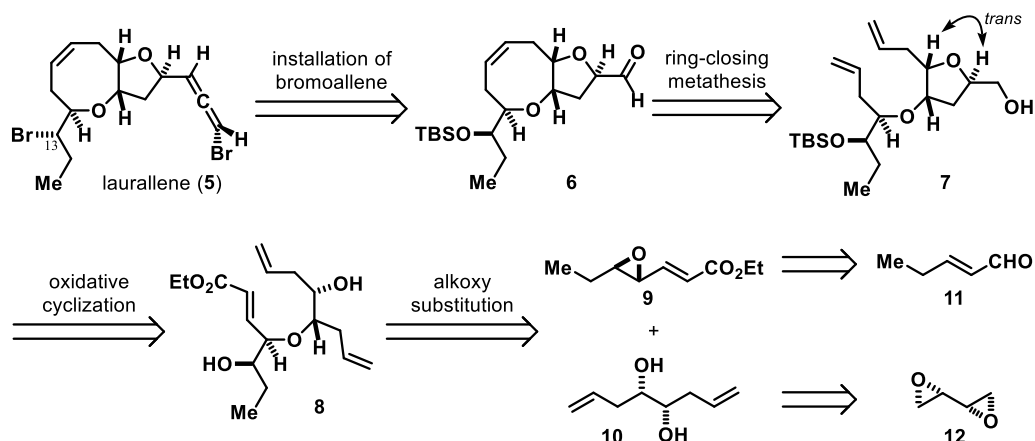
Laurallene (5) はウラボソから単離・構造決定された海産天然物であり、キラルなプロモアレン側鎖を有する 8,5-縮環エーテル骨格を特徴とする。合成上の課題は、縮環エーテル上の酸素置換された 4 連続不斉中心の構築である。

筆者の所属研究室では、パラジウム触媒を用いたエポキシ不飽和エステルの立体特異的アルコキシ置換反応を報告している。本反応はホウ素アート錯体部位を含む π -アリルパラジウム中間体 **A** を経て進行し、トランスのエポキシド **2** からはシン体の生成物 **3** が得られる。本反応では第一級アルコールの置換しか検討されていなかったが、第二級アルコールを置換できれば 3 つの不斉中心を含む分岐エーテル **4** が一挙構築され、**1** の縮環エーテル部位を合成する強力なツールとなる。本章では、第二級アルコールのアルコキシ置換反応を検討し、条件の最適化を図った。オリジナル条件においてダミーリガンドとして添加する pinacol は、第二級アルコールの置換では反応を阻害することを見出し、乾燥剤としてモレキュラーシーブス 4A を用いる新たな条件を見出した。

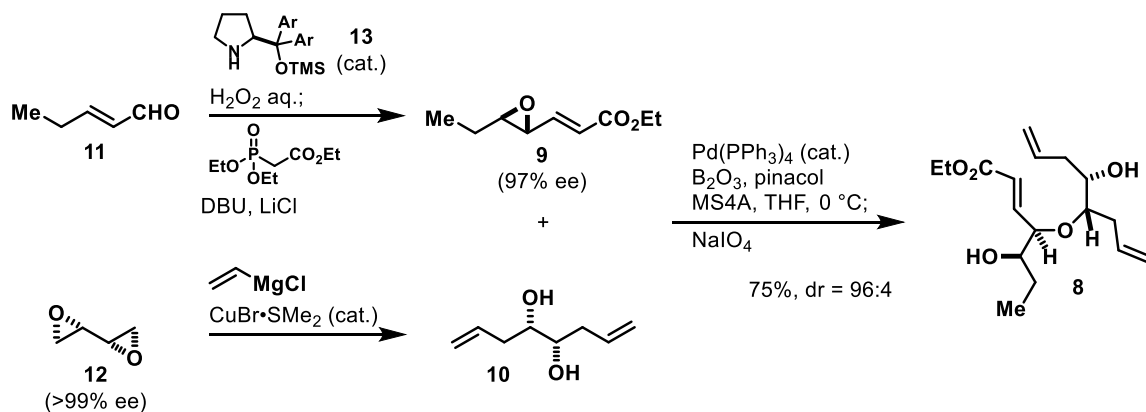


第二章・第三章：laurallene の不斉全合成

Laurallene (**5**) の逆合成解析を示す。反応性の高い C13 位の臭素とブロモアレン部位は、合成終盤に二環性アルデヒド **6** から順に導入することとした。**6** の 8 員環エーテルは、ジエン **7** の閉環メタセシス反応によって合成する。更に **7** の 2,5-トランス置換 THF 環は、向山らによるコバルト触媒を用いた酸化的エーテル環化反応によって立体選択的に構築できると考えた。THF 環構築に必須の分岐エーテル **8** は、最適化したアルコキシ置換反応の条件を用いて、光学活性なエポキシ不飽和エステル **9** と C₂ 対称ジオール **10** から合成する。2 種類のセグメント **9** および **10** は、それぞれ市販の *trans*-2-pentenal (**11**) と (*S,S*)-ジエポキシド **12** から導く計画である。



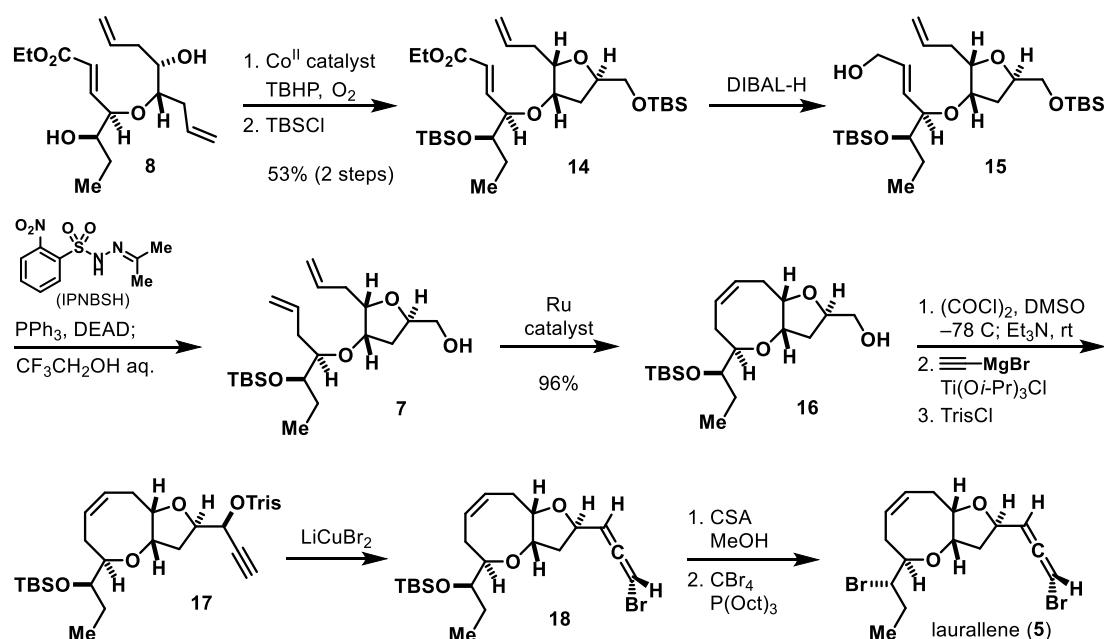
trans-2-pentenal (**11**) に対して、キラルなピロリジン触媒 **13** 存在下、過酸化水素を作用させて不斉エポキシ化し、ワンポットで Horner-Wadsworth-Emmons 反応を行なうことで、高い光学純度でエポキシ不飽和エステル **9** を得た。また、市販の (*S,S*)-ジエポキシド **12** に対して、銅触媒存在下、ビニルグリニャール試薬を位置選択的に置換することによって C₂ 対称ジオール **10** を合成した。続いて **9** と **10** のアルコキシ置換反応を試みたところ、目的の置換体 **8** を収率 75% (dr = 96:4) で合成することができた。なお、C₂ 対称ジオール **10** の置換に限り pinacol の添加が有効であり、目的物のジアステレオ選択性が向上する結果が得られた。



コバルト触媒を用いた **8** の酸化的エーテル環化により、2,5-トランス-THF 環を単一の立体化学で合成した。続いて水酸基をシリル基で保護することにより、ビスシリルエーテル **14** を 2 工程 53% の収率で得た。エステルの還元によりアリルアルコール **15** を合成した。

後、光延条件下 IPNBSh を作用させると還元的なシグマトロピー転位反応が進行し、末端オレフィン **7** が生成した。次にルテニウム触媒を用いた閉環メタセシス反応を行なったところ、8,5-縮環エーテル **16** を 96% の高収率で得ることができた。**16** の水酸基をアルデヒドへ酸化し、エチニルグリニャール試薬から調製したアルキニルチタンの立体選択的付加を経て、嵩高いスルホン酸エステル **17** へ 3 工程で変換した。**17** にブロモクプラート (LiCuBr_2) を作用させることでアンチ- $\text{S}_{\text{N}}2'$ 反応が進行し、キラルブromoアレン **18** を単一の立体化学で合成した。最後に、TBS 基の除去と、生じた水酸基の立体反転を伴う臭素化により、最長直線経路 13 工程、総収率 3.3% (平均収率 77%) で laurallene (**5**) の不斉全合成を達成した。合成した laurallene の各スペクトルデータおよび旋光度は天然のものと良い一致を示した。

本合成の鍵反応であるアルコキシ置換反応では、原料となるエポキシ不飽和エステルや第二級アルコールは光学活性なものが入手容易なため、今回の合成アプローチは、分岐エーテル部位を有する様々な C_{15} アセトゲニン類化合物に対して有効である。



Tris = 2,4,6-trisopropylbenzenesulfonyl