



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Synthetic Studies toward Tubiferal A [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	行武, 悠樹
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第14909号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/85274
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	YUKUTAKE_Yuki_abstract.pdf, 論文内容の要旨

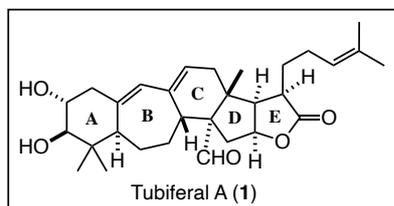


学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（理学） 氏名 行武 悠樹

学位論文題名

Synthetic studies toward Tubiferal A
(ツビフェラル A の合成研究)

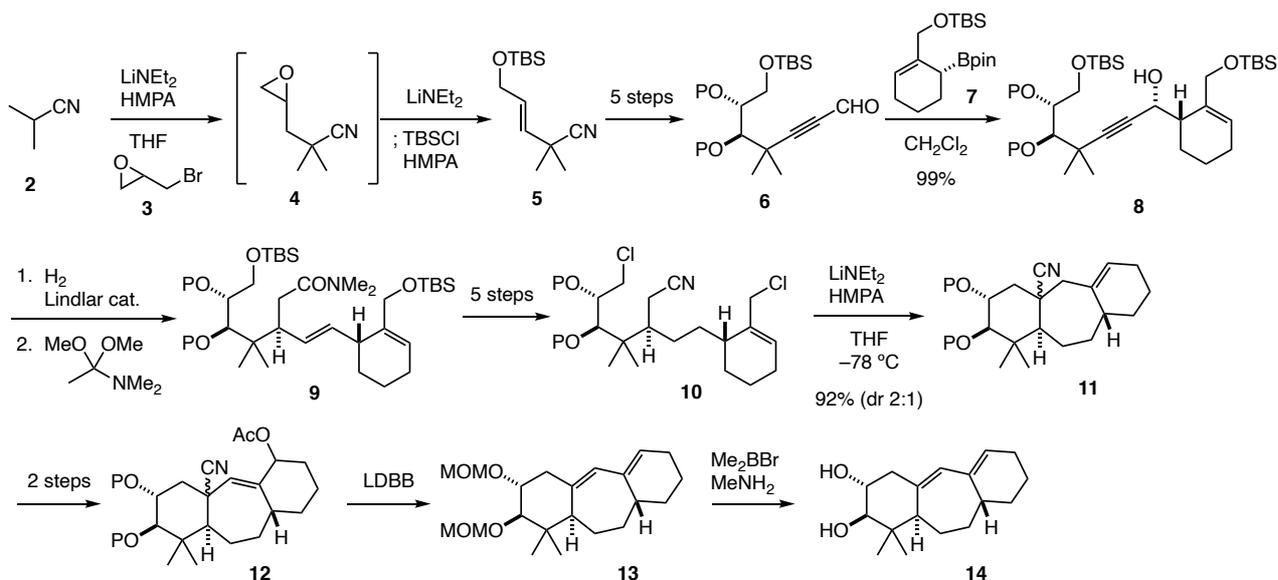


様々な大きさの炭素環を複数含むテルペノイドの全合成研究は、新たな有機合成手法や方法論の発展に寄与してきた。また、生物活性を示す天然物の合成的供給は、作用機序や構造活性相関の解明にも貢献する。本学位論文は、変形菌コモチクダホコリの子実体化から単離されたトリテルペノイドである、ツビフェラル A (**1**) の全合成を目的とした、

新たな立体選択的骨格構築法の開発について述べたものである。**1** は、ビンクリスチン耐性ヒト扁平上皮がん細胞に対して薬剤耐性克服作用を示す。この生物活性に加え、 γ -ラク톤を含む5環性骨格上に複数の官能基を有する **1** の複雑な構造は合成化学者の注目を集めてきたが、その全合成は達成されていない。本論文では、研究背景を述べた序論に続き、第1章において、**1** の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について述べている。第2章では、第1章で得られた知見をもとにした、**1** の ABCD 環骨格構築法について述べている。以下にその概要を記す。

1. ABC 環モデル化合物の立体選択的合成

著者の所属研究室において、**1** の ABC 環モデル化合物の合成が報告されていたものの、市販化合物から 26 工程の変換が必要とされ、より効率的な合成法の開発が求められていた。これに対して著者は、アリルボランとアルデヒドのジアステレオ選択的な付加反応と、続く不斉転写 Claisen 転位反応により AB 環部および BC 環部の 2 つの核間位に相当する不斉炭素を立体制御する新手法を確立している。まず、ニトリル **2** と臭化物 **3** のアルキル化で生じた中間体 **4** に LiNEt_2 を加え、生じたアルコキシドを TBS 化するワンポット反応によりアリルアルコール誘導体 **5** を合成した。**5** から Sharpless 不斉ジヒドロキシ化反応を経て A 環アルデヒド **6** を合成し、光学活性アリルボラン **7** との反応によりアルコール **8** を単一の立体異性体として得た。Lindlar 還元続く Eschenmoser-Claisen 転位反応により得たアミド **9** を、2 つのクロロ基を有するニトリル **10** へと変換した後、 LiNEt_2 を作用させて連続的分子内アルキル化反応を行い、AB 環部の一挙構築に成功した。得られた環化体 **11** を 2 工程でアセテート **12** に変換した後、LDBB による還元反応に付してシアノ基とアセトキシ基を一挙に除去し、共役ジエン **13** を得た。最後に、2 つの MOM 基を除去することで、ツビフェラル A (**1**) の ABC 環に相当するモデル化合物 **14** の立体選択的合成が達成された。



2. ABCD 環部の立体選択的構築

第2章では、ツビフェラル A (1) の全合成を目指した検討が述べられている。まず、第1章と同様に2つのクロロ基を有するニトリルからの AB 環部の一挙構築が検討されたが、より複雑な CD 環部を有する環化基質の合成が困難であることが判明した。そこで著者は合成計画を修正し、あらかじめ分子内共役付加反応によって A 環を構築した後、アリルボランとの付加反応を行う新たな戦略を立てている。ジオール 15 から Sharples 不斉ジヒドロキシル化反応を経てニトリル側鎖を有する不飽和 Weinreb アミド 16 を合成し、塩基性条件下での分子内共役付加反応に付して A 環部を立体選択的に構築した。所属研究室において合成法が確立された光学活性アルコール 19 を、7工程でアリルボラン 20 へと変換した後、アルデヒド 18 との分子間付加反応によって 21 を立体選択的に得た。このものをアリルクロライド 22 に誘導した後、塩基を作用させて分子内アルキル化反応を行い、B 環部環化体 23 を高収率で得た。このように、ツビフェラル A (1) の ABCD 環部を備えた鍵中間体の立体選択的合成が達成された。

