



Title	分子内ハロエーテル化反応を用いた天然物(+)-Sch 642305およびRubrenolide類の効率的な不斉全合成研究
Author(s)	大場, 雄介
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/47245
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	おお ば ゆう すけ 大 場 雄 介
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	第 2 1 0 8 8 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 19 年 3 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 薬学研究科分子薬科学専攻
学 位 論 文 名	分子内ハロエーテル化反応を用いた天然物 (+)-Sch 642305 および Rubrenolide 類の効率的な不斉合成研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 北 泰行 (副査) 教 授 田中 徹明 教 授 今西 武 教 授 小林 資正

論 文 内 容 の 要 旨

天然物を始めとする生物活性化合物には、光学活性体が数多く存在する。それら光学活性化合物を効率的に得るための方法論は、「エナンチオ選択的な反応」と「ジアステレオ選択的な反応」に大別され、現在も盛んに研究されている。前者のエナンチオ選択的な反応は、触媒量の不斉源で光学活性化合物を得ることの可能な優れた方法であり、近年活発に研究されている。しかし、触媒的不斉合成反応を利用して複雑な標的化合物を得ることは、一般に容易ではない。また、分子中に複数の不斉中心を有する場合には、その構築法の開発も重要となる。

そのため、触媒的不斉合成反応を含む種々の手法で構築した不斉中心を利用し、ジアステレオ選択的な反応を行うことで、光学活性化合物を合成する手法が古くより汎用されている。また近年では、効率的な不斉合成を志向し、複数の不斉中心を一挙に構築する手法（分子内 Diels-Alder 反応や tandem 型反応等）の開発研究が精力的になされている。これらの多くは、生体反応を模した反応であり、多数の不斉中心を効率的に構築できる優れた方法である。しかし、反応基質の分子設計が難しいこと、および原料合成に多工程を要することなど問題点も多い。また生物活性天然物の全合成においては、誘導体合成も視野に入れた合成経路の設計も重要となる。

一方、著者らの研究室では最近、アセタール炭素とプロキラル炭素の両方に同時に不斉を誘起する新たな反応として、光学活性 C_2 対称ヒドロベンゾイン由来のエンアセタールに対する立体選択的な分子内ハロエーテル化反応を報告している。すなわち、ヨードエーテル化反応で立体選択的にオキシニウムイオン中間体を形成させ、遠隔位に不斉を誘起すると共に、アセタール酸素原子を選択的に活性化する。それに次いで、立体選択的な求核種導入反応が進行することで、不斉源のアセタール近傍および遠隔位に一挙に不斉が誘起される。さらに種々の官能基変換反応を行うことで、光学活性 1,4-および 1,5-ジオール類の効率的な合成法を確立している。また、分子内ハロエーテル化反応を環状のシクロヘキサジエンアセタールに応用することで、この場合はジエン部が非対称化され、複数の不斉中心を含む多置換シクロヘキセン骨格を効率的に構築することにも成功している。

この一連の研究過程において著者は、分子内ハロエーテル化反応で得られる光学活性化合物中に、不斉源由来のユニットが組み込まれていることに着目した。不斉源のユニットはベンジルエーテルであり、Birch 還元や hydrogenolysis で容易に除去できる。一方で、不斉源のユニットは 2-hydroxyethyl ether であることから、その構造を利用した除去も可能である。すなわち、分子内ハロエーテル化反応で得られる化合物に組み込まれた不斉源のユニ

ットは、必要に応じて基質分子から種々の方法で除去可能である。そのため、不斉源を一度の不斉の誘起のみでなく二度三度と利用し、一方で保護基としても利用できれば、天然物合成において新たな方法論 (Chiral Auxiliary Multi-Use Methodology) となると考えた。

こうした背景下、著者は、ジエンアセタール類に対する分子内ハロエーテル化反応利用した天然物の不斉全合成を検討し、以下に示す成果を得た。

- 1) 環状のシクロヘキサジエンアセタールの分子内ハロエーテル化反応で得られる化合物に組み込まれた不斉源のユニットを高次に利用した天然物 (+)-Sch 642305 の効率的な不斉全合成を検討し、
 - ・不斉源のユニットを利用することで、 α, β -不飽和ケトンの α' 位に対するアルキル化反応が立体選択的に進行し、効率的にアルキル鎖を導入することに成功した。
 - ・キサントゲン酸エステルのラジカル還元が、水溶性ラジカル開始剤 VA-044 を用い、連鎖担体として $(\text{TMS})_3\text{SiH}$ を用いることで効率的に進行することを見出した。
 - ・Ethoxyvinyl ester を経る 10 員環マクロラクトン形成反応が、非常に温和な条件下に進行することを見出した。
 - ・不斉源のユニットを保護基としても高次に利用することで、(+)-Sch 642305 の不斉全合成を達成した。
- 2) 分子内ハロエーテル化反応を、環状ではなく鎖状の対称性ジエンアセタール類に応用し、
 - ・求核種として水を用いることで、2 度の分子内ハロエーテル化反応が一举に進行し、新規キラルシントンを立体選択的に得る方法を確立した。
 - ・脱ハロゲン体の X 線結晶構造解析から、鎖状ジエンアセタールに対する分子内ハロエーテル化反応の生成物が、嵩高いアセタール環によって強固に固定された構造であり、ヨウ素の置換した 2 つの炭素周辺の立体環境が大きく異なること明らかにした。実際、シアン化物イオン等を用いた求核置換反応は、立体障害の少ない側のヨウ素のみで選択的に進行した。
 - ・不斉源の 2-hydroxyethyl ether ユニットの、CAN により効率的に脱保護できることを見出した。
 - ・鎖状ジエンアセタール類に対する分子内ハロエーテル化反応で立体選択的に得られる化合物は、光学活性テトラヒドロフランの遠隔位炭素上に不斉中心を含んでいる。その構造的特徴を利用して、 γ -ラクトンの遠隔位に不斉点を有する天然物 (+)-rubrenolide および (+)-rubrynnolide の不斉全合成を達成した。

論文審査の結果の要旨

光学活性天然物の多くが多数の不斉中心を有していることから、一回の反応で多数の不斉中心を構築可能な方法論は、天然物合成において非常に有用である。大場君は、光学活性ヒドロベンゾインを組み込んだ対称ジエンアセタールの分子内ハロエーテル化反応の不斉非対称化で得られる光学活性化合物中に、不斉源由来のユニットが組み込まれていることに着目し、それを立体選択的な変換反応、ならびに水酸基の保護基としても高次に利用した光学活性天然物の不斉合成法 (Chiral Auxiliary Multi-Use Methodology) を開発した。

まず、シクロヘキサジエンアセタールの分子内ハロエーテル化反応で新たに 4 個の不斉中心を構築した生成物をキラルシントンとして用い、不斉源のユニットを高次に利用 (立体選択性の誘起、および保護基として利用) することで、天然物 (+)-Sch 642305 を効率的に不斉合成することに成功した。

次に、対称性鎖状ジエンアセタール類では 2 度の分子内ハロエーテル化反応が高い立体選択性で一举に進行して 4 個の不斉中心が生成することを見出し、不斉源のユニットを高次に利用して光学活性 γ -ラクトン構造の遠隔位に不斉炭素を有する天然物 (+)-rubrenolide、および (+)-rubrynnolide の不斉全合成を達成した。

上記の光学活性天然物の不斉合成は、いずれもこれまでに知られている合成に比べ、短工程で効率の良い方法であり、Chiral Auxiliary Multi-Use Methodology の有用性を示している。

以上の成果は、博士 (薬学) の学位論文に値するものと認める。