

Title	生物活性を有する含ヘテロスピロ型天然有機化合物の合成研究：(+)-Talaromycin A, (-)-Talaromycin B 及び(-)-Sibirineの不斉合成
Author(s)	前崎, 直容
Citation	大阪大学, 1993, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://doi.org/10.11501/3067946">https://doi.org/10.11501/3067946</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

氏名	まえ崎直容
博士の専攻分野の名称	博士 (薬学)
学位記番号	第 10807 号
学位授与年月日	平成 5 年 4 月 14 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	生物活性を有する含ヘテロスピロ型天然有機化合物の合成研究： (+)-Talaromycin A, (-)-Talaromycin B 及び (-)-Sibirine の 不斉合成
論文審査委員	(主査) 教授 岩田 宙造 (副査) 教授 今西 武 教授 大森 秀信 教授 北 泰行

### 論文内容の要旨

天然にはヘテロ原子を含むスピロ化合物が多数存在し、その中には昆虫フェロモン作用、神経毒作用、抗菌活性などの興味深い生物活性を示すものが多く知られており、多くの合成化学者の標的化合物となっている。これらは、スピロ中心に不斉炭素を有しており、種々の構築法が報告されている。著者らはスピロ環を有する天然有機化合物の不斉合成研究の一環として、 $K^+$  イオンの流出阻害により、筋機能不全を引き起こす talaromycin A, B 及び、神経毒作用を有する histrionicotoxin との構造的類似性のため注目されている sibirine を標的化合物として選び、その全合成を行なった。

Talaromycin の合成研究に関しては、熱力学的に安定な talaromycin B は古くより合成が手掛けられており比較的多くの報告があるのに対して、不安定な talaromycin A の合成例は talaromycin B に比べて少ない。

著者は、talaromycin が、対称性の良いケトテトラオール (1) へと逆合成できることに着目し、光学活性なスルフィニル基を利用したプロキラル 1,3-グリコールの区別反応を基軸とする (+)-talaromycin A (8) 及び (-)-talaromycin B (9) の不斉合成を行なった。

不斉補助基として光学活性なスルフィニル基を選んだのは以下の理由による。1) スルフィニル基は、硫黄原子上が、トリル基、酸素原子、孤立電子対といった立体的にも立体電子的にも極端に異なる性質を持つ基で置換されているため高い不斉誘起が期待される。2) 分極した酸素原子は金属イオンのキレーションを受け易く、キレーションを介した不斉誘起が可能である。3) ラセミ化が起こりにくい安定な不斉源である。4) 高純度のものを容易に得る方法論が確立されている。5) 硫黄原子の多様な反応性により種々の官能基に変換が可能であるとともに温和な条件下除去できる等である。

Chart 1に、合成経路の概要を示す。

2を原料とし、最初のプロキラル 1,3-グリコールを分子内アセタール化と選択的なアセタール開裂反応により区別し、3位に S 配置のヒドロキシメチル基を構築した (2→4)。

第二のプロキラル 1,3-グリコールの識別は、選択的な分子内アセタール化反応によって行なった (5→7)。

即ち、水酸基のビニルスルホキシドへの共役付加反応は、安定なカルバニオン (6) を経て進行するため、*pro-R* のヒドロキシメチル基が選択的にビニルスルホキシドの *si* 面側から攻撃し、スルフィニル基の  $\alpha$  位へのプロトネーションも選択的に起こるため、5, 6, 9 位の 3 つの不斉点が一挙に構築された。以上のようにして (+)-talaromycin A 及び (-)-talaromycin B の共通の合成中間体となる 7 を合成した。

7 よりアセタール部分の巻き直しと 4 位への位置及び立体選択的な水酸基の導入を行ない (+)-talaromycin A 及び (-)-talaromycin B へ導いた。

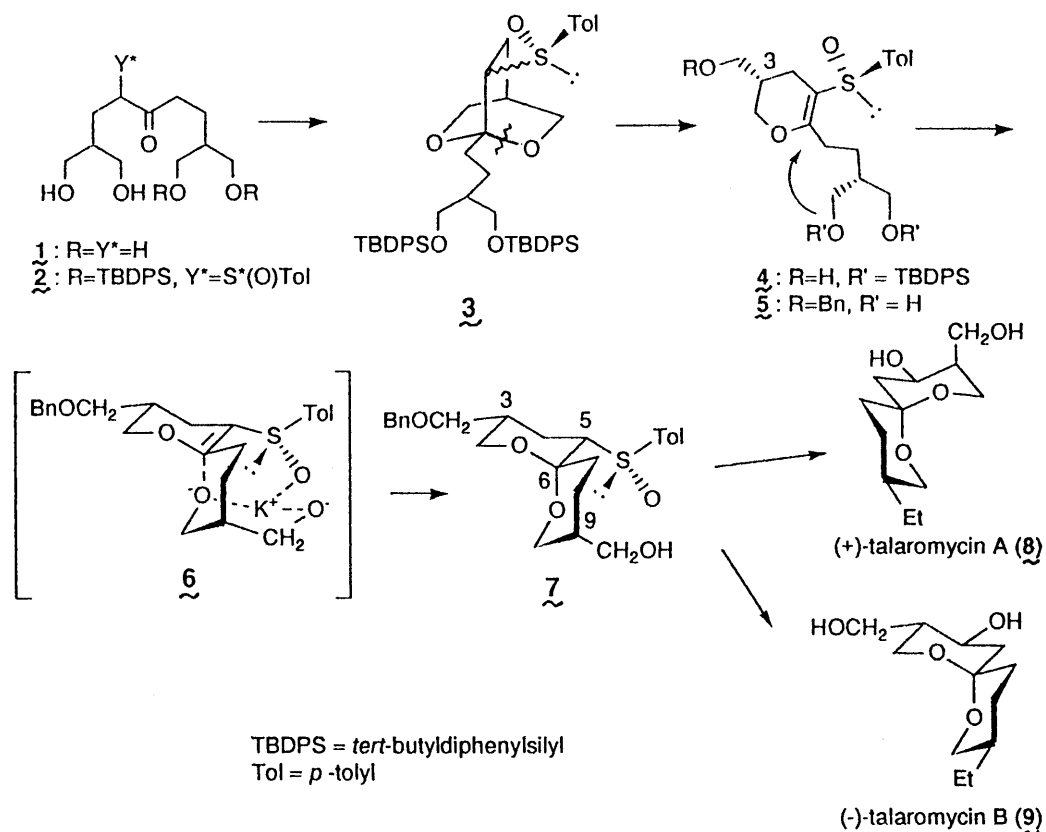


Chart 1

一方、sibirine は、スピロ中心が合成の困難な不斉四級炭素であり、二つの連続する不斉炭素を有している。この部分をいかに立体選択的に構築するかが合成上の問題点であり、不斉合成例は少ない。

著者は不斉四級炭素を構築するための新手法としてビニルスルホキシドに対するアリルマグネシウムブロミドの付加型 Pummerer 反応を見いだした。

さらに、本法を光学活性なビニルスルホキシド (10) に適用し、高立体選択的 (96% *e.e.*) に不斉四級炭素を構築することに成功した (10 → 11)。

続いて、7 位の水酸基を立体選択的に導入し (84% *d.e.*)、(-)-sibirine (13) の不斉全合成を完了した (Chart 2)。

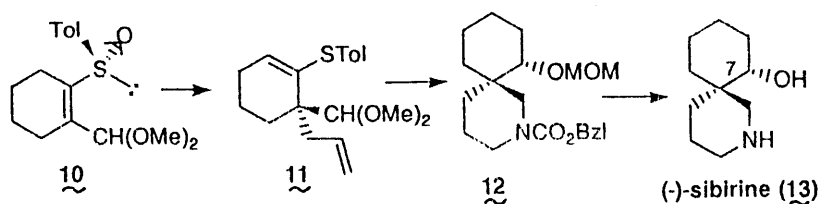


Chart 2

## 論文審査の結果の要旨

題目 生物活性を有する含ヘテロスピロ型天然有機化合物の合成研究(+)-Talaromycin A, (-)-Talaromycin B 及び (-)-Sibirine の不斉合成。

天然にはヘテロ原子を含むスピロ化合物が多く存在し、それらが興味深い生物活性をもつことから多くの合成化学者の標的となっている

本論文は筋機能不全を惹き起こす talaromycin A, B 及び神経毒作用を有する histrionicotoxin との構造類似性をもった sibirine の不斉全合成を全く新しいアイデアのもとに達成した。

以上の成果は博士(薬学)の学位請求論文として価値あるものと認める