

(+)-(Z)-ローレアチンの合成研究

杉 本 昌 志*

Synthetic Study on (+)-(Z)-Laureatin

by Masashi SUGIMOTO

海洋より得られる特徴的化合物群として、紅藻 *Laurencia* から多くの含ハロゲン中員環エーテル化合物が単離、構造決定されている。この中で8員環エーテル構造を基本骨格として有するものが最も多く見出されており、生合成経路とそれに起因する構造的な特徴から lauthisan 類と laurenan 類に分類される。このうち、lauthisan 類化合物については laurencin をはじめ、多くの合成研究についての報告がなされているのに対し、 α, α' -位アルキル側鎖が *trans*-配向を有する laurenan 類化合物についてはその基本骨格構築の困難さから合成研究についての報告がほとんどなされていない。そこで筆者は、代表的 laurenan 類化合物であり、その中でも最も複雑な2環性3,8-ジオキサビシクロ [5.1.1] ノナン骨格を有する (+)-(Z)-laureatin を標的化合物として選び、その立体選択的全合成を行なうことを研究目的とした。

第一章では、含ハロゲン中員環エーテル化合物を含めた海洋産天然物の起源、構造的な特徴、生理活性、および化学的研究など本研究の背景について述べた。また、当研究室で行われてきた関連化合物の合成研究に触れ、その中で開発された Eu(fod)₃ を用いるヒドロキシエポキシドの閉環反応による中員環エーテル骨格の立体選択的構築法について述べた。

第二章第一項では、(+)-(Z)-Laureatin の合成戦略について述べた。最も重要な課題である2環性3,8-ジオキサビシクロ [5.1.1] ノナン骨格の立体選択的構築を達成するため、(+)-(Z)-Laureatin が属する lauthisan 類の生合成経路を参考とした。laureatin を含む laurenan 類は、(6*S*,7*S*)-laurediol のプロモエー

テル化により8員環エーテルである (+)-prelaureatin が生成し、この化合物を共通の中間体として、各々の位置でのプロモエーテル化によりこれらの化合物が生合成されるということが知られている。そこでこの知見に着目し、(+)-(Z)-laureatin を合成するにあたり、(+)-prelaureatin の等価体を重要中間体として想定し、必要な立体化学を導入した8員環エーテル骨格を合成した後に、位置選択的4-*exo*-モードでのプロモエーテル化を行えば、laureatin の基本骨格となる3,8-ジオキサビシクロ [5.1.1] ノナン骨格の立体選択的構築を効率的に行なうことができると考えた。

第二章第二項では、上述の合成計画に基づき、合成研究を行った。D-ribonic- γ -lactone から導かれるアセチレンフラグメントと (-)-酒石酸ジエチルから合成されるエポキシドフラグメントのカップリングを行い、更に数段階を経て必要となる酸素官能基を備えた環化前駆体を合成した。得られた化合物に Eu(fod)₃ を用いる環化反応を適用したところ、目的とする8員環エーテル骨格を高収率で得ることができた。更に、C1ユニットの伸張、立体反転によるブロム基の導入を行い、生合成中間体 (+)-prelaureatin の等価体に相当する重要中間体の立体選択的合成に成功した。こうして得られた8員環エーテル化合物を用いて、生合成経路を参考としたプロモエーテル化による2環性エーテル骨格への変換を検討した。試薬として NBS, TBCO を用いたが、環上エーテル酸素により生成するオキソニウムを経由する副反応が進行し、目的とする2環性化合物を得ることはできなかった。

*十全化学株式会社

[新潟大学博士 (工学) 平成19年3月25日授与]

第二章第三項では、同章第二項で観測された問題を解決するための合成戦略の見直しをおこなった。即ち、プロモニウムイオン等価体として β -エポキシドを経るルートを検討することとした。先の合成ルートより得られた中間体から数段階を経てアリルアルコールを合成した。続くエポキシ化は高い立体選択性で進行し、望む β -エポキシドを高収率で与えた。得られた化合物を KOH aq./DMSO で処理したところスムーズな 4-*exo* 環化反応が進行し目的とする 3,8-ジオキサビシクロ [5.1.1] ノナン骨格を得ることに成功した。

第二章第四項では、同章第二項で得られた基本骨格を有する化合物から (+)- (Z)-Laureatin までの変換を行った。初めに、C9-水酸基の立体反転を検討した。酸化-還元によるアプローチは混合物を与え、また光延反応を適用した場合は未反応の原料が回収された。最終的にメシラートを經由する CsOAc による S_N2 反応により目的を達成した。続いて、C9-及

び C13-水酸基の立体反転によるブロム化をおこなった。残る課題は、*cis*-エンイン側鎖の立体選択的導入である。1級水酸基の酸化により生成するアルデヒドに改良 Corey 法を適用し 1,1-ジブロモオレフィンを得た。続いて、上西法により還元し Z-プロモオレフィンへと変換した後、園頭カップリングをおこない *cis*-エンイン側鎖を導入し (+)- (Z)-Laureatin の立体選択的全合成を完了した。

まとめとして、筆者は生合成経路に基づく合成戦略に則り、Eu(fod)₃を用いるヒドロキシエポキシドの 8-*exo* 閉環反応を基軸とした 8員環エーテル合成、塩基を用いるヒドロキシエポキシドの 4-*exo* 閉環によるオキセタンの形成を基軸とし、全ての立体化学を完全に制御した (+)- (Z)-Laureatin の初めての高立体選択的全合成に成功した。

謝辞：本研究をおこなうにあたり主指導教員・鈴木敏夫教授および副指導教員・萩原久大教授に御指導を賜りました。謹んで御礼申し上げます。