

海洋天然物  
ポリマキセノライドの合成研究

平成 25 年度

松田 豊

# 主 論 文 要 旨

報告番号	甲 乙 第	号	氏 名	松田 豊
主論文題目：				
<h2>海洋天然物ポリマキセノライドの合成研究</h2>				
(内容の要旨)				
<p>本研究は海洋天然物ポリマキセノライドの合成研究に関するものである。ポリマキセノライド (1) は、軟体珊瑚のハイブリッド種のみから単離され、2つの異なるテルペノイドが連結しているという大変興味深い化学構造を有したハイブリッド型海洋天然物である。</p> <p>その全合成を目指し、両テルペノイドの連結部位であるに相当するジヒドロピラン環の構築を、Slattery らによって報告された生合成仮説に基づき、エポキシドの開環反応と脱水を伴う環化反応によって行うことにした。そこで、モデルエポキシド (±)-4-(benzyloxymethyl)-1-oxaspiro[2.4]heptane (14) に対し、様々な求核剤の付加を検討したところ、アセチリドを用いた際に最も収率よくエポキシド開環体を与えた。次に、上記アセチリドによるエポキシドの開環反応、PCCを用いた脱水を伴った酸化反応を鍵反応として、モデル化合物に相当する (±)-methyl-(1<i>S</i>,5<i>R</i>,9<i>S</i>)-7-(3-benzyloxypropyl)-1-hexyl-9-vinyl-6-oxaspiro[4.5]dec-7-ene-8-carboxylate (23) を合成した。</p> <p>この知見を踏まえて、ポリマキセノライドの合成研究に着手した。まず、ポリマキセノライドのセスキテルペノイドユニットに相当し、天然物であると報告されていたアフリセンオキシド (2) を、三成分連結反応と閉環メタセシスを鍵反応として無保護合成した。また、2の構造確認のため、他のアフリカン型セスキテルペノイドの合成も行った。その結果、2は天然物ではないことが明らかになった。また、モデル実験の知見を活かして、2をポリマキセノライドの上部セグメント設定した (±)-methyl (1<i>aS</i>,5<i>R</i>,7<i>bR</i>)-3,3,7<i>b</i>-trimethyl-5-(triethylsilyloxy)decahydro-1<i>H</i>-cyclopropa[e]azulen-5-yl)-methyl)pent-4-enoate (126) へと導いた。</p> <p>続いて、ヨードアレノレート付加反応、鈴木-宮浦カップリングを経て、下部セグメントに相当する (<i>R</i>)-3-((<i>Z</i>)-2-((4<i>R</i>,5<i>S</i>)-4-(<i>tert</i>-butyldimethylsilyloxy)-5-((<i>S</i>)-2-hydroxy-2-methylbut-3-en-1-yl)-2-oxodihydrofuran-3(2<i>H</i>)-ylidene)ethyl)-4-methylpent-4-enal (41) の合成を達成した。</p> <p>次に、ポリマキセノライド (1) の全合成に向けて、上部セグメント 126 と下部セグメント 41 とのアルドール反応による連結を試みた。しかし、126 をアニオン化することが困難であり、望むカップリング体は得ることができなかった。そこで、上下セグメント連結方法を変更することにした。</p> <p>新たなジヒドロピラン環の構築方法として、アルキニルアルコールに対する Pd 触媒を用いた環化とメトキシカルボニル化を選択し、そのモデル実験を行った。アフリセンオキシド (2) より (±)-(1<i>R</i>,2<i>R</i>,4<i>S</i>,8<i>S</i>,9<i>R</i>)-9-(((19<i>S</i>,20<i>R</i>)-19-hydroxy-(17<i>E</i>)-dec-17-en-21-yn-20-yl)methyl)-2,6,6-trimethyl-decahydro-1<i>H</i>-cyclopropa[e]azulen-9-ol (216) を合成し、Pd 触媒を用いた環化反応を行ったところ、ポリマキセノライド (1) と同じ相対立体配置のアフリカン-ジヒドロピラン縮環系を有する (±)-methyl (1<i>R</i>,2<i>R</i>,4<i>S</i>,8<i>S</i>,9<i>R</i>)-4'-((15<i>S</i>,16<i>E</i>)-1-(<i>tert</i>-butyldimethylsilyloxy)but-16-en-15-yl)-2,6,6-trimethyl-6'-propyl-1,2,3,3',4,4',5,6,7,8,10,11-dodecahydrospiro[cyclopropa[e]azulene-9,2'-pyran]-5'-carboxylate (218) を合成することに成功した。また、この知見を本基質に応用することを計画し、上部セグメント (±)-(17<i>R</i>)-(((1<i>R</i>,2<i>R</i>,4<i>S</i>,8<i>S</i>,9<i>R</i>)-2,6,6-trimethyl-9-(triethylsilyloxy)decahydro-1<i>H</i>-cyclopropa[e]azulen-9-yl)methyl)pent-18-ynal (229) と、上部セグメントの連結の足掛かりを有する下部セグメント (4<i>R</i>,5<i>S</i>,3<i>Z</i>)-4-(<i>tert</i>-butyldimethylsilyloxy)-5-(2-((<i>tert</i>-butyldiphenylsilyloxy)methyl)allyl)-3-((3<i>R</i>)-3-(prop-1-en-2-yl)hept-5-yn-1-ylidene)dihydrofuran-2(3<i>H</i>)-one (248) の合成に成功した。</p>				

## SUMMARY OF Ph.D. DISSERTATION

School	Student Identification Number	SURNAME, First name
Keio University		Matsuda Yutaka
<p>Title</p> <h3 style="text-align: center;">Synthetic Studies on Marine Natural Product, Polymaxenolide</h3>		
<p>Abstract</p> <p>Synthetic studies on polymaxenolide (<b>1</b>) is described. Polymaxenolide (<b>1</b>) was isolated by Slattery and co-workers as the first hybrid marine natural product from the hybrid soft coral.</p> <p>With a goal of the total synthesis of polymaxenolide (<b>1</b>), the model studies for constructing the dihydropyran portion based on the originally proposed biosynthesis (C–C coupling followed by dehydrative cyclization) was planned. First, the ring-opening reactions of the model epoxide, (±)-4-(benzyloxymethyl)-1-oxaspiro[2.4]heptane (<b>14</b>) were conducted using several nucleophiles. Among them the acetylenic anion derived from <i>l</i>-tert-butyl-diphenylsilyloxy-2-propyne (<b>22</b>) afforded the desired coupling product in good yield. Next, (±)-methyl (1<i>S</i>,5<i>R</i>,9<i>S</i>)-7-(3-benzyloxypropyl)-1-hexyl-9-vinyl-6-oxaspiro[4.5]dec-7-ene-8-carboxylate (<b>23</b>) as a substrate for the model studies to construct the dihydropyran portion of polymaxenolide (<b>1</b>) was synthesized based on the above epoxide ring-opening reaction using the acetylenic anion followed by oxidative dehydrative cyclization using PCC reagent.</p> <p>On the basis of this model studies, progress toward the total synthesis of polymaxenolide (<b>1</b>) was conducted. A racemic total synthesis of the sesquiterpenoid unit, africene oxide (<b>2</b>) (together with five other africane-type sesquiterpenoids), was achieved based on a three-component assembly followed by ring-closing metathesis as the key steps and without the use of protecting groups. Results revealed that the africane-type sesquiterpenoid unit <b>2</b>, claimed to have been isolated from the soft coral, was not the natural product. On the other hand, the upper half segment of polymaxenolide (<b>1</b>), (±)-methyl (1<i>aS</i>,5<i>R</i>,7<i>bR</i>)-3,3,7<i>b</i>-trimethyl-5-(triethylsilyloxy)decahydro-1<i>H</i>-cyclopropa[<i>e</i>]azulen-5-yl)-methyl)pent-4-enoate (<b>126</b>), was synthesized from <b>2</b>.</p> <p>Next, the synthesis of the lower half segment, (<i>R</i>)-3-((<i>Z</i>)-2-((4<i>R</i>,5<i>S</i>)-4-(<i>tert</i>-butyldimethylsilyloxy)-5-((<i>S</i>)-2-hydroxy-2-methylbut-3-en-1-yl)-2-oxodihydrofuran-3(2<i>H</i>)-ylidene)ethyl)-4-methylpent-4-enal (<b>41</b>), based on an iodoallenolate addition followed by Suzuki–Miyaura cross coupling was achieved.</p> <p>The next crucial step for the total synthesis of <b>1</b> was the aldol coupling of the lower half segment <b>41</b> with the enolate prepared from the upper half segment <b>126</b>. However, all attempts to realize this task were unsuccessful and the enolate could not be derived from the upper half segment <b>126</b>. Therefore, the other method for the constructing the dihydropyran portion of polymaxenolide (<b>1</b>) was investigated.</p> <p>A new dihydropyran-ring formation via Pd-catalyzed cyclization-methoxycarbonylation of an alkynylalcohol was tested.</p> <p>(±)-(1<i>R</i>,2<i>R</i>,4<i>S</i>,8<i>S</i>,9<i>R</i>)-9-(((19<i>S</i>,20<i>R</i>)-19-Hydroxy-(17<i>E</i>)-dec-17-en-21-yn-20-yl)methyl)-2,6,6-trimethyl-decahydro-1<i>H</i>-cyclopropa[<i>e</i>]azulen-9-ol (<b>216</b>) was synthesized from <b>2</b>, could be transformed into (±)-methyl (1<i>R</i>,2<i>R</i>,4<i>S</i>,8<i>S</i>,9<i>R</i>)-4'-((15<i>S</i>,16<i>E</i>)-1-(<i>tert</i>-butyldimethylsilyloxy)but-16-en-15-yl)-2,6,6-trimethyl-6'-propyl-1,2,3,3',4,4',5,6,7,8,10,11-dodecahydrospiro[cyclopropa[<i>e</i>]azulene-9,2'-pyran]-5'-carboxylate (<b>218</b>), possessing the africane-dihydropyran ring system. On the basis of this result, the syntheses of a new upper half segment, (±)-(17<i>R</i>)-(((1<i>R</i>,2<i>R</i>,4<i>S</i>,8<i>S</i>,9<i>R</i>)-2,6,6-trimethyl-9-(triethylsilyloxy)decahydro-1<i>H</i>-cyclopropa[<i>e</i>]azulen-9-yl)methyl)pent-18-ynal (<b>229</b>), and a new lower half segment, (4<i>R</i>,5<i>S</i>,3<i>Z</i>)-4-(<i>tert</i>-butyldimethylsilyloxy)-5-(2-((<i>tert</i>-butyldiphenylsilyloxy)methyl)allyl)-3-((3<i>R</i>)-3-(prop-1-en-2-yl)hept-5-yn-1-ylidene)dihydrofuran-2(3<i>H</i>)-one (<b>248</b>) which has a foothold for connecting it with the upper half segment <b>229</b>, were achieved.</p>		