

2,4,6-トリイソプロピルフェニルリチウムを用いた Barbier  
型反応によるアリール- $\beta$ -C-グリコシド合成法の開発と  
パエシロマイシン **B** の全合成

平成 27 年度

大場 清美

# 主 論 文 要 旨

報告番号	甲 乙 第	号	氏 名	大場 清美
主 論 文 題 目： 2,4,6-トリイソプロピルフェニルリチウムを用いた Barbier 型反応による アリール- $\beta$ -C-グリコシド合成法の開発とパエシロマイシン B の全合成				
(内容の要旨) 本研究は、2,4,6-トリイソプロピルフェニルリチウム(TIPPLi)を用いた、エステル等の電子求引性置換基を有するアリールハライドとアルドノラクトンとの Barbier 型カップリング反応、続くデオキシ化によるアリール- $\beta$ -C-グリコシドの新規合成法の開発と、本合成法を応用したパエシロマイシン B の全合成に関するものである。 アリールリチウムやアリールマグネシウム等をアルドノラクトンへ付加させ、生じたラクトールをデオキシ化しアリール- $\beta$ -C-グリコシドを合成する方法は、その汎用性や高い立体選択性、さらに簡便な調製手順により大量合成にも向いていることなどから、有機合成化学の分野において広く用いられている。ただし、有機金属種の反応性が高いことから、これらと反応するエステルやシアノ基などの置換基を有する基質に適用した例はこれまでほとんどなかった。本研究において、ハロゲン-メタル交換試薬として嵩高い TIPPLi の使用が、芳香環上にエステル、シアノ、カルボニル基などの電子求引性置換基を有する基質のカップリング反応に有効であり、かつ Barbier 型の反応条件がさらに収率を向上させることを見出した。続くラクトールのデオキシ化は、トリイソプロピルシランと三フッ化ホウ素エーテル錯体を用いることにより、C- $\beta$ 立体選択的に進行した。以上により、電子求引性置換基を有するアリール- $\beta$ -C-グリコシドの立体選択的な新規合成法を確立した。 次に本合成法を、抗マラリア活性を持つパエシロマイシン B の全合成へ応用した。レゾルシン酸ラクトン的一种であるパエシロマイシン B は、その 14 員環中にテトラヒドロピラン環を併せ持つ特徴的な構造を有する。今回、その全合成を三種類の合成ルートで達成した。すなわち、鍵反応であるマクロ環化を、閉環メタセシス、分子内野崎-檜山-岸(NHK)反応、あるいは分子内求核付加反応で行う合成ルートである。 第一に、閉環メタセシスルートを検討した。水酸基が保護された 3-デオキシグルコノラクトンとブロモ安息香酸メチルエステルとの TIPPLi を用いたカップリング反応は収率良く進行し、89%の収率でカップリング成績体を与えた。続く化学的変換にて環化前駆体であるジエンを得、第二世代 Grubbs 触媒を用いた閉環メタセシス反応により、81%の収率で望みの E-オレフィンを唯一の環化体として得た。最後に脱保護を行いパエシロマイシン B の全合成を達成した。第二に、分子内 NHK 反応ルートを検討した。上記カップリング成績体を出発物質として、アルデヒド基を有するビニルヨージドを分子内 NHK 反応の前駆体として合成した。塩化クロム(II)と塩化ニッケル(II)を用いて環化させ、目的の立体配置を有する環化体を 42%の収率で、そのエピマーを 37%の収率で得た。続いて、脱保護を行いパエシロマイシン B へと導いた。第三に、分子内求核付加反応ルートを検討した。分子内に $\delta$ -ラクトン構造を有するアリールヨージドを環化前駆体として合成し、TIPPLi を作用させることにより環化体を 30%の収率で得た。続くデオキシ化、脱保護によりパエシロマイシン B へと導いた。このように、TIPPLi を用いた本アリール- $\beta$ -C-グリコシド合成法は、良好な官能基許容性を示し、天然物全合成への応用も可能であることを示すことができた。				

# SUMMARY OF Ph.D. DISSERTATION

School  Fundamental Science and Technology	Student Identification Number	SURNAME, First name  OHBA, Kiyomi
<b>Title</b>  Aryl- $\beta$ -C-Glycoside Synthesis by Barbier-type Reaction Using 2,4,6-Triisopropylphenyllithium and Total Synthesis of Paecilomycin B		
<b>Abstract</b> <p>Functionalized aryl-<math>\beta</math>-C-glycoside synthesis by Barbier-type reaction using 2,4,6-triisopropylphenyllithium (TIPPLi) and its application to the first total synthesis of paecilomycin B are described. Nucleophilic additions of organometallic reagents to protected aldonolactones followed by reduction of the yielded lactols have been popularly utilized for preparations of aryl C-glycosides because of its generality, high anomeric stereoselectivity, and scalability based on the simple procedure. However, ester or cyano groups on the aromatic ring react with highly reactive lithiating and magnesiating reagents or generated arylmetals. In this study, an efficient synthetic route for functionalized aryl-<math>\beta</math>-C-glycosides was developed. Namely, an aryl halide having an ester, cyano, or carbonyl group was treated with TIPPLi, a chemoselective halogen–lithium exchange reagent, in the presence of a <math>\delta</math>-lactone (Barbier-type reaction conditions) to afford a coupling product. The following deoxygenation gave the desired aryl-<math>\beta</math>-C-glycoside in good yield.</p> <p>Next, this C-glycoside synthetic method was applied for the total synthesis of paecilomycin B, which exhibits antiparasitic activity and is structurally of interest because it contains a tetrahydropyran moiety in its 14-membered lactone ring. In this synthetic study, the key macrocyclization process was accomplished by three different strategies; i.e., by a ring-closing metathesis (RCM), an intramolecular Nozaki–Hiyama–Kishi (NHK) coupling, and an intramolecular nucleophilic addition.</p> <p>Firstly, RCM route was investigated. The coupling reaction using TIPPLi between the protected 3-deoxygluconolactone and methyl bromobenzoate smoothly proceeded to afford the coupling product in 89% yield. After its conversion to a diene as a precursor for RCM, the macrocyclization using Grubbs-II catalyst was performed and successfully produced (<i>E</i>)-olefin in 81% yield. Subsequent deprotection afforded paecilomycin B in good yield. Secondly, intramolecular NHK route was examined. A vinyl iodide derived from the above-mentioned coupling product was subjected to NHK coupling to give a desired cyclization product in 42% yield, which led to paecilomycin B, along with its epimer in 37% yield. Thirdly, intramolecular nucleophilic addition route was studied. An aryl iodide having a <math>\delta</math>-lactone moiety was prepared, and treated with TIPPLi to afford a cyclization product in 30% yield. Subsequent deoxygenation and deprotection afforded paecilomycin B. Thus, our aryl-<math>\beta</math>-C-glycoside synthetic method using TIPPLi is applicable to natural product synthesis because of its good functional group tolerance.</p>		