

# Synthetic Study of Highly Oxygenated Agarofuran Sesquiterpenoids

その他のタイトル	高酸化度アガロフランセスキテルペンの全合成研究
著者	藤澤 博基
学位授与年月日	2018-03-22
URL	<a href="http://doi.org/10.15083/00078417">http://doi.org/10.15083/00078417</a>

## 論文の内容の要旨

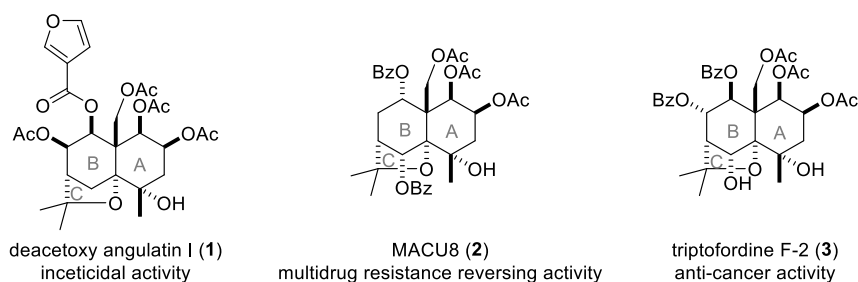
### 論文題目 Synthetic Study of Highly Oxygenated Agarofuran Sesquiterpenoids (高酸化度アガロフランセスキテルペンの全合成研究)

氏名 藤澤 博基

#### 【序】

ジヒドロ- $\beta$ -アガロフランセスキテルペンは、主にニシキギ科の植物より単離される天然物であり、トランスデカリン(AB環)とテトラヒドロフラン環(C環)が縮環したジヒドロ- $\beta$ -アガロフラン骨格を共通の炭素骨格として有する。これまでに400種以上が単離されているアガロフラン類の多様な異なる生物活性は、骨格上の酸素官能基の種類や立体化学の違いに依存することが知られている。例えば、アガロフラン骨格上に4つのアセトキシ基と1つの3-フロイルオキシ基を有するデアセトキシアングラチン I (**1**)は、強力な殺虫活性を示す。私は、本学博士課程において、多様な酸化度と立体化学を有するアガロフラン類の統一的合成法の確立を目指し、**1** に対して2つの計画を立案し、合成研究に着手した。

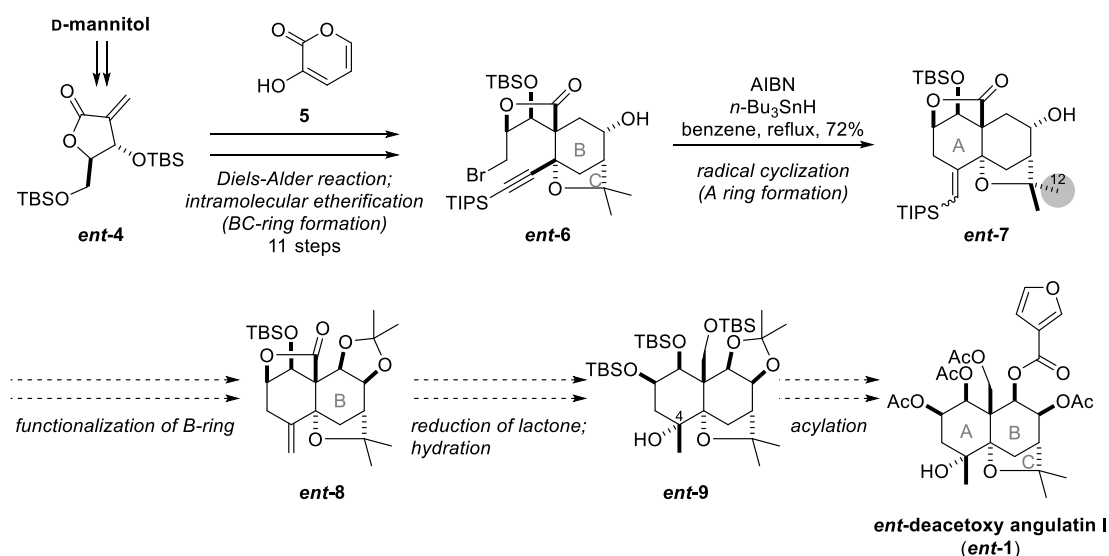
Figure 1. Dihydro- $\beta$ -agarofuran sesquiterpenoids.



#### 【計画 1】

ラジカル環化反応による A 環構築を鍵とした合成計画 1 を示す(Scheme 1)。本計画では、天然物の鏡像異性体である *ent*-**1** を標的化合物とし、当研究室で既に大量合成法が確立されている D-マンニトールを出発原料としたラクトン *ent*-**4** を用いることとした。私は本学修士課程において、ラクトン *ent*-**4** とヒドロキシピロン **5** との Diels-Alder 反応による B 環構築を経て、*ent*-**6** を導いた(11 工程)。さらに *ent*-**6** のラジカル環化反応が収率よく進行することを見出し、*ent*-**1** の三環性骨格を有する *ent*-**7** を合成した。したがって、*ent*-**1** の合成に向けた残る課題は AB 環の酸素官能基化である。そこでまず、得られた *ent*-**7** から B 環の官能基化により *ent*-**8** を導くこととした。この際、C12 位メチル基の立体的影響を利用することで分子上側から酸素官能基を導入できると予想した。一方、C4 位ヒドロキシ基は、ラクトンの還元と続く TBS 保護により分子上側をあらかじめ立体的に遮蔽することで、分子下側から導入できると考えた。最後に、*ent*-**9** から位置選択的な脱保護とアシル化により *ent*-**1** を全合成することとした。

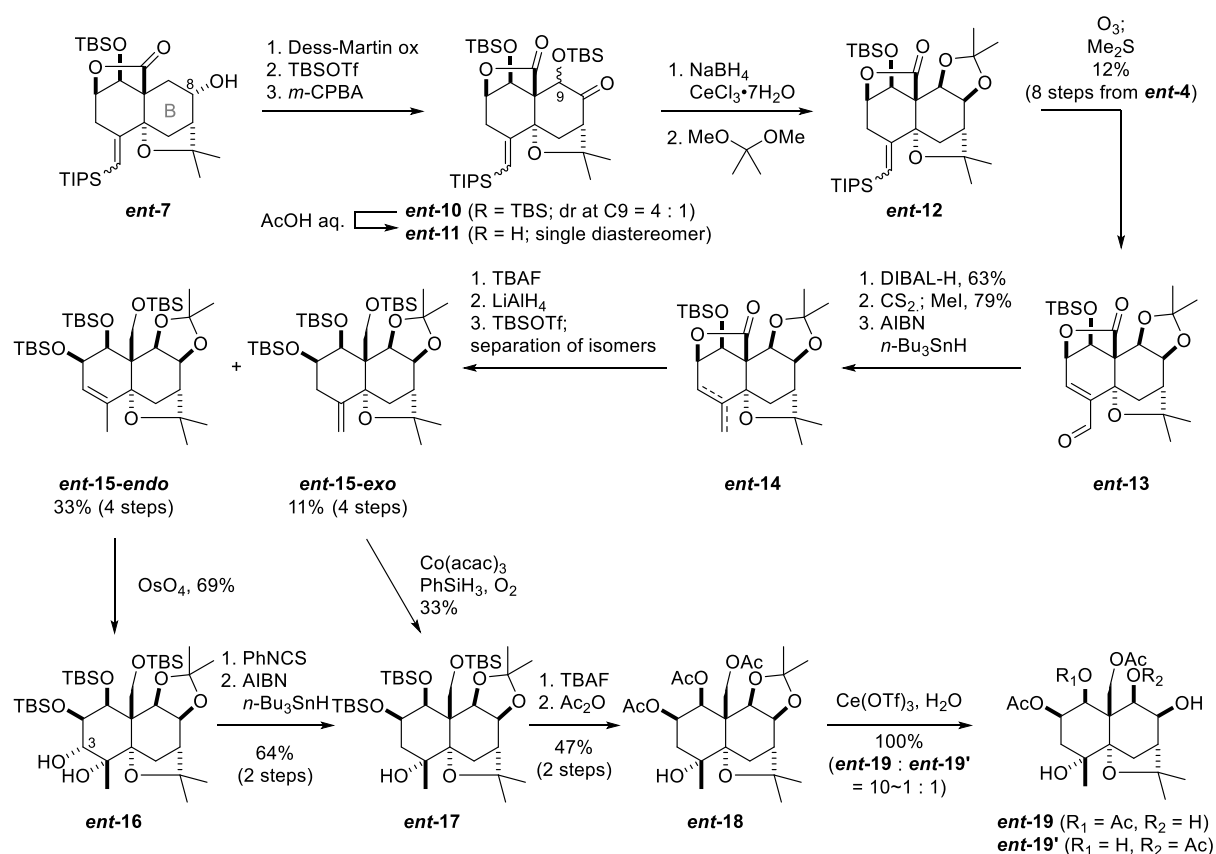
**Scheme 1. First Synthetic Plan of *ent*-deacetoxy angulatin I (*ent*-1).**



**【結果 1】**

まず、*ent*-7 から B 環の官能基化を行った(Scheme 2)。C8 位ヒドロキシ基を Dess-Martin 酸化した後、生じたケトンに TBSOTf によりシリルエノールエーテルとした。これに対し *m*-CPBA を作用させたところ、より電子豊富なシリルエノールエーテルがビニルシランに対して選択的に反応し、C9 位に望みの立体化学を有する  $\alpha$ -シロキシケトン *ent*-10 が主生成物として得られた。この際のジアステレオ比は 4 : 1 であったが、これらのジアステレオ混合物に対し酢酸水溶液を作用させたところ、TBS 基の除去と同時に C9 位のエピ化が進行し、*ent*-11 が単一の生成物として生成した。*ent*-11 を Luche 還元 conditions に付したところ、高立体選択的に還元が進行し、望みのシスジオールが主生成物として生じた。続くアセトニド保護により得られた *ent*-12 のオゾン酸化後、ジメチルスルフィドを作用させたところエナール *ent*-13 が生成した<sup>2)</sup>。そこで、*ent*-13 のアルデヒドを DIBAL-H により還元し、生じたアリルアルコールを Barton-McCombie 反応により脱酸素化することで *ent*-14 を誘導した。この際、*ent*-14 は二重結合の位置が異なる 2 種類の異性体として得られた。混合物である *ent*-14 を、TBS 基の除去とラクトンの還元、生じたトリオールに TBS 保護により *ent*-15 へ変換した。*ent*-15-*exo* と *ent*-15-*endo* をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離した後、*ent*-15-*exo* を向山水和反応の条件に付したところ、*ent*-17 が単一の生成物として得られた。一方、*ent*-15-*endo* の同条件による水和反応は進行しなかった。そこで、*ent*-15-*endo* を四酸化オスmiumによりジヒドロキシ化した後、得られたジオール *ent*-16 の C3 位 2 級ヒドロキシ基の化学選択的チオカルバマート化と続くラジカル条件を用いた水素化により、*ent*-17 を合成した。これにより、*ent*-1 の有する全ての酸素官能基と不斉中心の導入を完了した<sup>3)</sup>。次いで、合成した *ent*-17 の TBS 基をすべてアセチル基へと交換して *ent*-18 を得た。続くアセトニド基の除去は Ce(OTf)<sub>3</sub> の存在下速やかに進行したが、アセチル基の望まない 1,3-転位も進行することがわかった。

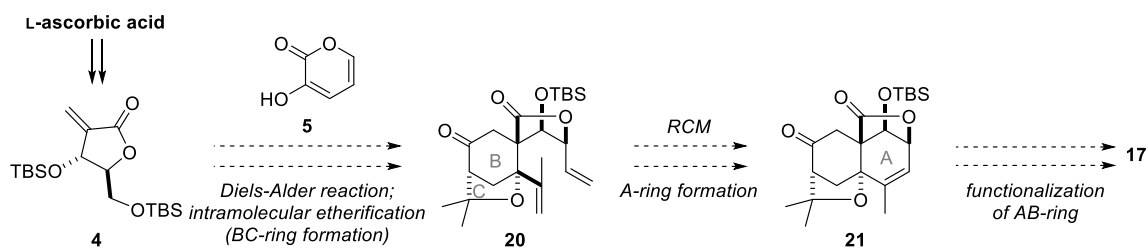
## Scheme 2. Functionalization of AB-ring.



### 【計画 2】

計画 1 により、**ent-1** の有する全ての酸素官能基を導入する手法を確立できた。そこで、**1** の全合成とさらなる合成ルートの効率化を目的として、天然物に対応する絶対立体配置を有する合成中間体 **17** の新たな合成計画 2 を立てた。まず、L-アスコルビン酸から既知の変換により **4** を合成する。次いで、**4** から **ent-6** と同様の手法により **20** を合成する。**20** の閉環メタセシス反応では、A 環構築と官能基化に必要なオレフィンの導入を一挙に行うことができると考えた。これにより計画 1 で 4 工程を要していた TIPS 基の除去(**ent-12**→**ent-14**)が不要となるため、工程数を削減できる。**21** から先に確立した手法により AB 環を官能基化することで、計画 1 の合成手法を踏襲して **17** を効率的に合成する。

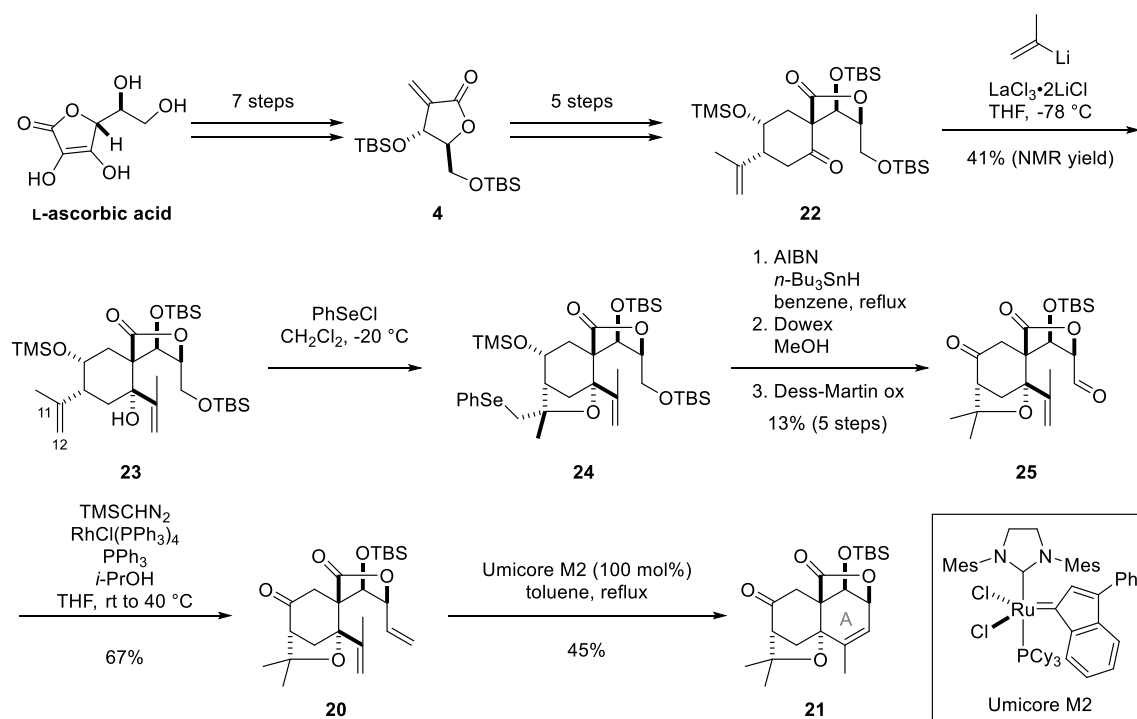
### Scheme 3. Second synthetic plan of intermediate 17.



## 【結果 2】

まず、L-アスコルビン酸から既知の7工程により **4** を導いた(Scheme 4)<sup>4)</sup>。**4** から Route A で確立した手法により **22** を合成した。**22** へのイソプロペニル基の付加は、塩化ランタン・ビス塩化リチウム錯体を添加することで進行し、**23** を単一生成物として与えた<sup>5)</sup>。得られた**23** に対し、フェニルセレンクロリドを作用させることで、C11-C12 二重結合の化学選択的な活性化を経た 5-エキソ環化により C 環を持つ **24** が構築できた。**24** からラジカル条件によるセレノ基の除去と酸によるシリル基の除去を経てジオールを合成した後、Dess-Martin 酸化によりケトアルデヒド **25** を導いた。得られた **25** を、TMS ジアゾメタンを1炭素ユニットとして用いるオレフィン化の条件に付したところ、アルデヒド選択的に反応が進行し、ジエン **20** が合成できた<sup>6)</sup>。**20** に対し、トルエン加熱還流下、Umicore M2 を作用させたところ閉環メタセシス反応が速やかに進行し、A 環を有する **21** が得られた。以上により、本合成経路においても **1** の三環性骨格構築を実現した。

**Scheme 4.** Synthesis of ABC-ring **21**.



## 【結語】

まず、三環性骨格を有する *ent*-**7** から AB 環を立体選択的に酸素官能基化できることを明らかにした。また、確立した合成手法を基盤としたより短工程化可能な第二世代合成経路を立案し、閉環メタセシス反応を用いても三環性骨格を構築できることを見出した。確立した両合成手法を組み合わせることで、高酸化度アガロフラン類の効率的な不斉合成が今後期待できる。

## 【参考文献】

- 1) Wei, S.-P.; Wu, W.-J.; Ji, Z.-Q.; Zhang, J.-W.; Guo, Y.-Z.; Xue, J. *Helv. Chim. Acta* **2010**, *93*, 1844.
- 2) Büchi, G.; Wüest, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 294.
- 3) Fujisawa, H.; Ishiyama, T.; Urabe, D.; Inoue, M. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 4073.
- 4) Kurita, M.; Tanigawa, M.; Narita, S.; Usuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5899.
- 5) Krasovskiy, A.; Kopp, F.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 497.
- 6) Lebel, H.; Paquet, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 320.