

# 論文の内容の要旨

論文題目 レペニンおよびカルジオペタリンの全合成

氏名 西山 義剛

【背景・概略】 デヌダチン型アルカロイドは、主にキンポウゲ科の植物より単離されるジテルペンアルカロイドの一群である<sup>1</sup>。これらの天然物が共通して有するデヌダチン骨格 (Figure 1, **A**) は、フェナントレン骨格やビシクロ [2.2.2] 骨格などを含む 6 員環を中心とした炭素骨格に窒素原子を取り込んだ特異な構造をしている。また、デヌダチン型アルカロイドは、同じくジテルペンアルカロイドの一群であるアコニチン型アルカロイドの生合成における前駆体であると考えられている<sup>2</sup>。

アコニチン骨格 (**B**) は、ベンゾアズレン骨格やビシクロ [3.2.1] 骨格などが縮環した複雑な構造を有しているが、デヌダチン型化合物から転位反応を行うことにより 1 段階で構築可能であることがすでに示されている<sup>3</sup>。以上のように極めて興味深い特徴を有しているにも関わらず、デヌダチン型アルカロイドの全合成は今までに達成されておらず、Wiesner らによるデヌダチン骨格の構築が報告されているのみであった<sup>4</sup>。私は本学博士課程において、デヌダチン型アルカロイドであるレペニン (lepenine, **1**)<sup>5</sup> の不斉全合成を達成し、その合成中間体を利用することによりアコニチン型アルカロイドであるカルジオペタリン (cardiopetaline, **2**)<sup>6</sup> へと導くことにも成功した。以下、その詳細を報告する。

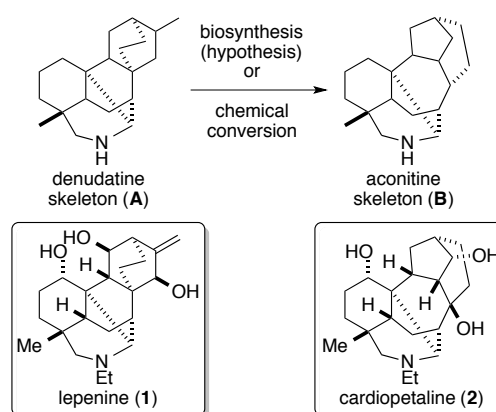
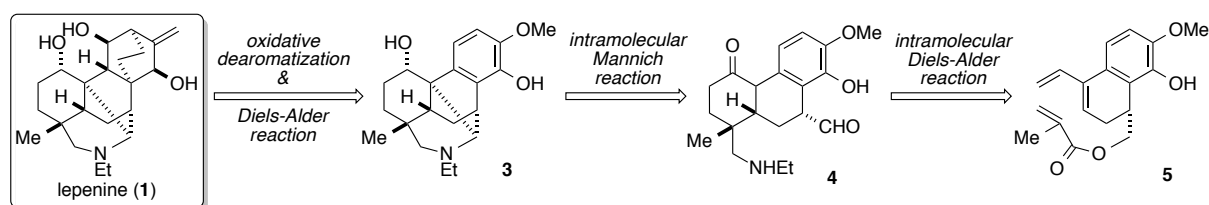


Figure 1. Denudatine- and aconitine-type alkaloids.

【レペニンの合成戦略】まず、デヌダチン型アルカロイドであるレペニン (1) の合成研究に着手することとした。合成戦略を Scheme 1 に示す。レペニン (1) の有するビシクロ [2.2.2] 骨格は、3 のグアイアコール部位の酸化的脱芳香環化によって得られるオルトキノンモノケタールを用いた Diels–Alder 反応によって構築し、その後に官能基変換を行うことで天然物へと導くこととした。次に、窒素原子を含む縮環構造は、アミン、アルデヒド、ケトンを含む基質 4 の分子内 Mannich 反応によって構築できると期待した。Mannich 反応前駆体 4 のデカリン環上にある複数の不斉中心は、テザーを用いた分子内 Diels–Alder 反応により、トリエン 5 の有する 1 つの不斉中心を利用して構築可能であると考えた。

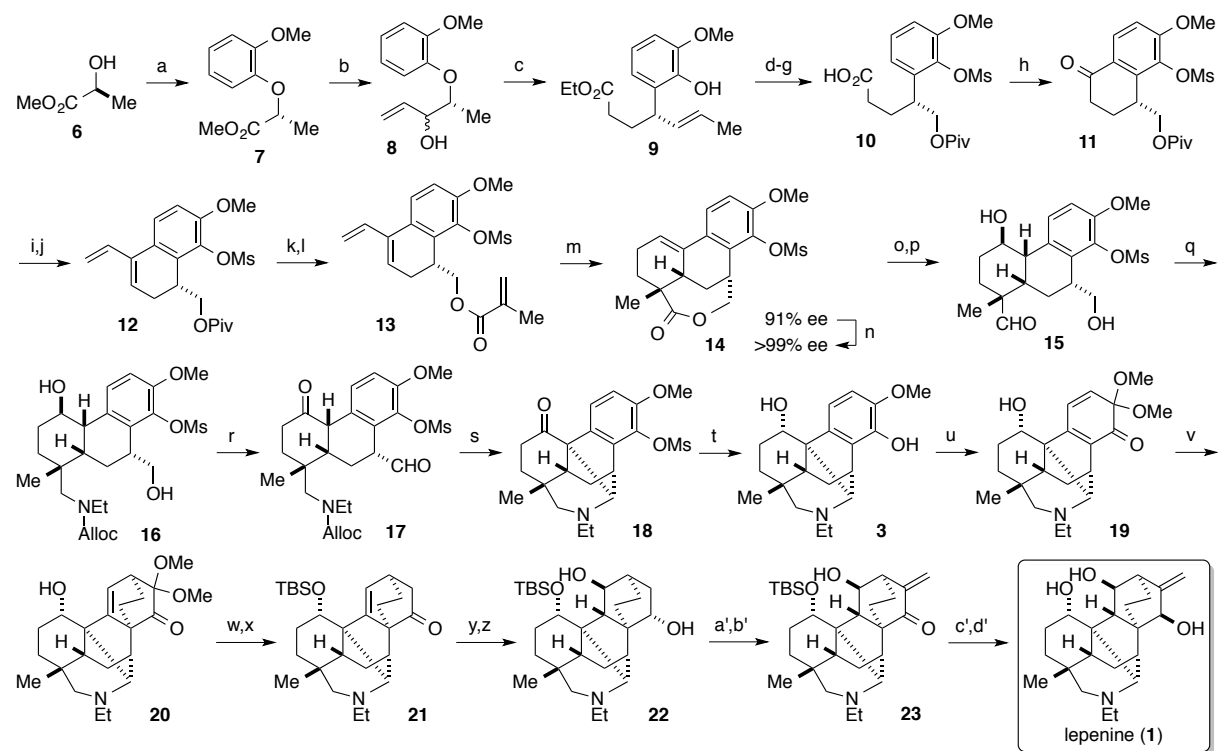
Scheme 1. Synthetic strategy of lepenine.



【レペニンの全合成】L-乳酸メチル (6) とグアイアコールとの光延反応によって得たエステル 7 に対して、還元とビニル基の導入を行うことでアリルアルコール 8 を合成した (Scheme 2)。これを酸触媒存在下、オルト酢酸トリエチル中加熱したところ、Johnson–Claisen 転位および Claisen 転位が連続的に進行し、ベンジル位の立体化学が制御されたフェノール 9 を与えた。二重結合の酸化的解裂などを経てカルボン酸 10 へと導いた後に分子内 Friedel–Crafts 反応を行うことでテトラロン 11 を合成した。ビニル基の導入と脱水によりジエン 12 へと導き、第一級水酸基にメタクリロイル基を導入することでトリエン 13 を得た。これをラジカル捕捉剤存在下、高希釈条件にて加熱したところ、分子内 Diels–Alder 反応が進行し、望みの 4 環性ラクトン 14 を高収率で与えた。この段階で結晶化を行うことでエナンチオ過剰率を 99%以上までに向上させることができた。次に、14 の二重結合をヒドロホウ素化により水和し、ラク톤を部分還元することでアルデヒド 15 を得た。還元的アミノ化によって得た第二級アミンを Alloc 基によって保護して 16 とし、2 つの水酸基を一挙に酸化することでケトアルデヒド 17 を合成した。これに対し、酢酸存在下パラジウム触媒を作用させたところ、Alloc 基の除去と引き続く分子内 Mannich 反応がワンポットにて進行し、窒素原子を含む縮環構造を構築することに成功した。続いて、18 のフェノールの脱保護とケトンの還元を行って得たグアイアコール 3 に対して、窒素原子を塩酸塩として保護した後に酸化剤を作用させることでオルトキノンモノケタール 19 を効率的に調製することができた。これとエチレンとの Diels–Alder 反応によりビシクロ [2.2.2] 骨格を構築し、20 を立体選択的に得た。水酸基を

TBS 基で保護した後にケトン $\alpha$ 位の2つのメトキシ基を還元的に除去し **21** とした。**21** のケトンの還元およびオレフィンのヒドロホウ素化はいずれも立体選択的に進行し、ジオール **22** を単一の異性体として得ることができた。2つのアルコールの一方のみを酸化してケトンとした後に、その $\alpha$ 位をメチレン化して **23** とした。最後に、ケトン還元し TBS 基を除去することでレペニン (**1**) の全合成を達成した<sup>7</sup>。

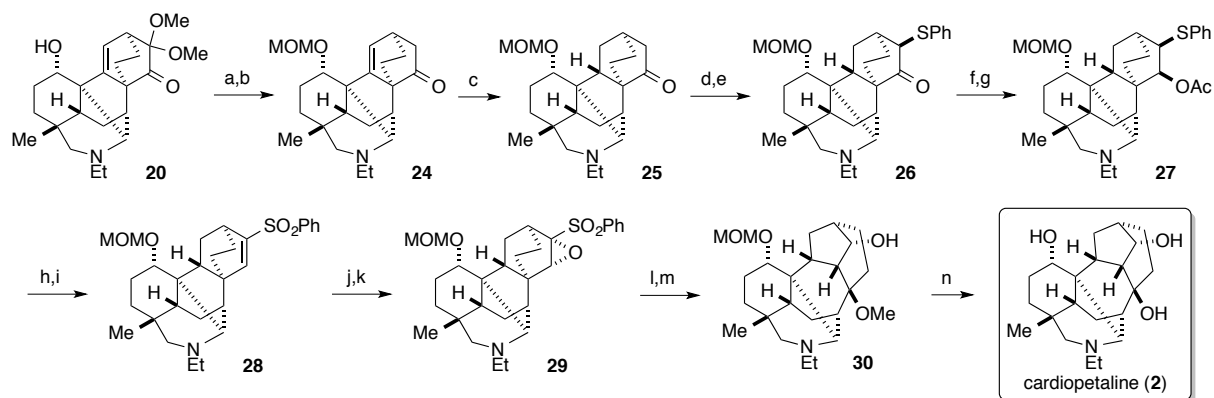
**Scheme 2.** Total synthesis of lepenine.



**Reagents and conditions:** (a) guaiacol,  $\text{Ph}_3\text{P}$ , DEAD, toluene, 0 °C, 87%, >99% ee; (b)  $i\text{-Bu}_2\text{AlH}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , hexane, –78 to –40 °C; vinylmagnesium chloride, THF, –40 to 0 °C, 94% (1:1.6 mixture); (c) 4- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{OH}$  (5 mol%),  $(\text{EtO})_3\text{CMe}$ , reflux, 9 d, 85%; (d)  $\text{MsCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C, 85%; (e)  $\text{O}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , MeOH, –78 °C;  $\text{NaBH}_4$ , –78 to 0 °C, 86%; (f)  $\text{PivCl}$ , pyridine, DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 80%, 91% ee; (g) aq  $\text{LiOH}$ , THF, MeOH, 0 °C; (h) TFAA, TFA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 82% (two steps); (i) vinylmagnesium chloride, THF, –40 °C, 85%; (j)  $\text{AgOTf}$  (5 mol%), toluene (20 mM), reflux, 1 h, 63%; (k)  $i\text{-Bu}_2\text{AlH}$ , hexane,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C, 89%; (l) methacrylic acid, DCC, DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 85%; (m) BHT,  $\text{PhCN}$  (20 mM), 160 °C, 6 h, 90%; (n) crystallization from  $\text{CHCl}_3/\text{hexane}$  (1:2), 84%; (o)  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ , THF, rt; MeOH, 0 °C; aq  $\text{NaOH}$ , aq  $\text{H}_2\text{O}_2$ , 97%; (p)  $i\text{-Bu}_2\text{AlH}$ , hexane,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , –40 °C, 97%; (q)  $\text{EtNH}_2 \cdot \text{HCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , AcOH, MeCN, rt;  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ; aq  $\text{NaOH}$ , 0 °C; AllocCl, 93%; (r) Dess–Martin periodinane,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 79%; (s)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (10 mol%), AcOH,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mM), rt, 75%; (t)  $\text{KOH}$ , MeOH, 60 °C, 3 h;  $\text{NaBH}_4$ , 0 °C, 95%; (u) methyl red, AcCl, MeOH, rt;  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ , 0 °C, 88%; (v) ethylene (70 bar),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 70 °C, 5 d, 84%; (w) TBSOTf, 2,6-lutidine,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C, 91%; (x)  $\text{SmI}_2$ , MeOH, THF, 0 °C, 96%; (y) Red-Al, toluene, 0 °C, 88%; (z)  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ , THF, rt;  $\text{H}_2\text{O}$ , 0 °C;  $\text{NaBO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , 0 °C to rt, 54%; (a') Dess–Martin periodinane, TFA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 72%; (b')  $\text{HCO}_2\text{Et}$ ,  $\text{KHMDs}$ , toluene, 70 °C; aq  $\text{HCHO}$ , THF, 50 °C, 70%; (c')  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , MeOH, 0 °C, 83%; (d') TBAF, THF, 65 °C, 93%.

【Wagner–Meerwein 転位を利用したカルジオペタリンの全合成】次に、レペニン合成の中間体 **20** に適切な官能基を導入してから Wagner–Meerwein 転位<sup>3</sup>を行うことでアコニチン骨格を構築し、カルジオペタリン (**2**) の全合成を目指すこととした (Scheme 3)。**20** の水酸基を MOM 基で保護した後にケトン $\alpha$ 位の2つのメトキシ基を還元的に除去し **24** とした。二重結合を立体選択的に還元して **25** とし、ケトンの $\alpha$ 位にフェニルチオ基を導入して **26** を得た。ケトン還元し、得られた第二級水酸基をアセチル基にて保護することで **27** を合成した。オキシソムを用いてスルフィドをスルホンへと酸化した後に、塩基を作用させることでビニルスルホン **28** とした。得られたビニルスルホンに対して塩基存在下 TBHP を作用させ、立体選択的にエポキシ化を行うことでエポキシド **29** を合成した。エポキシド **29** をメタノール中加熱したところ、所望の Wagner–Meerwein 転位が進行し、アコニチン骨格を構築することに成功した。続いて、ケトン立体選択的に還元することでアルコール **30** を得た。最後に、希硫酸を作用させて MOM 基の除去とメトキシ基から水酸基への変換を行うことにより、カルジオペタリン (**2**) の全合成を達成した。

Scheme 3. Total synthesis of cardiopetaline.



**Reagents and conditions:** (a) MOMCl, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, reflux, 92%; (b) SmI<sub>2</sub>, MeOH, THF, 0 °C, 82%; (c) H<sub>2</sub>, Pd(OH)<sub>2</sub>/C (15 mol%), MeOH, 100 °C, 90%; (d) LDA, THF, 0 °C; TMSCl; (e) PhSSO<sub>2</sub>Ph, TBAF, THF, -40 °C, 52% (two steps); (f) NaBH<sub>4</sub>, MeOH, rt, 78%; (g) Ac<sub>2</sub>O, pyridine, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 40 °C, 92%; (h) Oxone, MeOH, THF, H<sub>2</sub>O, rt, 62%; (i) KO<sup>t</sup>Bu, *t*-BuOH, THF, 0 °C, 94%; (j) TBHP, NaH, THF, 0 to 40 °C; (k) NaBH(OAc)<sub>3</sub>, AcOH, MeCN, rt, 87% (two steps); (l) MeOH, 150 °C (microwave); (m) NaBH(OAc)<sub>3</sub>, AcOH, MeCN, rt, 90% (two steps); (n) aq H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 110 °C, 70%.

[参考文献]

- 1) Wang, F. In *The Alkaloids*; Cordell, G. A., Eds.; Academic Press: New York, 2002; Vol. 59, pp 1-280.
- 2) Wang, F.; Liang, X. In *The Alkaloids*; Cordell, G. A., Eds.; Academic Press: New York, 2010; Vol. 69, pp 362-374.
- 3) Wiesner, K.; Tsai, T. Y. R.; Nambiar, K. P. *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 1451.
- 4) Sethi, S. P.; Sterzycki, R.; Sy, W. W.; Marini-Bettolo, R.; Tsai, T. Y. R.; Wiesner, K. *Heterocycles* **1980**, *14*, 23.
- 5) Uhrin, D.; Proksa, B.; Zhamiansan, J. *Planta Med.* **1991**, *57*, 390.
- 6) González, A. G.; de la Fuente, G.; Reina, M.; Zabel, V.; Watson, W. H. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1155.
- 7) Nishiyama, Y.; Han-ya, Y.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6598.