

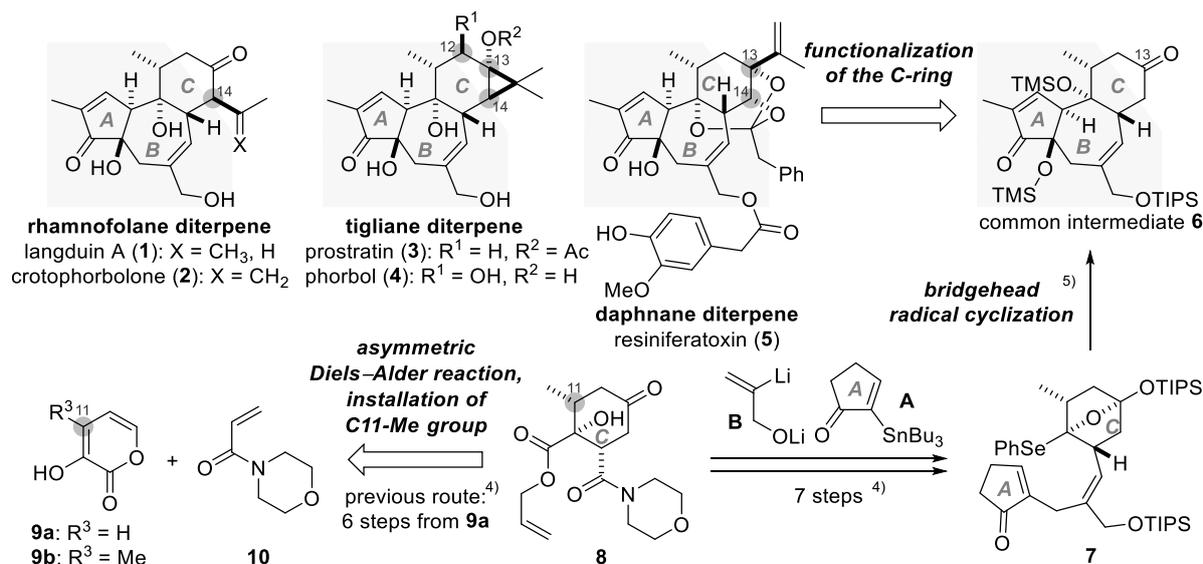
博士論文（要約）

Total Synthesis of Crotophorbolone, Langduin A, and Prostratin  
(クロトホルボロン、ランドインAおよびプロストラチンの全合成)

廣瀬 哲

【序】ラムノフォラン・チグリアン・ダフナンジテルペン類は、トウダイグサ科とジンチョウゲ科の植物から単離された天然物群である。本天然物群の化合物は、高度に酸素官能基化された5/7/6員環 (ABC環) がトランス縮環した共通3環性骨格を有する。一方でC環の官能基パターンは異なり、その置換様式によって、抗腫瘍活性(ランドイン A, **1**)<sup>1)</sup>、抗 HIV 活性(プロストラチン, **3**)<sup>2)</sup>や鎮痛作用(レジニフェラトキシン, **5**)<sup>3)</sup>などの多様な生物活性を発現する(Scheme 1)。これらジテルペン類は、その特異な構造と生物活性から多くの合成化学者の興味を集めてきた。しかしその全合成は、複雑構造構築の困難さから、極めて挑戦的な課題である。筆者は、その統一的合成経路の確立を目標とし、化合物 **1-5** の合成研究に着手した。

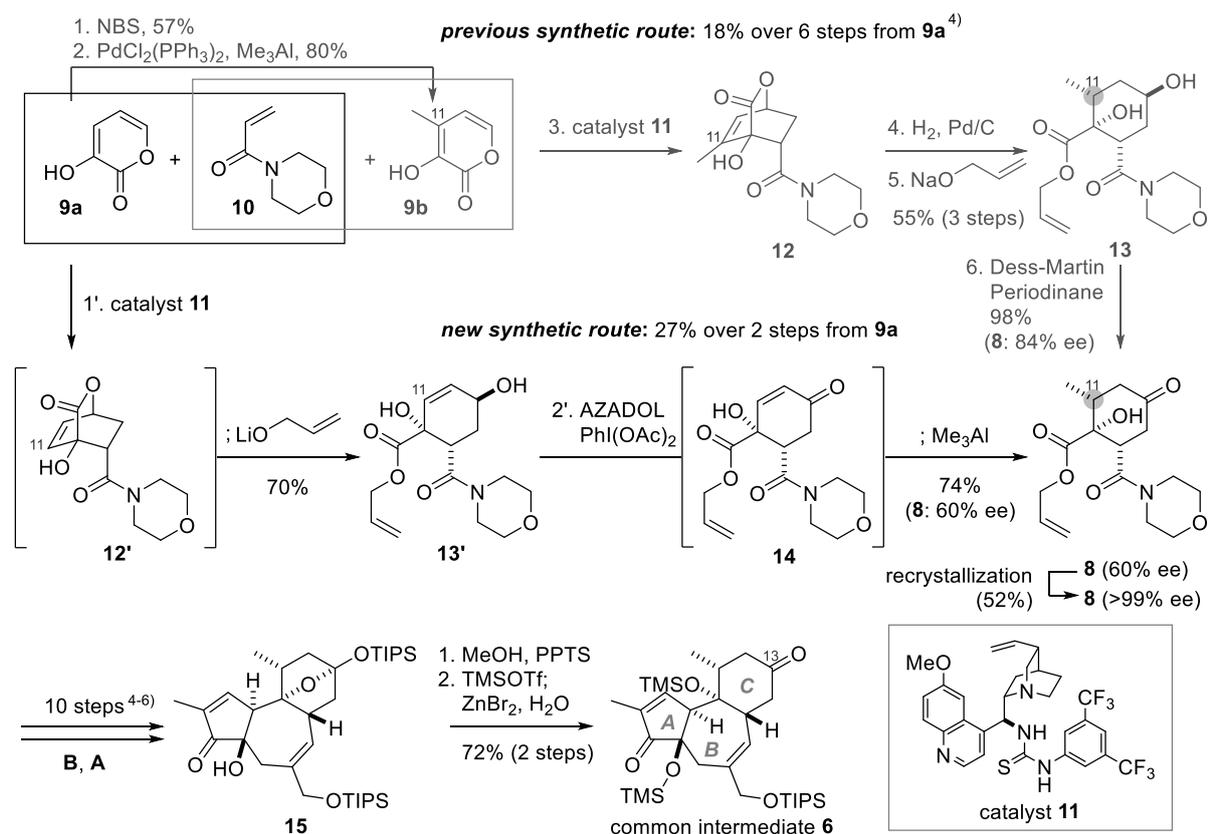
**Scheme 1.** Unified synthetic plan toward rhamnofolane, tiglane, and daphnane diterpenes



【計画】合成計画を Scheme 1 に示した。多様な類縁化合物への誘導に適用可能な合成戦略を確立するために、標的天然物群の共通部分構造を備えたケトン **6** を共通中間体として設計した<sup>4,5)</sup>。天然物 **1-5** は、**6** の C13 位ケトンをもとに足掛かりにした C12, 13, 14 位の位置・立体選択的官能基化によって網羅的に合成する。縮環した **6** の 3 環性骨格は、共同研究者によって確立された手法を応用し、アルコキシセレンイド **7** から発生させた橋頭位ラジカルの環化反応で構築する<sup>5)</sup>。筆者は本学修士課程において、環化基質 **7** の合成を完了している。すなわち、不斉 Diels-Alder 反応を利用して C 環 **8** を合成し、これに 2 つのフラグメント **B**, **A** を順次連結して **7** とした<sup>4)</sup>。しかし、この合成経路は原料 **9a** から **8** までの変換に 6 工程を要しており、**6** の量的供給を志向するうえで改善が必要であった。そこで、**8** の合成経路の短工程化も併せて行う。

【方法・結果】**1. C 環合成の短工程化と共通中間体 6 の合成**：Scheme 2 に新旧の **8** の合成経路を示した。従来の合成では、最初にピロン **9a** へ C11 位メチル基を導入し、得られた **9b** を不斉 Diels-Alder 反応に付した。その後、C11 位立体化学の導入を含む 3 工程を経て **8** を合成した。一方、新規合成経路ではメチル基導入の 2 工程を省略し、**9a** を直接不斉 Diels-Alder 反応に用いた。触媒 **11** を用いた **9a** と **10** の Diels-Alder 反応は、C11 メチル基を持たない **12'** をエナンチオ選択的に与えた。さらに、アリルアルコールによるラクトン開環をワンポットで行い、アリルエステル **13'** を単離した。続いて **13'** を酸化し、生じたエノン **14** にワンポットで Me<sub>3</sub>Al を作用させた。すると、エノンに対するメチル基の 1,4-付加が、ヒドロキシ基と同じ方向から立体選択的に進行した。本反応の選択性は、**14** のヒドロキシ基がアルミニウムに配位することで発現したものと考えられる。

## Scheme 2. Modified synthesis of C-ring **8** and transformation to common intermediate **6**



以上により、原料 **9a** から 2 工程にて **8** を合成した。本合成経路では、Diels–Alder 反応のエナンチオ選択性は以前より低下したものの、工程数・総収率の大幅な改善を実現した。得られた **8** は、再結晶精製により光学的に純粋な化合物へと導いた。次に、既に確立された 10 工程の変換により、**8** を 3 環性化合物 **15** とした<sup>4,6)</sup>。続く C13 位ケトンの脱保護とヒドロキシ基の TMS 保護により、共通中間体 **6** の合成を完了した。

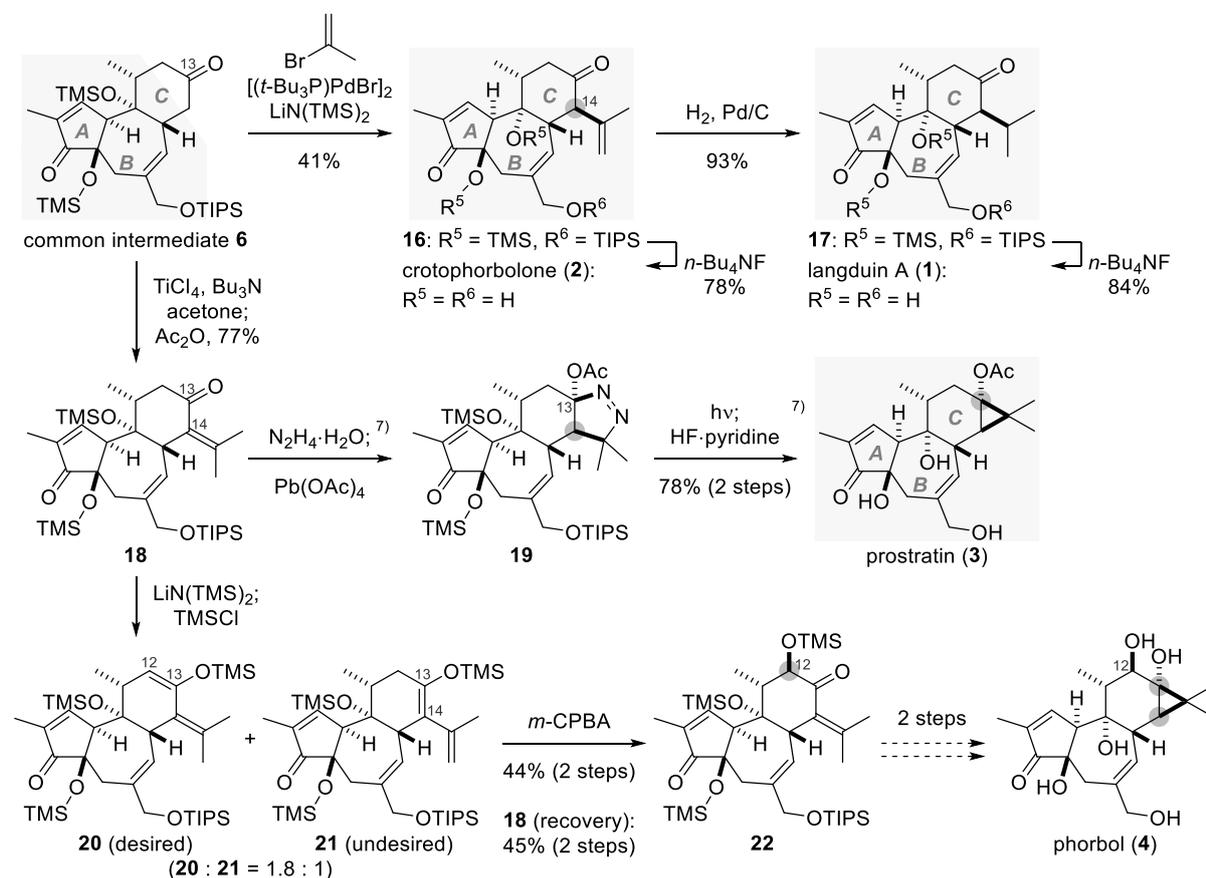
**2. ラムノフォラン・チグリアンジテルペンの網羅的全合成**：合成した **6** の C 環に対する、位置・立体選択的な官能基導入を種々検討し、3 種の天然物の全合成を達成した(Scheme 3)。

**2-1. クロトホルボロン(2)、およびランドイン A (1)の全合成**：まず、ラムノフォランジテルペンである **1** の全合成を検討した。LiN(TMS)<sub>2</sub> と 2-ブロモプロペン存在下、Pd(I)触媒を **6** に作用させると、ケトン **6** から生じたリチウムエノラートと 2-ブロモプロペンとのカップリング反応が進行し、位置・立体選択的に C14 位へイソプロペニル基が導入された。得られた **16** のシリル基を全て除去することで、クロトホルボロン(2)の全合成を達成した。また、**16** の末端オレフィンへ位置選択的に水素添加することで、イソプロピル基を有する **17** を導いた。この化合物を、**16** に対して行った反応と同様の脱シリル化条件に付し、ランドイン A (**1**)の全合成を達成した。

**2-2. プロストラチン(3)の全合成**：続いて、チグリアンジテルペンである **3** の全合成を検討した。TiCl<sub>4</sub> と *n*-Bu<sub>3</sub>N を用いて **6** とアセトンとのアルドール縮合を行い、**18** を得た。続いて、 $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン **18** にヒドラジンを作用させた<sup>7)</sup>。すると、C13 位ヒドラゾン形成と、窒素原子の分子内 1,4-付加による五員環形成が進行した。生じたヒドラゾン環を Pb(OAc)<sub>4</sub> で酸化し<sup>7)</sup>、ジアゼン **19** を合成した。最後に、紫外光照射によるラジカル的窒素脱離を伴うシクロプロパン形成<sup>7)</sup>と、ワンポットでのシリル基除去を行うことで、**3** の全合成を達成した。

**2-3. ホルボール(4)の合成研究**：C12 位にヒドロキシ基を持つ **4** の全合成を検討した。**18** に  $\text{LiN}(\text{TMS})_2$  を作用させ、生じたエノラートを TMS 基で捕捉した。すると、所望の C12-13 位シリルエノールエーテル **20** が **21** に優先して得られた。これらの混合化合物に対し *m*-CPBA を作用させ、Rubottom 酸化により C12 位に酸素官能基が導入された **22** を誘導した。化合物 **22** は、**3** の全合成で確立したシクロプロパン構築反応により、2 工程で天然物 **4** へと導く予定である。

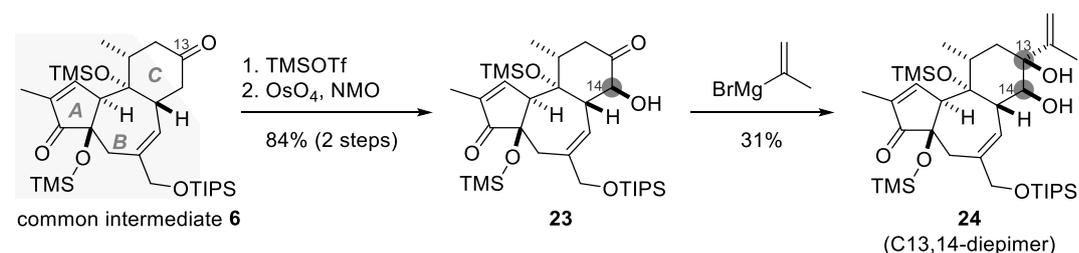
**Scheme 3.** Unified total synthesis of rhamnofolane and tiglane diterpenes



**3. レジニフェラトキシン(5)の合成研究**：さらに、ダフナンジテルペンである **5** の全合成を目指し、C14 位ヒドロキシ基および C13 位イソプロペニル基の導入を検討した。

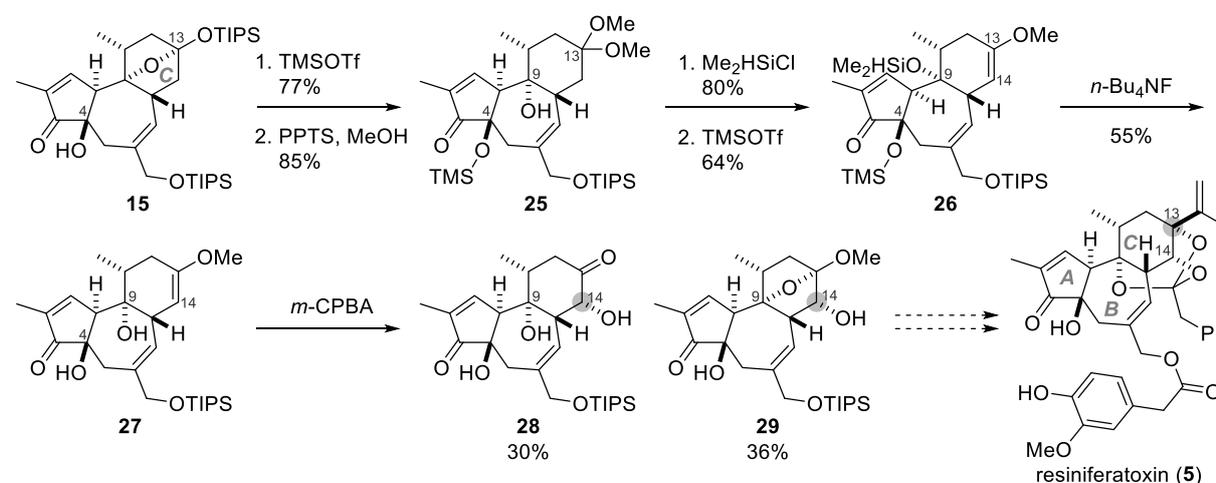
**3-1. 共通中間体 6 の官能基化**：はじめに、**6** の変換による **5** の全合成を検討した (Scheme 4)。ケトン **6** に TMS トリフラートを用いて作用させ、生じたシリルエノールエーテルを触媒量の  $\text{OsO}_4$  で酸化した。その結果、天然物 **5** とは逆の C14 位立体化学を有する  $\alpha$ -ヒドロキシケトン **23** が得られた。この C14 位は後に立体反転させることとし、続いて合成した **23** に対するイソプロペニル基の付加を行った。しかし、本付加反応も所望の立体選択性では進行せず、結果として C13, 14 位が共に **5** と逆の立体化学を有するジエピマー **24** が得られた。

**Scheme 4.** Attempted functionalizations of common intermediate **5** toward daphnane diterpenes



**3-2. C14位ヒドロキシ基の立体選択的導入：** 以上の結果を受け、C9位ヒドロキシ基の配向を利用した新たな合成戦略を立案し、C14位ヒドロキシ基の立体選択的な導入を行った (Scheme 5)。合成中間体 **15** のC4位をTMS保護したのち、酸性メタノール条件下ジメチルアセタール **25** を導いた。生じたC9位ヒドロキシ基のジメチルシリル基 (DMS基) による保護、メタノールの脱離を経て、C13位ビニルエーテル **26** を位置選択的に合成した。続いて、C9位ヒドロキシ基の脱保護を行った。混雑した位置にあるC9位の変換は困難を極めたが、立体的に小さいDMS基を用いることで温和な条件での保護基除去を可能にした。得られた **27** に *m*-CPBA を作用させると、ビニルエーテルの酸化が $\alpha$ 配向のC9位ヒドロキシ基と同じ方向から立体選択的に進行し、C14位に所望の立体化学を有する **28** および **29** が得られた。 $\alpha$ -ヒドロキシケトン **28** は **5** の合成における重要な中間体となりうる。

**Scheme 5.** C14- $\alpha$ -hydroxylation using C9-alcohol



**【結語】** 共通中間体 **6** から、ラムノフォラン・チグリアンジテルペン類の網羅的全合成を達成した。不斉 Diels–Alder 反応を利用した C 環 **8** の合成経路を最適化し、大幅な短工程化と収率改善を実現した。さらに、天然物の共通 3 環性骨格を備えた **6** の C 環を位置・立体選択的に官能基化し、**1, 2, 3** の全合成(総 16-17 工程)と、**4** の合成中間体となりうる **22**、**5** の合成中間体となりうる **28** の合成を遂行した。これら短工程合成の鍵となったのは、ラジカル反応を利用した効率的な炭素骨格構築<sup>4,5)</sup>と、共通中間体を経由した本網羅的合成戦略であり、その有効性を示した。本成果は、生物資源からの単離利用が限定的であったこれら天然物群の量的供給を可能にするものであり、多様な類縁体合成を基盤とした創薬研究の発展に寄与することが期待される。

**【参考文献】** 1) Jian, B.; Zhang, H.; Han, C.; Liu, J. *Molecules* **2018**, *23*, 387. 2) Gustafson, K. R.; Cardellina, J. H., II.; McMahon, J. B.; Gulakowski, R. J.; Ishitoya, J.; Szallasi, Z.; Lewin, N. E.; Blumberg, P. M.; Weislow, O. S.; Beutler, J. A.; Buckheit, R. W., Jr.; Cragg, G. M.; Cox, P. A.; Bader, J. P.; Boyd, M. R. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1978. 3) Adolf, W.; Sorg, M.; Hergmahn, M.; Hecker, E. *J. Nat. Prod.* **1982**, *45*, 347. 4) 廣瀬哲, 東京大学大学院修士論文, 2018. 5) 荻野公平, 東京大学大学院修士論文, 2019. 6) Watanabe, A. *unpublished data*. 7) (a) Beans, E. J.; Fournogerakis, D.; Gauntlett, C.; Heumann, L. V.; Kramer, R.; Marsden, M. D.; Murray, D.; Chun, T.-W.; Zack, J. A.; Wender, P. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2013**, *110*, 11698. (b) Tong, G.; Liu, Z.; Li, P. *Chem* **2018**, *13*, 2944.