

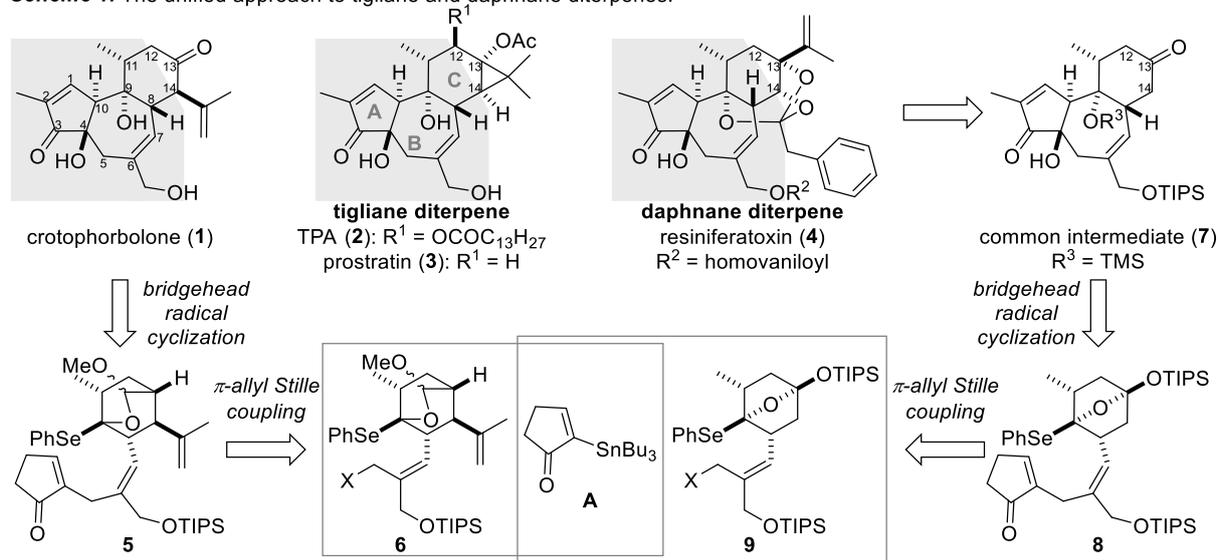
論文の内容の要旨

論文題目：チグリアン・ダフナンジテルペンの網羅的合成研究：クロトホルボロンの全合成

氏名：浅羽 太郎

【序】チグリアン・ダフナンジテルペンは、トウダイグサ科やジンチョウゲ科の植物から単離される天然物である。これらのジテルペン類は、高度に酸素官能基化された 5/7/6 員環(ABC 環)が縮環した共通三環性骨格を有する。一方で C 環上の C12, 13, 14 位の置換様式の相違により、発がんプロモーター活性(TPA)や抗 HIV 活性(prostratin)、鎮痛活性(resiniferatoxin)など多様な生物活性を示す(Scheme 1)。私はこれらジテルペン類の統一的な合成経路の確立を目指し、合成研究に着手した。

Scheme 1. The unified approach to tigliane and daphnane diterpenes.



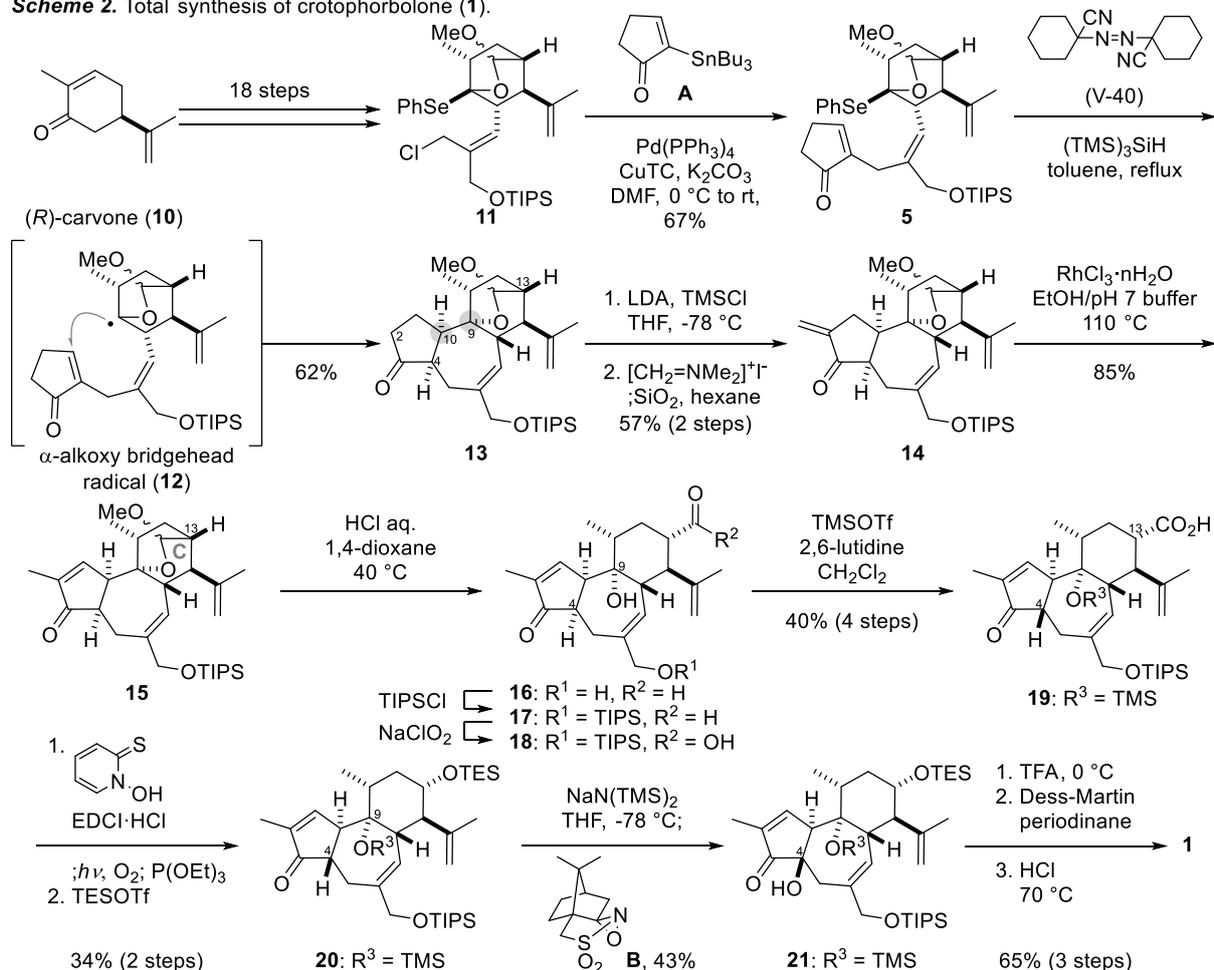
1. クロトホルボロンの全合成

【合成計画】まず共通骨格の効率的な構築法の確立を目的として、チグリアンジテルペンの類縁体であるクロトホルボロン(1)を標的化合物として設定した。B 環環化の基質としてオキサビシクロ[2.2.2]オクタン構造を有する O,Se アセタール 5 を設計し、縮環した 1 の三環性骨格を橋頭位ラジカル反応により構築することとした(Scheme 1)。5 は、 π -allyl Stille カップリングにより、C 環に相当する六員環 6 と A 環に相当する五員環 A を連結して得る計画を立てた。

【方法・結果】修士課程において、1 の三環性骨格を有する 13 の合成に成功した(Scheme 2)¹⁾。すなわち、(R)-カルボンから 18 工程の変換反応によって導かれるアリルクロリド 11 と A を π -allyl Stille カップリングにより連結した。本反応はチオフェン-2-カルボン酸銅(CuTC)を用いることで加速され、二重結合が異性化することなく 5 を与えた。続いて 5 にラジカル開始剤として V-40 と

(TMS)₃SiH を作用させたところ、橋頭位ラジカル **12** が発生した。**12** は分子内のエノンに 7-endo 付加し、**1** の三環性炭素骨格を有する **13** を C9 位四置換炭素に関して立体特異的に、C10 位第三級炭素に関して立体選択的に与えた。**13** の C2, C4, C13 位を官能基化し **1** を全合成した。まず、**13** の C2 位へメチル基とエノンを導入した。**13** を C2 位選択的にシリルエノールエーテルへと変換した。続く Eschenmoser メチレン化反応と RhCl₃ を用いたオレフィン異性化を経てエノン **15** を合成した。次に C13 位への酸素官能基の導入を試みた。まず、C 環上のアセタールを加水分解し **18** とした。**18** の C9 位ヒドロキシ基を TMS 基にて保護したところ、C4 位立体化学的反転が伴い **19** が得られた。**19** のカルボキシル基を Barton エステルへと変換した後、酸素存在下、光照射を行うことで C13 位へヒドロキシ基を導入した。生じたヒドロキシ基を TES 基で保護して **20** とした。最後に C4 位のヒドロキシ化を検討した。NaN(TMS)₂ 存在下 Davis オキサジリジン **B** を **20** に作用させると、C9 位シリルエーテル基を避ける方向から酸化反応が進行し、望む立体化学を有する **21** を選択的に与えた。TES 基の選択的な脱保護と生じたヒドロキシ基の酸化を経てクロトホルボロン(**1**)の全合成を達成した²⁾。

Scheme 2. Total synthesis of crotophorbolone (**1**).

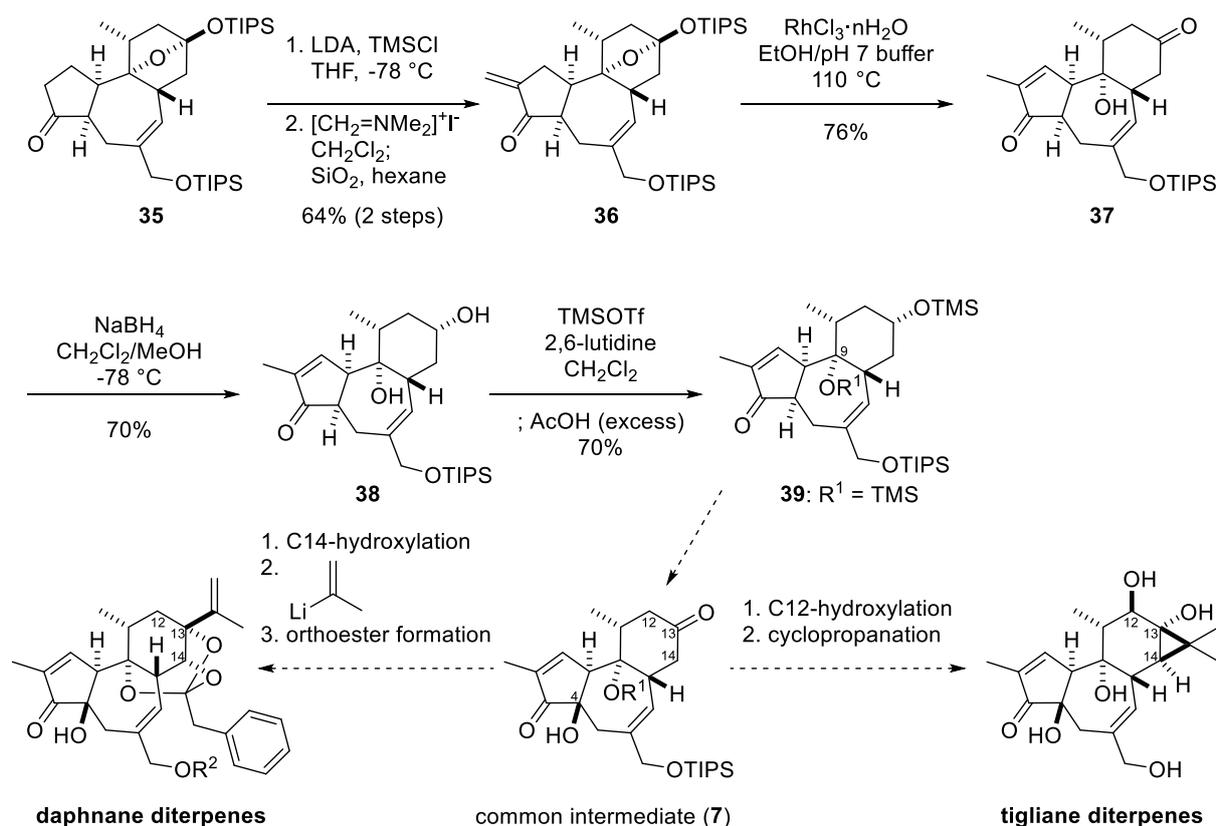


2. チグリアン・ダフナンジテルペンの網羅的合成研究

【合成計画】検討の結果、クロトホルボロン(**1**)の C14 位イソプロペニル基は選択的に官能基変換出来なかったため、**1** からのチグリアン・ダフナンジテルペンの網羅的全合成には困難が予想され

続いてチグリアン・ダフナンジテルペンの網羅的全合成を目指し、得られた三環性化合物 **35** の官能基化を試みた(Scheme 4)。**35** に対して Eschenmoser メチレン化反応を行うことで、*exo* オレフィン **36** へと変換した。**36** をロジウム触媒存在下加熱したところ、オレフィンの異性化とともに、シリルアセタールの加水分解が一挙に進行し、ケトン **37** が得られた。このケトンを選択的に還元し、得られたジオール **38** に TMSOTf を作用させることで、C9 位が TMS 基で保護された **39** を合成した。現在、共通中間体 **7** の合成に向けて、**39** の C4 位ヒドロキシ化を検討している。共通中間体 **7** を合成したのち、C14 位の酸化と続く変換反応によってダフナンジテルペンを、C12 の酸化とシクロプロパン化によってチグリアンジテルペンを合成する予定である。

Scheme 4. Functionalization of tricyclic framework **35**.



【結語】 五員環と六員環を、 π -allyl Stille カップリングと橋頭位ラジカル環化の二つの鍵反応によって縮環させる新たな収束的合成戦略³⁾により、チグリアン・ダフナンジテルペンに共通する三環性骨格の効率的な構築法を確立した。本戦略に基づきクロトホルボロンの初の全合成を達成した。また、チグリアン・ダフナンジテルペンの統一的合成法の効率化を目指し、新しく六員環フラグメント **34** を設計、合成した。**34** を用いて三環性骨格 **35** のより短工程での構築に成功した。さらに **35** を官能基化することによってエノン **39** を合成した。

【参考文献】 1) 浅羽太郎, 東京大学修士論文, 2013. 2) Asaba, T.; Katoh, Y.; Urabe, D.; Inoue, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14457. 3) Urabe, D.; Asaba, T.; Inoue, M. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9207. 4) Okamura, H.; Iwagawa, T.; Nakatani, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5939.