

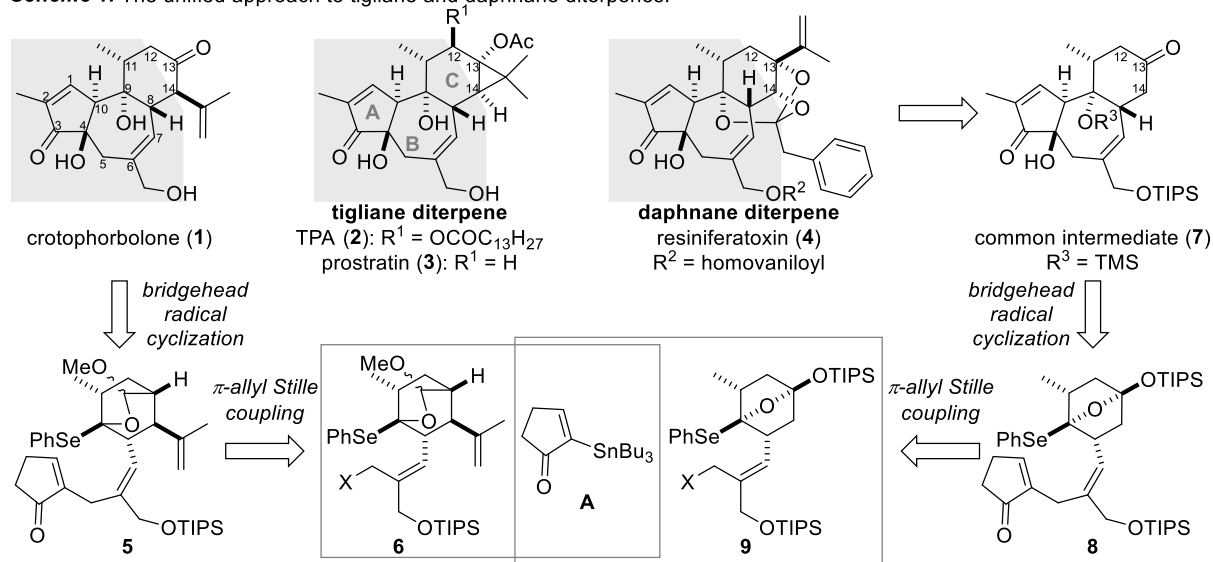
# 論文の内容の要旨

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.



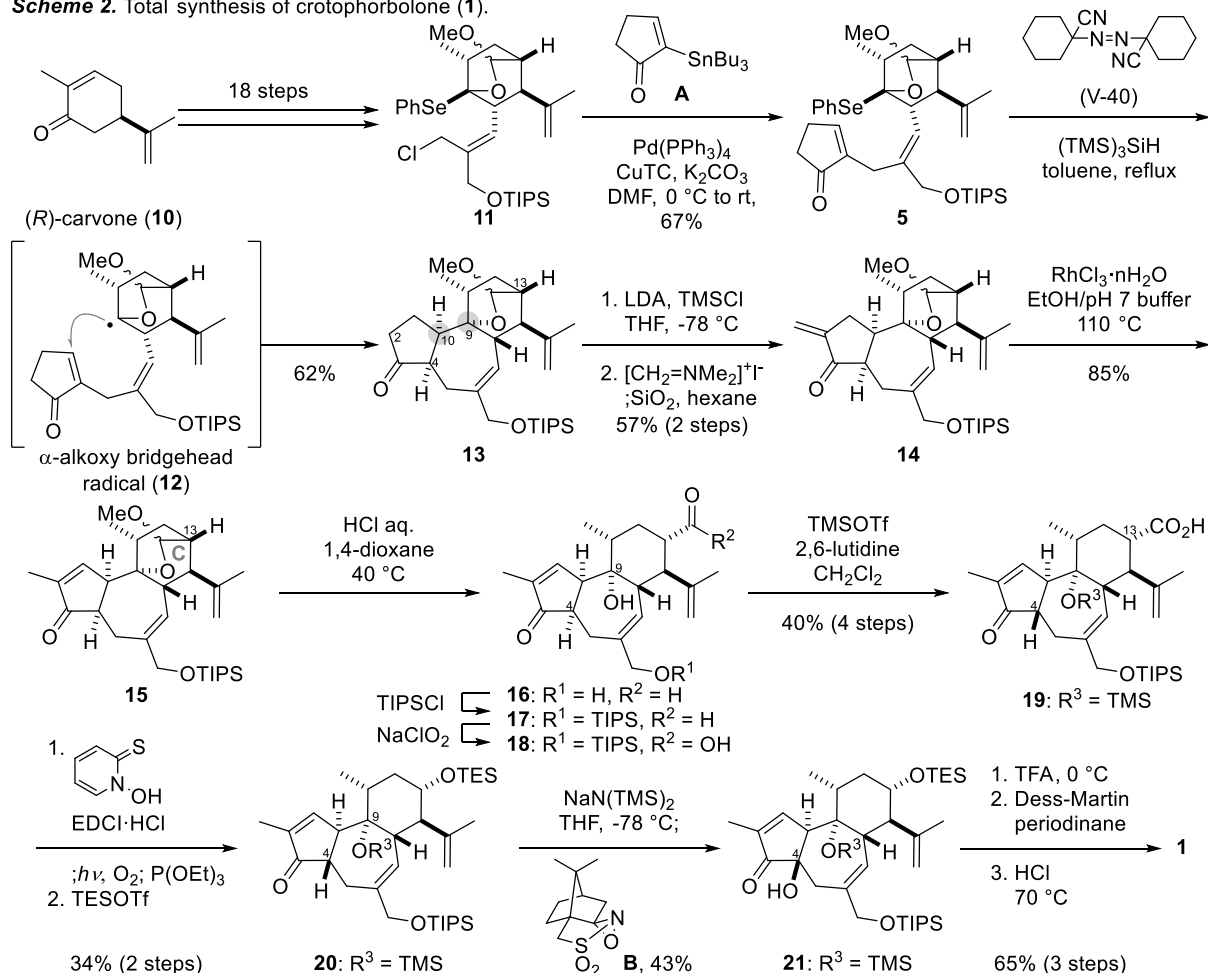
## 1. クロトホルボロンの全合成

【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、 $\pi$ -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)<sup>1)</sup>。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  $\pi$ -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)<sub>3</sub>SiH 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 RhCl<sub>3</sub> 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)<sub>2</sub> 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<sup>2)</sup>。

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



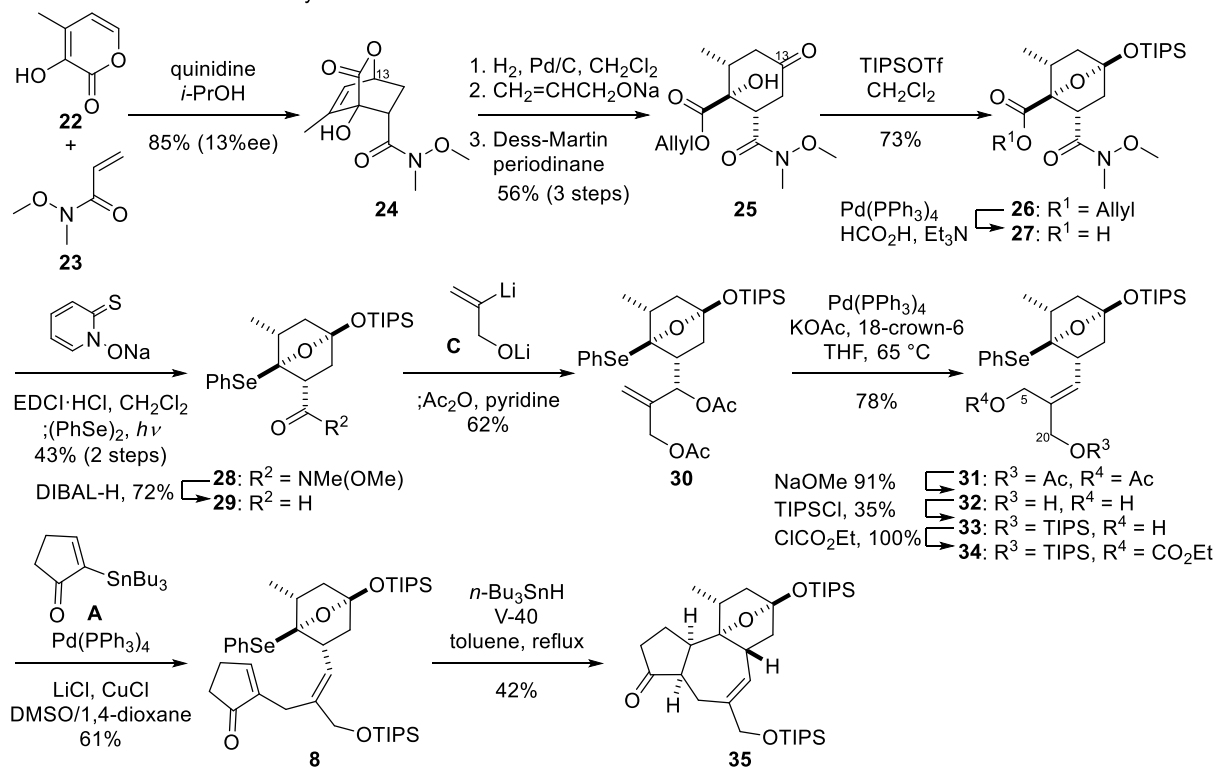
## 2. チグリアン・ダフナンジテルペンの網羅的合成研究

【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

た。そこで、**1**の全合成での収束的戦略<sup>3)</sup>を基盤とした、より短工程での網羅的合成を計画した。すなわち、C14 位置換基を持たないケトン **7** を網羅的合成の共通中間体として新たに設定した (Scheme 1)。チグリアン・ダフナンジテルペンは、**7** の C13 位ケトンを利用し C12, 13, 14 位を官能基化することで網羅的に合成できる。**7** は、橋頭位ラジカル環化による三環性骨格の構築と続く官能基化により合成することとした。環化反応の基質をオキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン構造を有する O,Se アセタール **8** とした。**8** は  $\pi$ -allyl Stille カップリングにより六員環 **9** と五員環 **A** を連結し合成する。

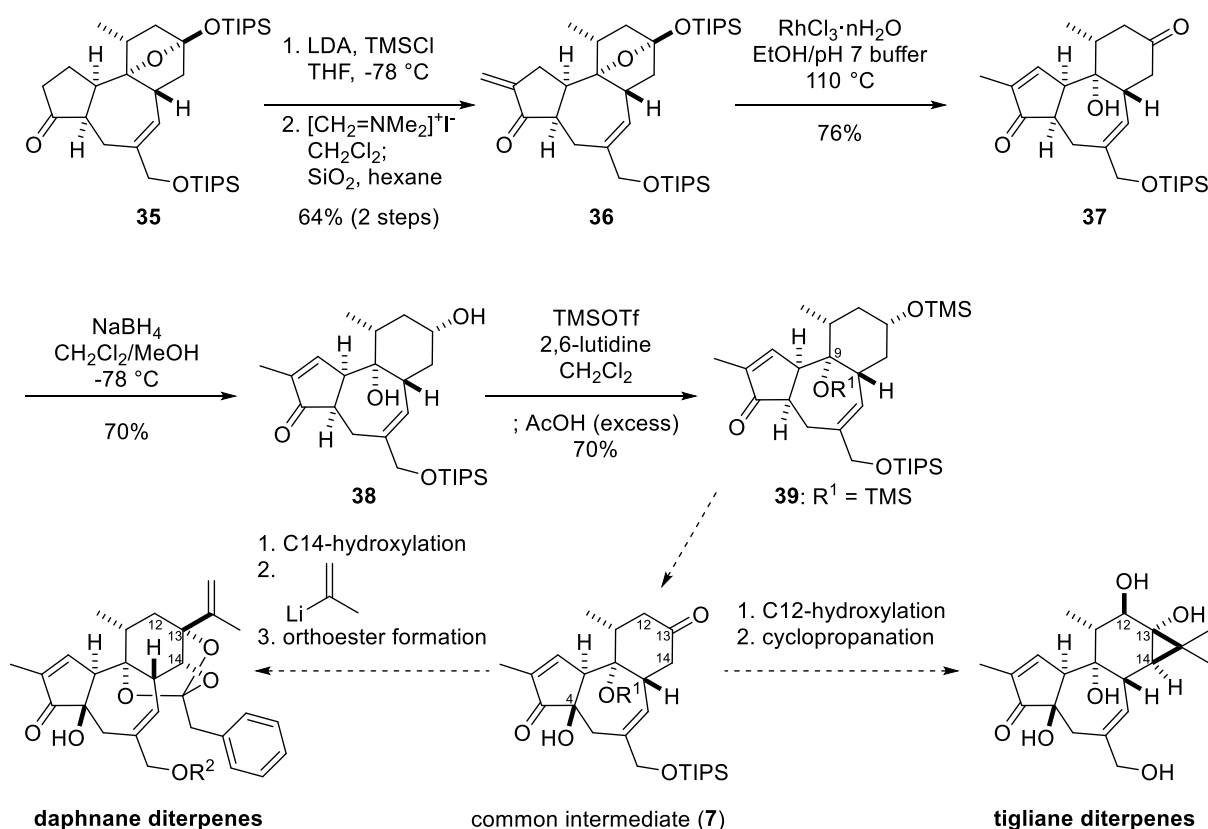
【方法・結果】まずオキサビシクロ骨格の構築を行った (Scheme 3)。キノジンを触媒としたピロン **22** とアクリルアミド **23** との Diels-Alder 反応<sup>4)</sup>は、ビシクロラクトン(±)-**24** を *endo* 選択的に与えた。**24** の二重結合を立体選択的に還元した後、塩基条件下アリルアルコールによってラクトンを開環した。生じた C13 位ヒドロキシ基を酸化して得られたケトン **25** に TIPSOTf を作用させることでオキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン **26** を構築した。続いて橋頭位へのセレン原子の導入を行った。パラジウム触媒を用いてアリル基を除去し、生じたカルボン酸を Barton エステルへと変換した。得られた Barton エステルを、(PhSe)<sub>2</sub> 存在下光照射することで、O,Se アセタール **28** へと導いた。**28** のアミドを還元して得られたアルデヒド **29** にビニルリチウム **C** を付加した後、ワンポットでアセチル化し **30** を合成した。パラジウム触媒を用いてオレフィンを異性化し、アセチル基を除去することでジオール **32** を得た。続いて立体的に空いた C20 位ヒドロキシ基を選択的に TIPS 保護し **33** とした後、C5 位ヒドロキシ基を炭酸エステルへと変換した。得られた **34** と五員環 **A** を  $\pi$ -allyl Stille カップリングによって連結することで、**8** を効率よく得た。**8** にラジカル開始剤である V-40 と *n*-Bu<sub>3</sub>SnH を作用させたところ、三環性骨格 **35** を高立体選択的に与えた。本合成では、**13** に相当する **35** をより短工程で効率的に得た (**13**: 20 工程, **35**: 15 工程)。

Scheme 3. Construction of tricyclic framework **35**.



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。このケトンを経由して化学選択的に還元し、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、 $\pi$ -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<sup>3)</sup>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.