

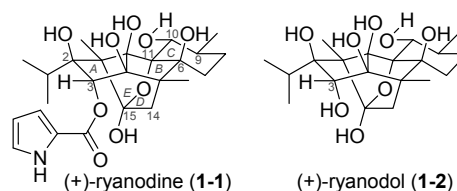
## 論文の内容の要旨

論文題目 (+)-リアノジンの不斉全合成および高酸化度炭素骨格のラジカル二量化

氏名 枘田 健吾

### 1. (+)-リアノジンの不斉全合成

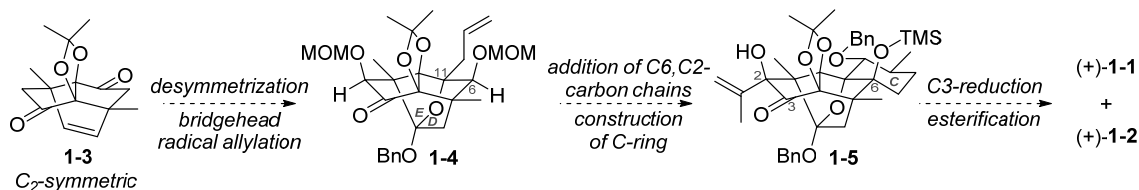
【背景】(+)-リアノジン(**1-1**)は、細胞内カルシウムチャネルの一種であるリアノジン受容体に対するモジュレーターであり、濃度依存的にチャネルの開閉を制御する植物アルカロイドである<sup>1)</sup>。**1-1**は複雑に縮環した五環性骨格



上に 8 個の四置換炭素を含む 11 個の連続した不斉中心、5 個のヒドロキシ基、ヘミアセタール、およびピロールカルボン酸エステルを有する。極度に官能基が密集した構造のため、その全合成は有機合成化学上、極めて挑戦的な課題である。類縁天然物の唯一の全合成例として、Deslongchamps らが **1-1** の加水分解体であるリアノドール(**1-2**)の全合成を報告した<sup>2)</sup>。しかしながら、**1-2** の 3 位ヒドロキシ基に対するピロールカルボン酸エステル化による、**1-1** の合成は未だ実現されていない<sup>3)</sup>。そこで筆者は、様々な類縁天然物の網羅的合成を見据えた **1-1** および **1-2** の不斉合成経路の確立を目指した。

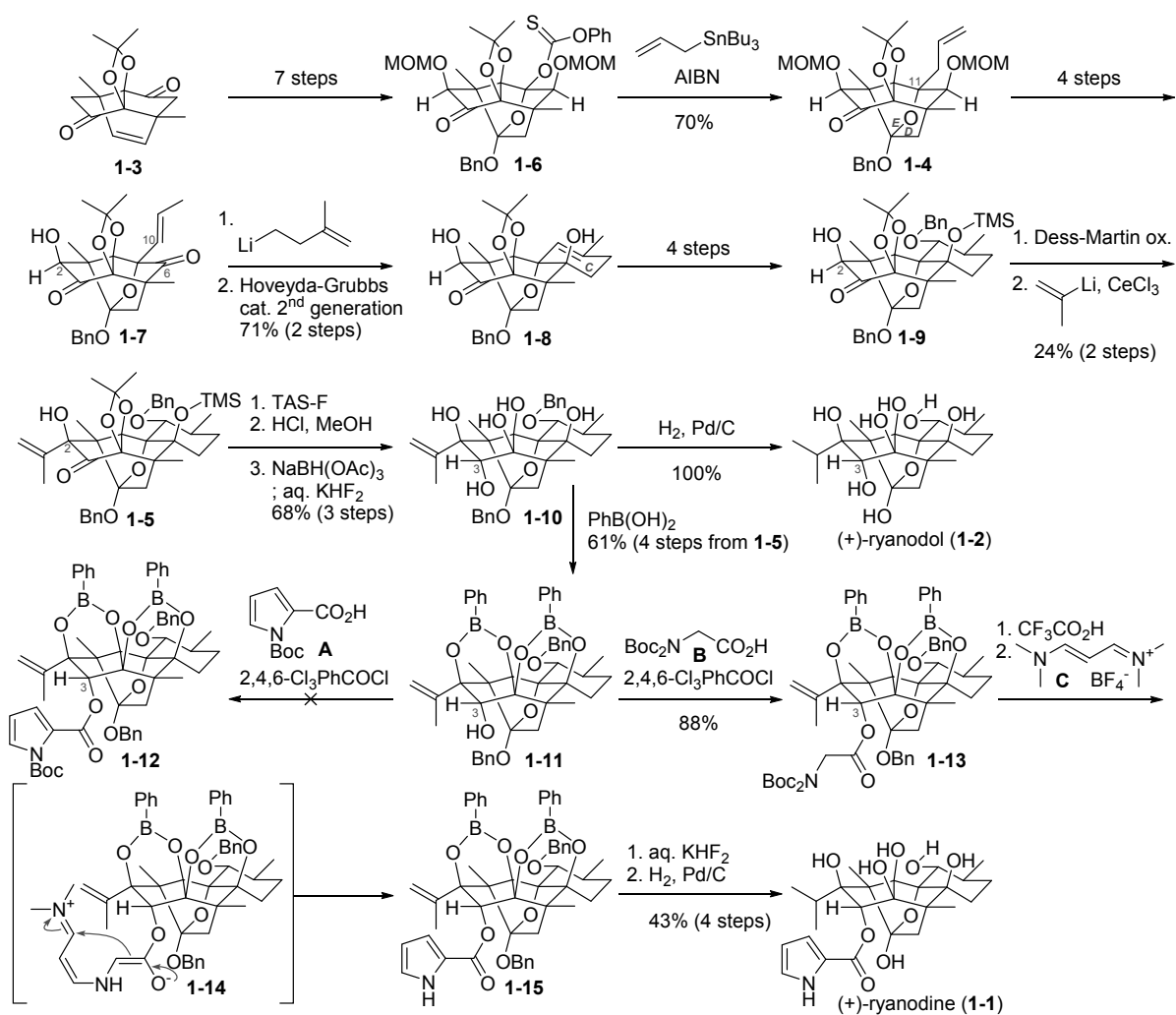
【合成計画】**1-1** および **1-2** の合成計画を Scheme 1 に示した。筆者は本学修士課程において、 $C_2$  対称 3 環性化合物 **1-3** の効率的な不斉合成経路を開発した<sup>4)</sup>。そこで、**1-3** の非対称化、橋頭位ラジカルを用いた C11 位四置換炭素の構築を経て、4 環性化合物 **1-4** へと導く。C6 位・C2 位への位置・立体選択的炭素鎖導入と C 環形成を経て、**1-1** の全ての炭素骨格を有する **1-5** とする。**1-5** の C3 位ケトンの立体選択的還元によって **1-2** を、C3 位への位置選択的ピロールカルボン酸エステル導入によって、**1-1** をそれぞれ合成できると考えた。

Scheme 1. Synthetic plan of (+)-ryanodine (**1-1**) and (+)-ryanodol (**1-2**).



【方法・結果】まず **1-3** から(+)-リアノドール(**1-2**)の不斉全合成を達成した(Scheme 2)。C<sub>2</sub>対称分子 **1-3** からの酸化的非対称化を含む7工程の変換を経てラジカル前駆体 **1-6** を合成した。**1-6** をラジカル反応の条件に付すことで、C11位に生じた橋頭位ラジカルのアリル化を行い、**1-4** の C11位四置換炭素の構築を実現した<sup>5)</sup>。続く4工程の位置選択的官能変換を経て**1-7**とした。**1-7**のC6位ケトンに対し、5炭素ユニットを求核付加した後、閉環メタセシス反応に付すことでC環を構築し、五環性骨格**1-8**を得た。さらに続く4工程の変換によって、C環部の位置・立体選択的官能基化を行い**1-9**へと導いた。C2位ヒドロキシ基を酸化後、無水塩化セリウム存在下、イソプロペニルリチウムを作用させることで、**1-5**を合成した。**1-5**を脱保護後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを作用させることでヒドロキシ基の配向を利用したC3位ケトンの立体選択的還元を行い**1-10**を得た。最後に接触水素化によるイソプロペニル基の還元と2つのベンジル基の除去を行い(+)-リアノドール(**1-2**)の不斉全合成を達成した<sup>6)</sup>。

Scheme 2. Total synthesis of (+)-ryanodine (**1-1**) and (+)-ryanodol (**1-2**).

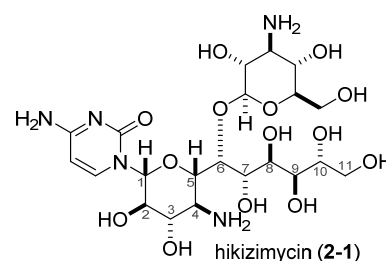


位置選択的なピロールカルボン酸エステルの導入によって(+)-リアノジン(**1-1**)の不斉全合成を

達成した(Scheme 2)。エステル化に先行し **1-10** をフェニルボロン酸で処理することで、4つの第三級ヒドロキシ基を2対のボロン酸エステルとして位置選択的に保護し **1-11** とした。まず、**1-11** をピロールカルボン酸 **A** とのエステル縮合に付したが全く反応が進行しなかった。そこで、ピロールカルボン酸の合成等価体であるグリシン保護体 **B** とのエステル縮合を試みたところ、グリシンエステル **1-13** を良好な収率で与えることを見出した。**1-13** の2つの Boc 基を除去した後、2箇所の求電子部位を有するビナミジニウム塩 **C** を用いたピロール環形成反応に付した。その結果、**1-14** の形成に続く分子内 Mannich 反応、ジメチルアミンの脱離、芳香環化が一挙に進行し、C3位ピロールカルボン酸エステル **1-15** を得ることに成功した。最後に、2つのフェニルボロン酸部位の除去と接触水素化により、(+)-リアノジン(**1-1**)の初の不斉全合成を達成した<sup>6)</sup>。

## 2. 高酸化度炭素骨格のラジカル二量化

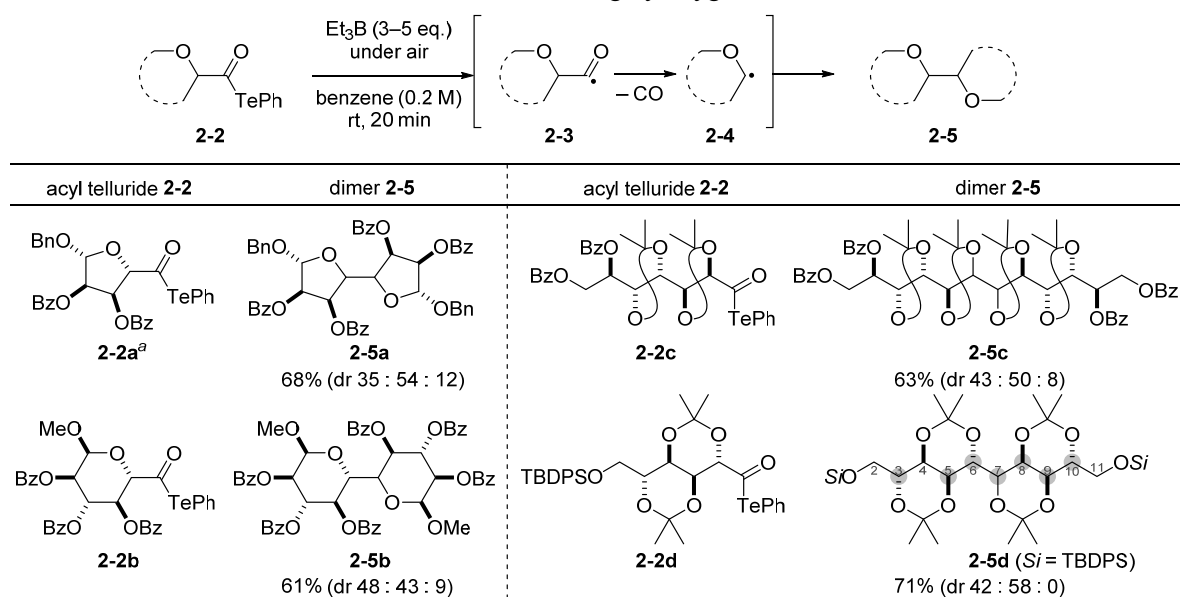
【背景】 **1-1** や **1-2** 以外にも、駆虫・抗菌活性を持つヒキジマイシン(**2-1**)<sup>7)</sup>の様に、ポリヒドロキシ化された炭素骨格を持つ高酸化度天然物には多様な生物活性を有するものが多く存在する。しかし、多連続ポリオール構造を有する炭素骨格を効率的に構築する一般性の高い方法は、未だ確立されていない。そこで筆者は多様な高酸化度天然物の効率的合成を実現可能にする新たな方法論の確立を志向し、高酸化度炭素骨格のラジカル二量化に挑戦した。



【計画】 糖類は容易に入手可能なポリオールであり、その二量化反応は簡便に長鎖の高酸化度炭素骨格を与える。そこで糖由来の有機テルル化合物を用いたラジカル二量化反応を計画した(Table 1)。その際、化学的に安定な炭素ラジカル供与体として、 $\alpha$ -アルコキシアシルテルリド **2-2** を設計した<sup>8)</sup>。**2-2** の炭素-テルル結合開裂によって生じるアシルラジカル **2-3** は容易に一酸化炭素を放出し、 $\alpha$ -アルコキシ炭素ラジカル **2-4** となる。**2-4** は隣接する酸素原子による安定化を受けるため、比較的安定な炭素ラジカル種である。したがって、2分子の **2-4** 同士のラジカル二量化反応が進行し、**2-5** が生成すると予想した。

【方法・結果】 対応するカルボン酸より合成したアシルテルリド **2-2** の二量化反応を試みた(Table 1)。まず、D-リボース由来のフラノシド **2-2a** に対して、室温、空気雰囲気下にてトリエチルボランを作用させたところ、良好な収率で二量化体 **2-5a** が得られることを見出した。さらに、D-グルコース由来のピラノシド **2-2b** や、D-マンノース由来の直鎖ヘキサオール構造 **2-2c** を用いた際にも、効率的にラジカル二量化が進行した。さらに、D-マンノースより6工程で導いたペンタオール構造 **2-2d** のラジカル二量化は、高収率かつ高立体選択的に進行することを見出した。これにより、安価に入手可能なD-マンノースよりわずか7工程で、高酸化度天然物ヒキジマイシン(**2-1**)のC3,C5-10位に対応する7個の立体化学を有する高酸化度炭素骨格 **2-5d** の構築に成功した。以上のように、多くの極性官能基を有する複雑な基質において、中性かつ室温という極めて温和な条件下、C(sp<sup>3</sup>)-C(sp<sup>3</sup>)結合形成を伴う高酸化度炭素骨格の構築を実現した。

**Table 1.** Radical dimerization of highly oxygenated carboskeletons.



<sup>a</sup>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was used instead of benzene.

【結論】 第一に、C<sub>2</sub> 対称分子 **1-3** から出発し、(+)-リアノドール(**1-2**)および(+)-リアノジン(**1-1**)の不斉全合成を達成した。**1-3** の非対称化、橋頭位ラジカルのアリル化、位置・立体選択的炭素鎖の導入、および閉環メタセシス反応による C 環形成、C3 位の立体選択的還元により(+)-**1-2** の不斉全合成を達成した。さらに、これまで困難とされていた C3 位のピロールカルボン酸エステル化を実現し、C<sub>2</sub> 対称分子 **1-3** から 29 工程、市販化合物から総 42 工程で、(+)-**1-1** の初の不斉全合成を達成した。

第二に、室温かつ中性という極めて温和な条件下、 $\alpha$ -アルコキシアシルテルリド **2-2** から生じる $\alpha$ -アルコキシ炭素ラジカル種 **2-4** の二量化反応によって、高酸化度炭素骨格の効率的構築を実現した。安価に入手可能な糖類から、フラノシド二量体 **2-5a**、ピラノシド二量体 **2-5b** さらに直鎖構造 **2-5c** や **2-5d** などの、多様なポリオール骨格を導くことを可能にした。本二量化戦略は、様々な高酸化度天然物の合成を刷新する強力な方法論になると期待される。

【参考文献】 1) Meissner, G. *J. Biol. Chem.* **1986**, *261*, 6300. 2) Deslongchamps, P. et al. *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 3348. 3) Deslongchamps, P. et al. *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 186. 4) 柘田健吾, 修士論文, 東京大学, 2013. 5) Nagatomo, M.; Hagiwara, K.; Masuda, K.; Koshimizu, M.; Kawamata, T.; Matsui, Y.; Urabe, D.; Inoue, M. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 222. 6) Masuda, K.; Koshimizu, M.; Nagatomo, M.; Inoue, M. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 230. 7) Hamill, R. L.; Hoehn, M. M. *J. Antibiot.* **1964**, *17*, 100. 8) Nagatomo, M.; Kamimura, D.; Matsui, Y.; Masuda, K.; Inoue, M. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2765.