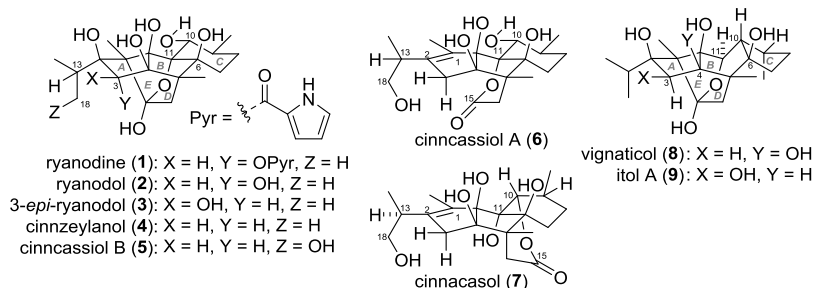


# 博士論文(要約)

論文題目 リアノダンデジタルペンの網羅的全合成研究

氏名 小清水 正樹

【背景】リアノジン(1)に代表されるリアノダンジテルペンは、複雑に縮環し、高度に酸素官能基化された共通炭素骨格を持ち、多様な生物活性を有する。1はカルシウムチャネル

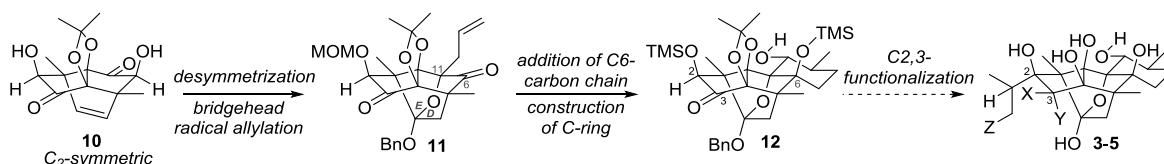


の開閉制御活性、リアノドール(2)およびシンゼイラノール(4)は殺虫活性、シンカッシオール B (5)および A (6)は抗補体活性、およびシンナカソール(7)は免疫抑制活性を持つことが知られる。一方、ビグナチコール(8)やイトール A (9)は、イソリアノダンジテルペンと呼ばれ、リアノイド類(1-5)と BCD 縮環部の構造が異なる。特異な構造と生物活性から、リアノダンジテルペンは多くの合成化学者の興味を惹きつけてきた<sup>1</sup>。私は、リアノダンジテルペンの精密構造活性相関研究を志向した網羅的合成法の確立を目指し合成研究を行い、3-6 全合成および 8 の骨格合成を達成した。

## 1. リアノダンジテルペンの網羅的全合成

【合成計画】合成計画を Scheme 1 に示した。リアノダンジテルペンの網羅的合成を視野に入れ、構造の主たる相違点である C2, 3 位の合成終盤での官能基導入を計画した。私は本学修士課程において、C<sub>2</sub> 対称 3 環性化合物 10 の酸化的非対称化を達成しリアノドール(2)の全合成を実現した<sup>2</sup>。そこで 2 の合成中間体 12 をリアノダンジテルペン合成の共通中間体に設定した。12 の C2, 3 位を選択的に官能基化すれば 3-7 を合成できると予想した。

### Scheme 1. Synthetic plan of ryanodane diterpenoids



#### 【方法・結果】[3-エピリアノドール (3)の全合成]

はじめに、3-エピリアノドール(3)の合成を検討した(Scheme 2)。12 の C10 位ヒドロキシ基を MOM 保護した後、LiBH<sub>4</sub> を作用させると嵩高いアセトニド基と逆側から C3 位ケトンの立体選択的還元が進行すると同時に、TMS 基の 1,2-転位が進行し、14 を与えた。14 の Dess-Martin 酸化により、C3 位に β 配向の酸素官能基を持つケトン 15 を得た。C2 位の官能基化を経て 3-エピリアノドール(3)の全合成を達成した。15 に対し、アルケニルリチウムを作用させて立体選択的にイソプロペニル基を導入し、付加体 16 を得た。16 の TMS 基とアセトニド基、MOM 基を、それぞれ TAS-F と酸処理により除去し、ヘキサオール 17 とした。最後に接触水素化により、ベンジル基の除去とイソプロペニル基の還元を行い 3 を全合成した。

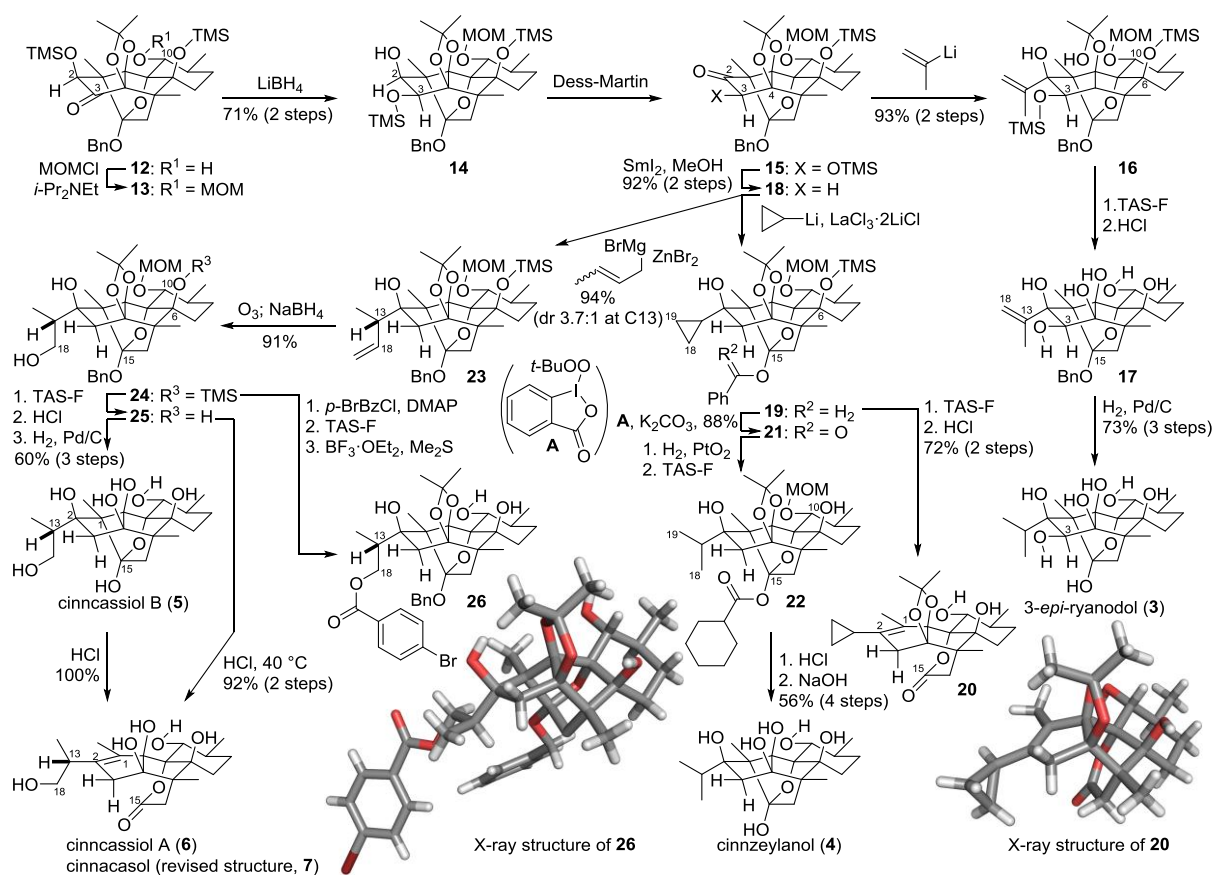
[シンゼイラノール(4)の全合成] 続いて、シンゼイラノール(4)の合成を検討した。15 に対し、ヨウ化サマリウムを作用させて C3 位酸素官能基を還元的に除去し、ケトン 18 を得た。18 に対して、

イソプロペニル基導入を試みたが、付加体を与えなかった。これは **18** のエノラート化が優先したためと考えた。種々検討の結果、塩化ランタン存在下<sup>3</sup>、シクロプロピルリチウムを作用させると、C2 位へ立体選択的にシクロプロピル基が導入され、付加体 **19** が得られた。**19** の TMS 基を除去後、酸性条件下アセトニド基の除去を試みた。しかしながら、脱保護成績体は得られず、Groβ 開裂を経て脱水成績体 **20** を得た。脱水により生じるカルボカチオンはシクロプロピル基による超共役で安定化されるため、容易に C2 位ヒドロキシ基の脱離とベンジル基の除去を伴う C1–C15 結合開裂が進行したと解釈できる。本副反応である脱水を回避すべく、C15 位アセタールの保護基を電子供与性のベンジル基から電子求引性の保護基へと変換した。種々検討の結果、超原子価ヨウ素試薬 **A**<sup>4</sup> を用いて、多数の酸素官能基存在下、ベンジル基をベンゾイル基へと化学選択的に変換することに成功した(**19**→**21**)。続いて、**21** に対し酸化白金存在下、接触水素化を行い C18–C19 結合を還元的に開裂させた。この際、フェニル基も水素化されシクロヘキシル基へと変換された。TMS 基を除去し **22** とした。**22** を酸処理すると、脱水を伴うことなく、アセトニド基と MOM 基を除去できた。最後に水酸化ナトリウム処理により、シクロヘキシルエステルを加水分解し、**4** の全合成を達成した。

[シンカッシオール **B** (**5**)および **A** (**6**)の全合成] 最後にシンカッシオール **B** (**5**)および **A** (**6**)を **18** から合成した。容易にエノラート化しうるケトン **18** に対し、C18 位への酸素官能基導入の足がかりを持つ炭素ユニット導入を試みた。検討の結果、臭化亜鉛存在下<sup>5</sup>、クロチル Grignard 試薬を作用させることで、C2 位へ立体選択的に炭素鎖を導入でき、さらに C13 位に所望の立体化学を有する付加体 **23** が優先的に得られることを見出した。**23** のオレフィンをオゾン開裂後、NaBH<sub>4</sub> で処理することで、C18 位ヒドロキシ基を導入し **24** を得た。**24** の TMS 基の除去、室温下の酸処理によるアセトニド基と MOM 基の除去、および接触水素化によるベンジル基の除去を経て、**5** の全合成を達成した。また **25** を加熱条件下酸処理することで脱水反応を起こし、**6** を全合成した。

[リアノダンジテルペンの構造訂正およびシンカッシオール類の C13 位立体化学の決定]リアノドール(**2**)はリアノジン(**1**)のエステル加水分解物と定義される。1990 年、自然界からリアノドールの単離が報告された<sup>6</sup>。しかしながら、単離報告されたリアノドールと **1** の加水分解により得た **2** の NMR スペクトルを比較すると C3 位付近の化学シフトが大きく異なっていた。一方、合成した 3-エピリアノドール(**3**)は極めて良い一致を示した。以上から、単離報告されたリアノドールは **2** ではなく、**3** であることを明らかにした。また、2009 年に単離報告されたシンナカソール(**7**)<sup>7</sup> と合成したシンカッシオール **A** (**6**)の各種スペクトルを比較したところ極めて良い一致を示し、**7** は **6** と同一化合物であり、提唱構造が誤りであることを明らかにした。さらに、**24** から誘導した **26** の X 線結晶構造解析により、未決定であった **5** および **6** の C13 位立体化学を決定した。

## Scheme 2. Unified total synthesis of ryanodane diterpenoids



## 2. イソリアノダンジテルペンの合成研究

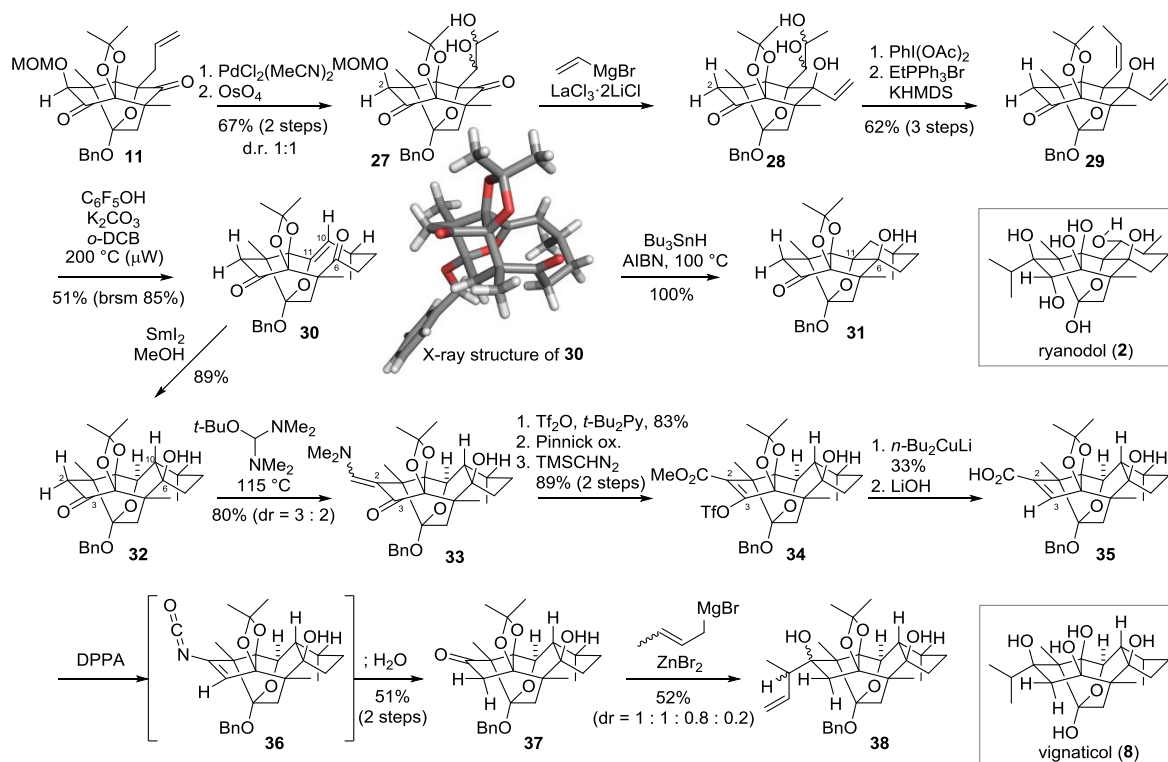
【合成計画】イソリアノダンジテルペンの合成研究は、報告例がない。**2**の全合成の中間体**11**からoxy-Cope転位反応と渡環型環化反応を鍵とする、イソリアノダン骨格構築を計画した。

【方法・結果】**11**の末端オレフィンの内部への異性化と、続くジヒドロキシ化により、ジケトン**27**へと導いた(Scheme 3)。**27**のC6位ケトンへのビニル Grignard 試薬の付加を行ったところ、位置・立体選択的ビニル基導入と同時に、C2位酸素官能基の還元的除去が進行し**28**が生成した。**28**のジオール部位の酸化的開裂と、続く Wittig 反応によりジエン**29**を合成した。続いてoxy-Cope転位反応を検討した。条件を精査した結果、ペンタフルオロフェノールと炭酸カリウム存在下、オルトジクロロベンゼン溶媒中、マイクロ波照射した際、転位成績体**30**を与えた。続いて**30**の渡環反応を検討した。トリブチルスズとAIBNを作用させるとC6-C11結合形成反応が進行し、リアノダン骨格**31**を与えた。一方、ヨウ化サマリウムを作用させると所望のC6-C10結合形成反応が進行し、イソリアノダン骨格**32**の構築に成功した。すなわち、共通の環状エノール**30**から、リアノダン骨格とイソリアノダン骨格を作り分けることに成功した。

続いて**32**のC2,3位の官能基化によって**8**の合成を目指した。Bredereck試薬<sup>8</sup>を作用させることでC2位を官能基化した。**33**のC3位ケトンをトリフラート化することで生じるC2位アルデヒドをPinnick酸化しカルボン酸とした。これをメチル化しメチルエステル**34**を合成した。続いて、

一電子還元により C3 位トリフラートを除去した後、加水分解によりカルボン酸 **35** へ導いた。**35** にジフェニルホスホリルアジド(DPPA)を作用させることで Curtius 転位反応を進行させ、C2 位ケトンを構築した。最後に、C2 位ケトンへクロチル基を導入し、**8** の全ての官能基と炭素骨格を有する **38** を合成した。

### Scheme 3. Construction of isoryanodane pentacycle



【結論】 **12** から、様々な保護基を制御しながら、極めて立体的に混み入った C2, 3 位を化学・立体・位置選択的に官能基化することで、リアノダンジテルペン(**3-6**)の網羅的全合成を実現した。これにより、当研究室で開発した合成戦略の一般性の高さを示した。また、天然から単離構造決定された **2** および **7** の提唱構造を訂正した。さらに、**11** から oxy-Cope 転位と渡環反応を鍵として前例のないイソリアノダン骨格構築を達成した。さらに C2, 3 位の官能基化を行い、**8** の持つ全ての官能基を有する **38** を合成した。本研究成果は、多様なリアノダンジテルペン誘導体の供給を可能とし、リアノダンジテルペンを基盤とした創薬科学研究への展開が期待される。

【参考文献】 1) (a) Deslongchamps, P. et al. *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 3348. (b) Deslongchamps, P. et al. *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 186. (c) Inoue, M. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5916. (d) Inoue, M. et al. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 222. (e) Inoue, M. et al. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 230. (f) Inoue, M. et al. *Chem. Pharm. Bull.* **2016**, *64*, 874. (g) Reisman, S. E. et al. *Science* **2016**, *353*, 912. 2) 小清水正樹, 東京大学大学院修士論文, 2014 3) Knochel, P. et al. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 497. 4) Ochiai, M. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *116*, 7716. 5) Soucy, R. L. et al. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1947. 6) González-Coloma, A. et al. *J. Chem. Ecol.* **1990**, *16*, 2723. 7) Bae, K. et al. *Helv. Chim. Acta.* **2009**, *92*, 2058. 8) Bredereck, H. et al. *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 41.