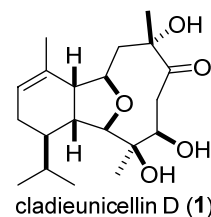


増田圭佑は、「クラジェニセリン D の合成研究」のタイトルで、研究を展開した。以下に、その詳細を述べる。

クラジェリン類は、主にサンゴ類から単離されるセンブラン型ジテルペノイドであり、抗腫瘍活性や抗マalaria活性など、様々な生物活性を有する海洋産天然物群である。軟体サンゴから単離されたクラジェニセリン D (1)は、エーテル渡環した 10 員環と 6 員環がシス縮環し、多数の酸素官能基を含む 3 環性骨格上に、2 つの四置換炭素を含む 8 つの不斉点をもつ。増田は、クラジェリン類の網羅的・統一的な合成を視野に入れ、1 の効率的な合成戦略の確立を目指した。

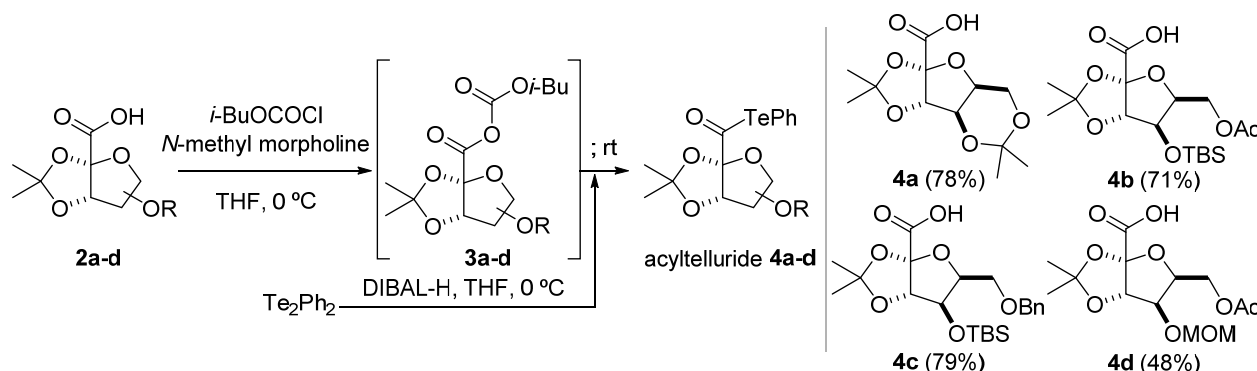


### 1. ラジカル-極性交差型 3 成分連結反応の開発

容易に入手可能な高酸化度化合物である糖誘導体と、官能基許容性の高いラジカル反応を組み合わせることで複雑な化合物群の簡便な合成が可能となる。さらに多成分連結反応は、ワンポット・ワンステップで一挙に多数の C-C 結合を形成できる。そこで増田は、はじめにラジカル前駆体としてアシルテルリドに着目し、これを用いたラジカル-極性交差型 3 成分連結反応を行った。

まず、ケトグロン酸誘導体からアシルテルリドの合成を行った(Scheme 1)。ケトグロン酸誘導体であるカルボン酸 2a-d に対し、クロロギ酸イソブチルを作用させ活性化エステル 3a-d とした後、ジフェニルジテルリドと水素化ジイソブチルアルミニウムから調整したテルロアニオンを作用させることで、 $\alpha$ -アルコキシアシルテルリド 4a-d を収率よく合成した。いずれのアシルテルリドも化学的に安定であり、低温下(-25 °C)での長期保存(6 ヶ月以上)が可能であった。

Scheme 1. Synthesis of acyl telluride

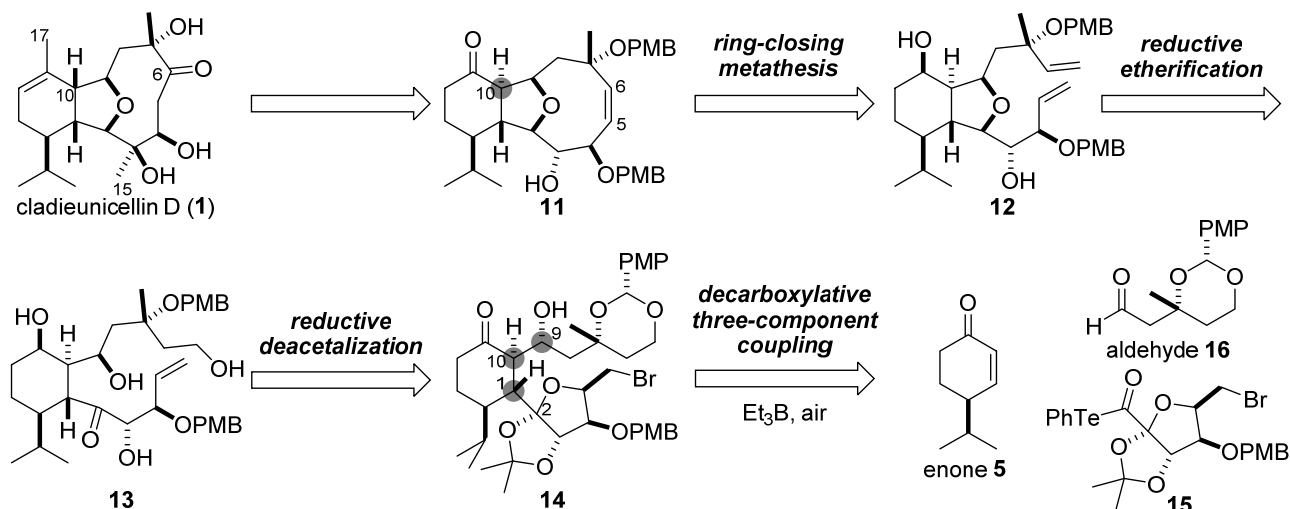


増田は、合成したラジカル供与体であるアシルテルリド 4a、ラジカル受容体であるエノン 5、求電子剤であるアルデヒド 6 の 3 成分に対して、空気雰囲気下トリエチルボランを作用させた(Scheme 3)。その結果、7a を単一の立体異性体として得た。本反応では、トリエチルボランと酸素から生じたエチルラジカルとアシルテルリド 4a から、一酸化炭素の脱離を伴って求核的な $\alpha$ -アルコキシ炭素ラジカル 8 が生じる。8 がエノン 5 に対し、嵩高いイソプロピル基を避けるように面選択的にラジカル付加する。生じたエノキシラジカルがトリエチルボランによって捕捉されることでエチルラジカルの放出を伴って、ボロンエノラート 9 となる。次いで 9 とアルデヒド 6 とのアルドール反応が、10 に示すような 6 員環いす型遷移状態を経て進行することで、立体選択的に 7a を与える。アシルテルリド 4 の基質検討の結果、様々な官能基を有する 4b-d においても反応は立体選択的に進行し、対応する 3 成分反応成績体 7b-d を得ることができた。本反応の特長は、中性かつ室温という極めて温和な条件下、2 つの C-C 結合と 3 つの不斉点を一挙に構築できる点である。

## 2. クラジェニセリン D の合成研究

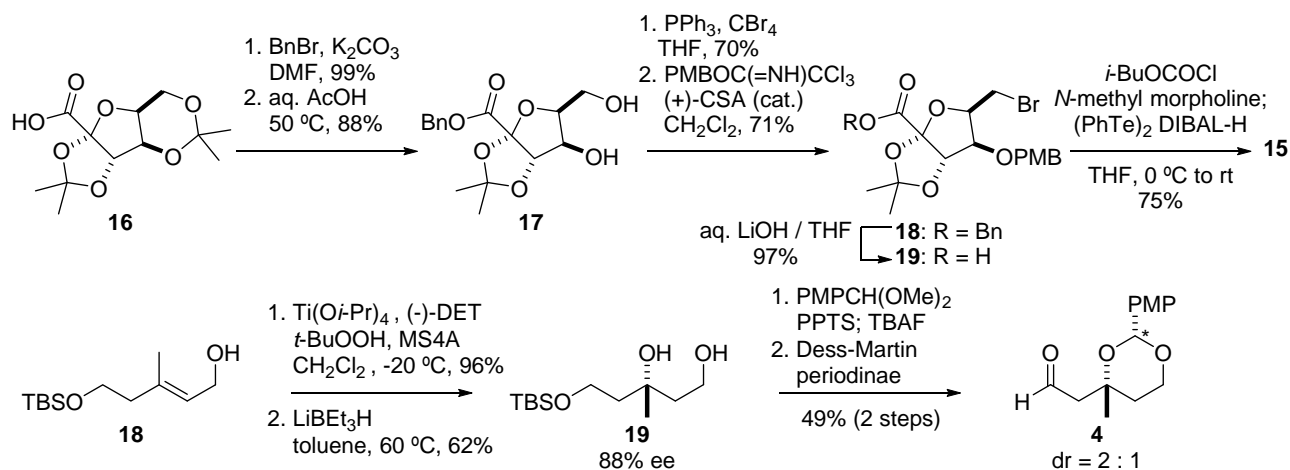
次に増田は、開発した本ラジカル-極性交差型 3 成分連結反応を応用した **1** の合成を計画した (Scheme 3)。**1** はケトン **11** から C10 位のエピ化、C6 位の酸化、および C15, 17 位へのメチル基の導入を経て合成できると予想した。**11** の 10 員環は合成終盤において、ジエン **12** の閉環メタセシス反応によって構築することとした。**12** の 5 員環エーテル部位はケトアルコール **13** の還元的な環化によって構築し、**13** は **14** の還元的な脱アセタール反応によって導くものとした。**14** の C1-C2 位と C9-C10 位の C-C 結合を逆合成的に切断し、**5**, **15**, **16** の 3 つの部分構造へと分割した。これらユニットの  $\alpha$ -アルコキシ炭素ラジカルを用いた 3 成分連結反応によって **14** の合成が実現可能と予想した。

Scheme 3. Synthetic plan of cladieunicellin D (**1**)



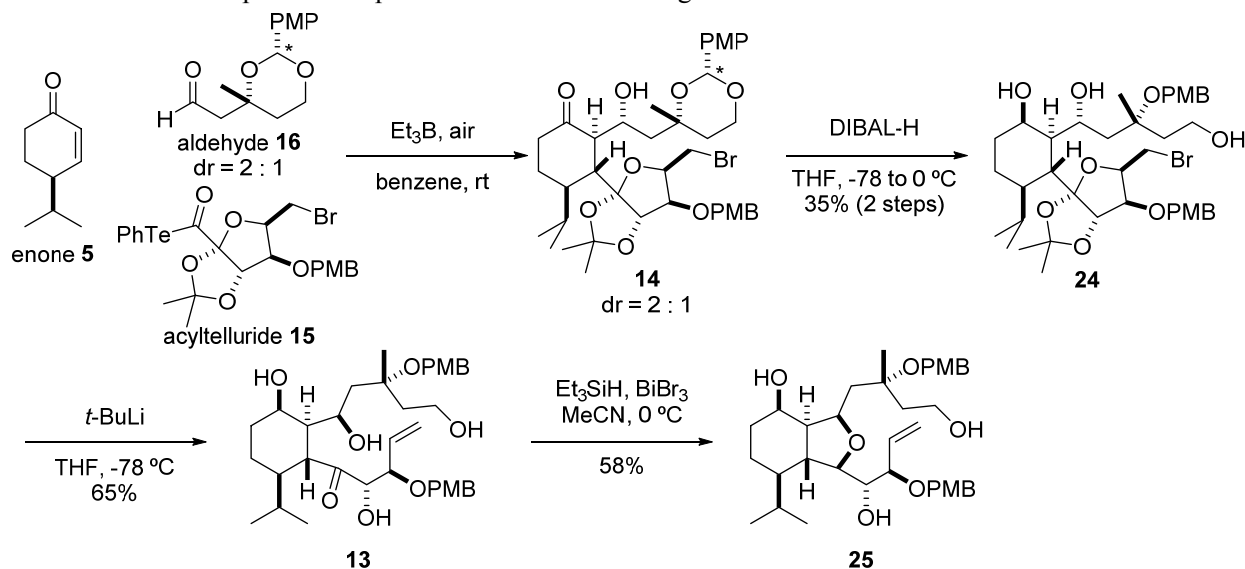
まず増田は、アシルテルリド **15** の合成を行った (Scheme 4)。市販のケトグルン酸誘導体 **17** のカルボン酸をベンジル基で保護したのち、アセトニドを位置選択的に脱保護することで、**18** とした。**18** の一級ヒドロキシ基の選択的な臭素化、二級ヒドロキシ基の PMB 保護を行い、**19** としたのち、ベンジルエステルの加水分解を行うことで、**20** へと導いた。**20** のカルボン酸にジフェニルジテルリドと水素化ジイソブチルアルミニウムから調製したテルロアニオンを作用させることでアシルテルリド **15** を得た。本反応は一級ブロミドを損なうことなく進行し、 $\alpha$ -アルコキシアシルテルリド **15** を収率良く得た。次にアルデヒド **16** の合成を行った。TBS 保護したプロパルギルアルコール **21** から既知の合成法に従い、アリルアルコール **22** を合成した。**22** に対し、Sharpless 不斉エポキシ化反応と続く開環反応を行うことで **23** とした。**23** のジオール部位をアニリデンアセタールとして保護したのち、TBS 基の脱保護とヒドロキシ基の酸化を経て、アルデヒド **16** を合成した。

Scheme 4. Synthesis of acyl telluride **15** and aldehyde **16**



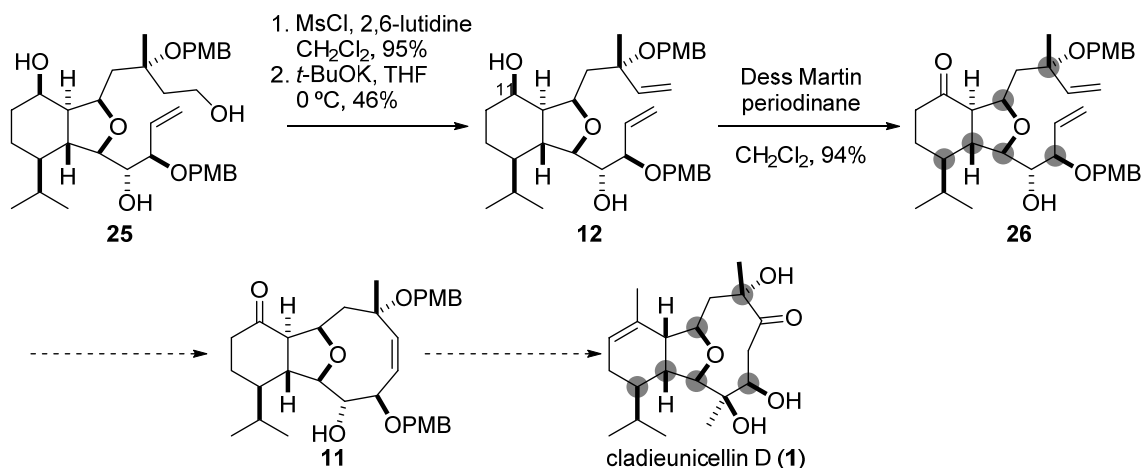
増田は、エノン **5** とアルデヒド **16** 共存下、 $\alpha$ -アルコキシアシルテルリド **15** から生じる $\alpha$ -アルコキシ炭素ラジカルを用いた、3成分連結反応を行った(Scheme 5)。その結果、所望の反応成績体 **14** が得られた。特筆すべきことに、反応はラジカル条件下、一級ブロミドを損なうことなく進行した。得られた **14** に対し水素化ジイソブチルアルミニウムを作用させると、ケトンの立体選択的な還元とアニシリデンアセタールの位置選択的な開環が一挙に進行し、トリオール **24** を単一のジアステレオマーとして与えた。続いて、**24** から *t*-ブチルリチウムによるハロゲン-リチウム交換反応と、続く脱アセタール反応を行うことで、**13** へと導いた。エーテル環構築は、**11** に臭化ビスマス存在下トリエチルシランを作用させることで進行し、**25** を単一のジアステレオマーとして得た。

**Scheme 5.** Three-component couple reaction and ether ring formation



次に、閉環メタセシス反応による 10 員環の構築に向け、基質であるジエンの合成を行った (Scheme 6)。**25** の一級ヒドロキシ基を位置選択的にメシル化したのち、*t*-ブトキシカリウムを作用させることでメシラートを脱離させ、ジオール **12** へと変換した。次いで、**12** の C11 位ヒドロキシ基のみを位置選択的に酸化することで、閉環メタセシスの基質であるジエン **26** を合成した。

**Scheme 6.** Synthetic study toward cladieunicellin D (**1**)



以上のように増田圭佑は、非常に温和な条件下、2つの C-C 結合形成と 3つの不斉点の導入を伴う 3成分連結反応を開発した。さらに本反応をクラジェニセリン D (**1**)の合成へと応用し、鍵中間体となる **14** を 3つの部分構造から一挙に構築した。3成分連結反応と還元的なエーテル環化、続く官能基変換により、**1** に含まれる 8つの内 6つの不斉点を有するジエン **26** を合成した。立体化学を制御しながら高酸化度ユニット同士を連結し、縮環系を構築する本合成戦略は、複雑な化合物群の収束的な合成に極めて有効である。これらの成果は、薬学研究に寄与するところ大であり、博士(薬科学)の学位を授与するに値するものと認めた。