

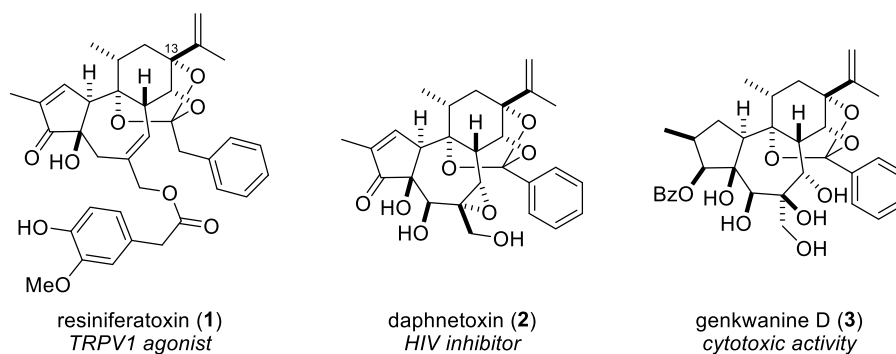
博士論文（要約）

論文題目 Total synthesis of resiniferatoxin
(レジニフェラトキシンの全合成)

氏 名 橋本 哲

【序】 トウダイグサ科は 7500 種以上の植物により構成される巨大な科である¹⁾。何世紀もの間、トウダイグサ科の植物が毒性を有することが知られており、それらの多くが民間薬等として用いられてきた。より近代になり、トウダイグサ科の植物は様々な生物活性ジテルペンを含有することが判明している。レジニフェラトキシシ(1)は *Euphorbia resinifera* の樹液より単離・構造決定されたダフナンジテルペンであり²⁾、痛覚に関する受容体 TRPV1 に作用して強力な鎮痛活性を示す(Figure 1)。1 やダフネトキシシ(2)、ゲンクワニン D (3)に代表されるダフナンジテルペン類は創薬科学的に重要な生物活性を多岐にわたり発現することが知られている。一方で、ダフナンジテルペン類は共通するトランス縮環した 5/7/6 員環上に多数の酸素官能基と、C13 位イソプロペニル基、および特異的なオルトエステルを有した複雑な構造を持つ。この構造的特徴のため、ダフナンジテルペン類の全合成は有機合成化学的に極めて挑戦的な課題であり、現在までに数多くの合成研究がなされてきたが、全合成報告は Wender らによる 1 の合成一例のみであった³⁾。私は、天然に数多く存在するダフナンジテルペン類の統一的合成を視野に入れ、3 成分ラジカルカップリングおよび 7-endo ラジカル環化を鍵とする 1 の全合成を達成した。

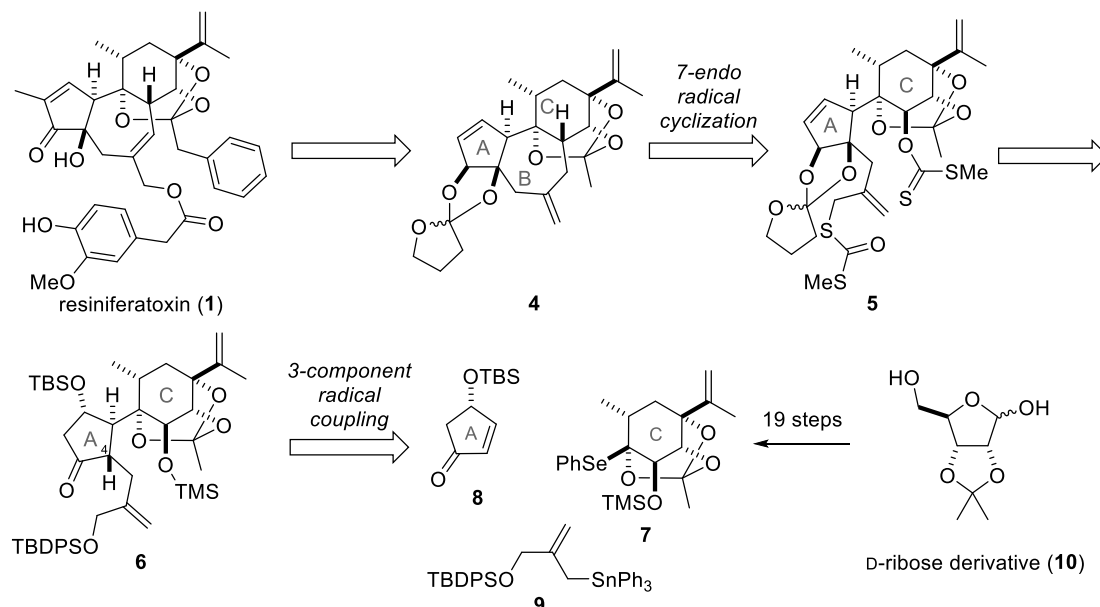
Figure 1. Daphnane diterpenoids



【計画】 レジニフェラトキシシ(1)の合成計画を Scheme 1 に示した。1 は、AB 環の官能基化を経て 4 から合成することとした。4 の B 環は、5 の立体選択的なラジカル環化によって構築できると考えた。5 は、6 から C4 位ヒドロキシ化に続く、キサントゲン酸エステル化を

経て導くこととした。**1**の官能基化された3環性骨格合成に必要な全炭素原子を有する**6**は、 α -アルコキシセレニド**7**から発生させた橋頭位ラジカルを用いた3成分ラジカルカップリング⁴⁾により、収束的に合成する計画を立てた。**7**は、共同研究者により確立された合成経路により、市販のD-リボース誘導体(**10**)から19工程で合成できる⁵⁾。

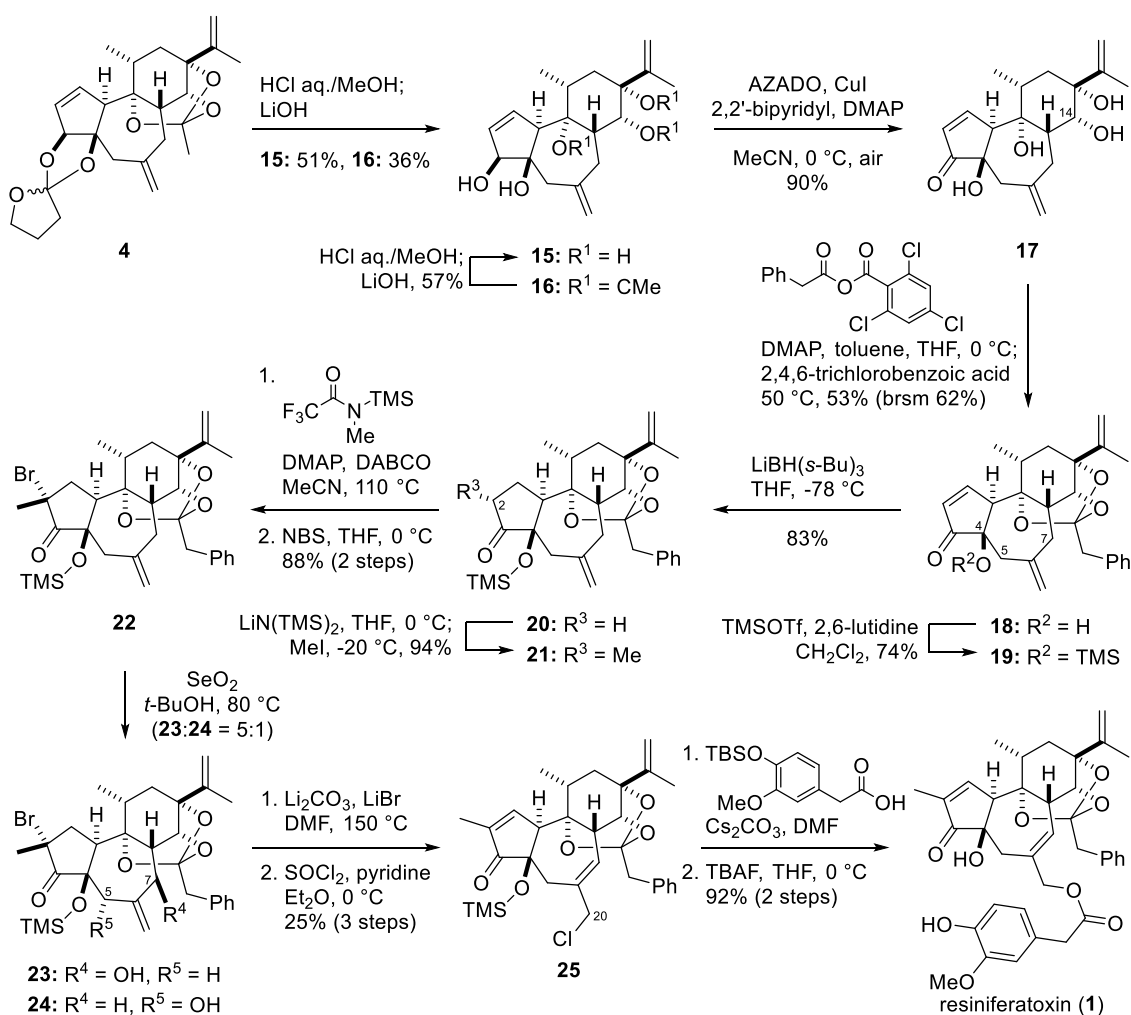
Scheme 1. Synthetic plan of resiniferatoxin (1)



【方法・結果】 修士課程において、**1**のAC環を備えた2環性化合物**11**の合成に成功している(Scheme 2)⁶⁾。すなわち、鍵となる3成分ラジカルカップリングによりC環フラグメント**7**、A環**8**およびアリルスズ**9**を連結することで、多数の酸素官能基を損なうことなく**6**を立体選択的に構築した。続いて、 $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ を用いてTBSオキシ基を脱離させ、Rubottom酸化によりC4位に所望の立体化学を有するヒドロキシ基を導入することで**11**とした。得られた**11**のケトンにDIBALにより面選択的に還元し、*syn*-1,2-ジオールとした後、温和な酸性条件下で容易に除去可能な2-オキサシクロペンチリデンとして保護することで**12**とした。続いて、TBAFによりTMS基とTBDPS基を同時に除去し、生じたヒドロキシ基をそれぞれキサントゲン酸エステル化することで、ラジカル環化前駆体**13**へと導いた。次に、**13**を用いたラジカル環化により3環性化合物**4**を合成した。**13**をキシレン中で加熱することで、アリルキサントゲン酸エステルの[3,3]シグマトロピー転位を進行させ、ジチオカルボナート**5**へと誘導した。**5**に対し、系中でラジカル開始剤および水素化トリブチルスズを作用させ、ラジカル**14**を発生させたところ、7-endoラジカル環化とジチオカルボナートの脱離が速やかに進行し、**1**の全ての不斉中心を含む3環性化合物**4**が良好な収率で得られた。

合成した**4**からA環とB環の官能基化を経て**1**を全合成した(Scheme 3)。まず、**4**の2-オキサシクロペンチリデンおよびオルトエステルを同時に除去し、ペンタオール**15**およびジオール**16**を得た。**16**は再度同様の条件に付すことにより**15**へと変換した。次に、**15**の5

Scheme 3. Total synthesis of resiniferatoxin (1)



【結語】 高度に官能基化された基質を用いた 3 成分ラジカルカップリングおよび 7-endo ラジカル環化反応を実現することにより **1** の全合成を達成した(計 41 工程)。鍵となるラジカル反応は、多数の極性官能基を損なうことなく複雑な分子骨格を構築できる強力な手法であり、本合成戦略によりラジカル反応を基盤とする収束的な天然物合成の新たな方法論を提供できた。また、極性官能基の密集した 3 環性化合物 **4** から **1** への適切な化学変換経路は、多様な類縁天然物合成へと応用可能であり、本研究に基づくさらなるダフナンジテルペン類の全合成が期待される。

【参考文献】 1) Vasas, A.; Hohmann, J. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8579. 2) (a) Hergenbahn, M.; Adolf, W.; Hecker, E. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 1595. (b) Adolf, W.; Sorg, B.; Hergenbahn, M.; Hecker, E. *J. Nat. Prod.* **1982**, *45*, 347. 3) Wender, P. A.; Jesudason, C. D.; Nakahira, H.; Tamura, N.; Tebbe, A. L.; Ueno, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12976. 4) (a) Urabe, D.; Yamaguchi, H.; Inoue, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4778. (b) Murai, K.; Katoh, S.; Urabe, D.; Inoue, M. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2364. 5) Hashimoto, S.; Katoh, S.; Kato, T.; Urabe, D.; Inoue, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 16420. 6) 橋本 哲, 東京大学修士論文, 2015.