

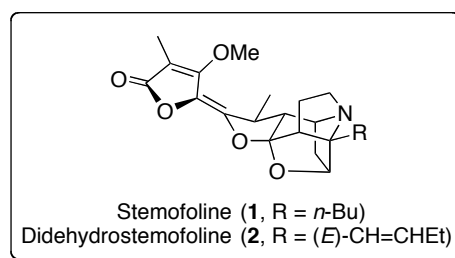
論文の内容の要旨

論文題目 Stemofoline の全合成研究

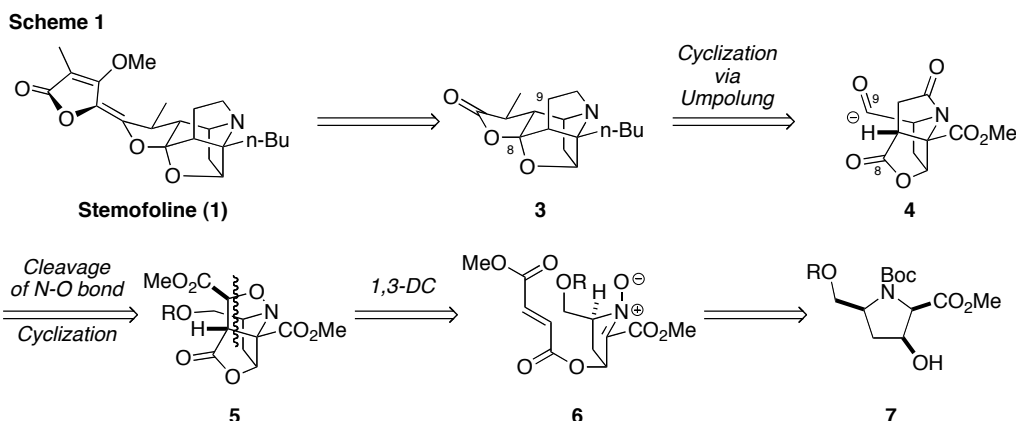
氏 名 井手上 英司

【背景・目的】 Stemofoline (1)は1970年に上尾らによって *Stemona japonica* の根及び葉から単離・構造決定されたステモナルカロイドである¹。本化合物、及び Didehydrostemofoline (2)はアセチルコリンエステラーゼ阻害活性やヒト胃癌細胞株(Kato-III細胞)に対する *in vivo* の活性を有することなどが明らかになってきている^{2,3}。また、構造的特徴として7つの連続する不斉中心を有する高

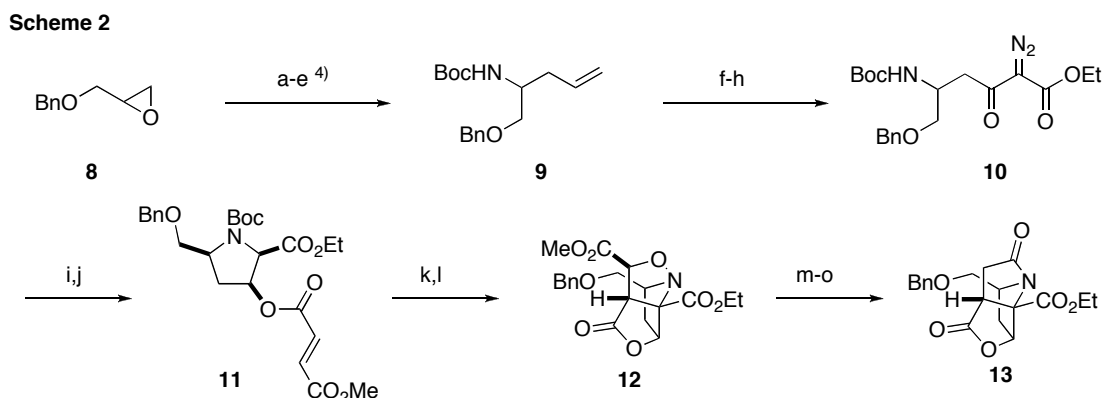
度に縮環した5環性骨格、特異なスピロケタール構造に加えテトラヒドロフラン環と連結した γ -イリデンテロン酸骨格を有するなど合成化学的にも非常に興味深い化合物である。筆者は、独自の合成ルートを用いて Stemofoline (1)の効率的な不斉全合成を達成すべく合成研究を行った。



【逆合成解析】 逆合成解析を **Scheme 1** に示した。Stemofoline (1)の有する γ -イリデンテロン酸骨格は合成終盤で導入することとすると化合物 **3** へと逆合成的に変換できる。**3** の C8-C9 結合は **4** に示すようなカルボニル基に対する極性転換を利用した渡環反応によって合成できると考えた。さらにラクタム **4** はイソキサゾリジン **5** の N-O 結合の解裂および環化反応によって構築でき、イソキサゾリジン **5** はニトロン **6** の分子内 1,3 双極子環化付加反応によって合成することを計画した。



【結果・考察】 初めに、筆者は本学修士課程において報告した合成ルートの改良を行い、3環性化合物 **13** を合成した (Scheme 2)。すなわち、ベンジルグリシジルエーテル **8** から文献既知の方法⁴に従い **9** へと導いた後に、 β ケトエステルへの変換とジアゾ転位反応を経てジアゾ化合物 **10** を合成した。続いて N-H 挿入反応と縮合反応を行うことで **11** へと導いた。以前再現性が問題となっていた Boc 基の除去とニトロンへの変換について本基質を用いて条件の見直しを行い、さらに 1,3-双極子環化付加反応を行うことで中間体 **12** を再現性良く得ることに成功した。そしてイソキサゾリジンをラクタムへと変換し、ステモフォリンが有する 3環性骨格を有する **13** を合成した。

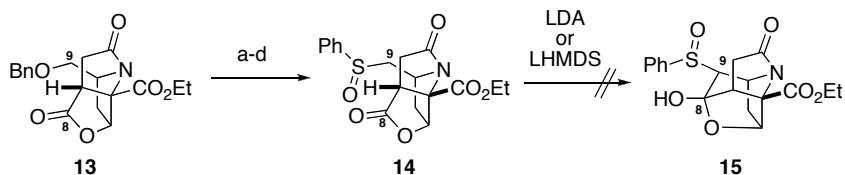


Reagents and Conditions: (a) vinyl magnesium bromide, CuI, THF, $-40\text{ }^\circ\text{C}$, 84%; (b) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, rt; (c) NaN₃, DMF, $80\text{ }^\circ\text{C}$, 98% (2 steps); (d) LAH, THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$ to rt, 98%; (e) Boc₂O, DMAP, THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$; (f) OsO₄, NaIO₄, 2,6-lutidine, THF/H₂O, rt; (g) ethyldiazoacetate, SnCl₂, CH₂Cl₂, rt, 68% (3 steps); (h) *p*-ABSA, Et₃N, CH₃CN, rt, 97%; (i) [RuCl₂(*p*-cymene)]₂, MeOH, rt; NaBH₄, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 72%; (j) monomethyl fumarate, DCC, DMAP, CH₂Cl₂, rt, 97%; (k) TFA, CH₂Cl₂, $0\text{ }^\circ\text{C}$; evap.; (l) *m*-CPBA, NaHCO₃, CH₂Cl₂-EtOH, $0\text{ }^\circ\text{C}$; (m) Mo(CO)₆, CH₃CN-H₂O, $80\text{ }^\circ\text{C}$, 75%; (n) CSA, toluene, $80\text{ }^\circ\text{C}$, 80%; (o) PPh₃ (3.0 eq), I₂, 2,6-lutidine, toluene, $60\text{ }^\circ\text{C}$; PPh₃ (2.0 eq), $80\text{ }^\circ\text{C}$, 91%.

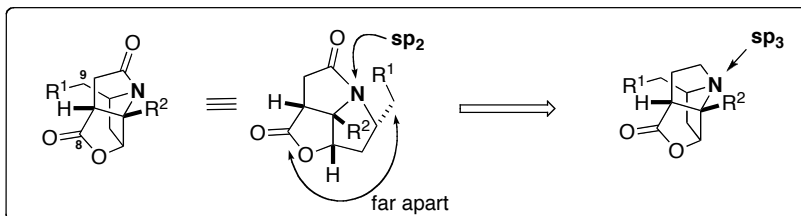
次の課題は C8-C9 間の炭素-炭素結合の構築である。そこで、まず Bn 基を除去してアルコールとした後、水酸基をフェニルチオ基へと変換した (Scheme 3)。続いてスルホキシドへと酸化することで化合物 **14** を2つのジアステレオマー混合物として得た。そして、スルホキシドアニオンからラクトンへの環化反応が進行することを期待し、得られた化合物 **14** に対して種々の塩基を作用させたが、目的の反応は全く進行しなかった。筆者はこの原因としてアミド窒素原子の平面性が問題であると考察した。**14** に含まれるアミド窒素原子は sp₂ 混成軌道を取り分子が非常に歪んでいると推察される。この歪みが C8 位-C9 位間の距離を遠ざけ、期待する環化反応が進行しなかったものと考えた。そこで3級アミドを3級アミンへと変換することで分子の歪みが解消され C8-C9 間の距離が近づくことを期待した。

Scheme 4 にアミドからアミンへの変換と C8-C9 位の炭素-炭素結合構築について示した。まず、側鎖のエチルエステルを3段階の変換を経て水酸基保護体へと導いた後、Lawesson 試薬を作用させることでチオアミドを得ることに成功した。続いてチオアミドに対してラネーニッケルを作用させたところ脱硫反応が速やかに進行し、良好な収率にて目的とする3級アミンへの変換を完了した。そして上記と同様な手法にてベンジル基の除去とスルホキシドへの変換を行うことで **18** を合成した。得られた化合物を用いてアニオンによる環化反応を試みたところ、狙い通り反応が進行し4環性骨格の構築に成功した。さらに、マイクロ波照射下 TFAA を作用させることで Pummerer 反応が円滑に進行することを見出し、ケトン **20** へと導いた後 Bestmann 試薬と反応させることでブテノリド **21** を合成した。しかし、続いて飽和ラクトン環へ変換するべく二重結合の還元を種々検討した際に、目的物を全く得ることができなかった。

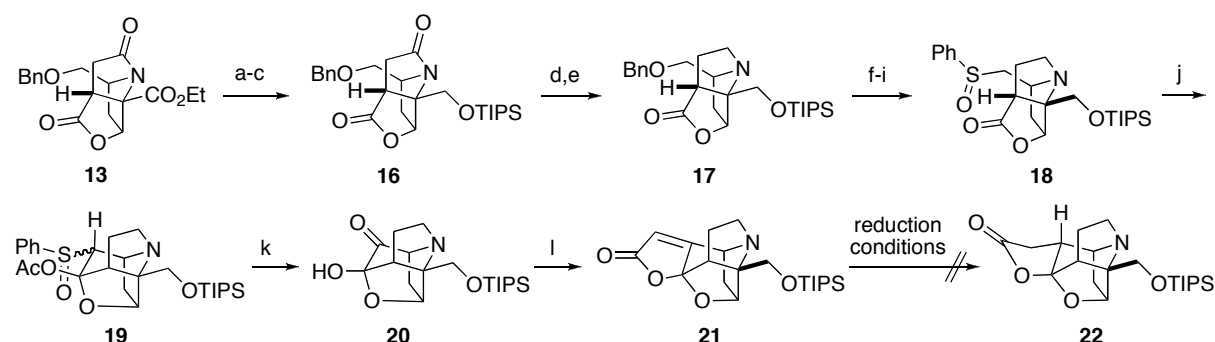
Scheme 3



Reagents and Conditions: (a) H_2 , Pd/C, EtOH, rt, 98%; (b) I_2 , PPh_3 , imidazole, toluene, 0 °C to rt, quant.; (c) PhSH, NaH, THF-DMF, 0 °C, 76%; (d) NaIO_4 , EtOH-H₂O, rt, 89% (dr=1:1).



Scheme 4

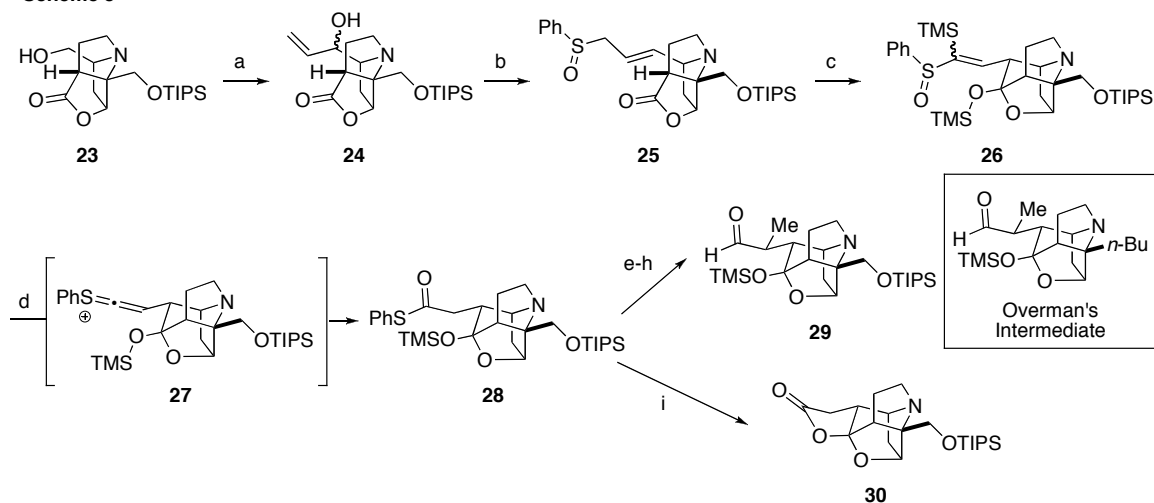


Reagents and Conditions: (a) LiOH-H₂O, THF-H₂O, 0 °C; (b) ClCO_2Et , NMM, THF, 0 °C; NaBH_4 , H₂O, 0 °C, 71% (2 steps); (c) TIPSCl, imidazole, DMF, 80 °C, 90%; (d) Lawesson's reagent, toluene, 70 °C, quant. (e) Raney-Ni, EtOH, 0 °C to rt, 98%; (f) H_2 , Pd/C, AcOH, EtOH, rt, 98%; (g) I_2 , PPh_3 , imidazole, rt, 86%; (h) PhSH, NaH, THF-DMF, 0 °C, 98%; (i) NaIO_4 , MeOH-H₂O, rt, 91% (dr=1:1); (j) LHMDS, THF, 0 °C; Ac_2O , rt, 70%; (k) TFAA, CH_2Cl_2 , μW ; NaOH aq., rt, 42% (from major isomer); (l) $\text{O}=\text{C}=\text{C}=\text{PPh}_3$, toluene, 110 °C, 53%.

そこで筆者は、環化反応の前に炭素鎖を伸長した後、適切なアニオンを発生させることで同様な環化反応が進行し、かつ続く変換が容易になるのではないかと考えた。この仮説を基に環化反応の基質としてアリルスルホキシドを設定し変換を行った (**Scheme 5**)。まず、**17** のベンジル基を除去して得られるアルコール **23** を Swern 酸化の条件に付した後、ワンポットにてビニルマグネシウムクロリドを作用させることでアリルアルコール **24** を合成した。そして Mislow-Evans 転位を試みたところ、反応は円滑に進行しスルホキシド **25** を与えた。以上のようにして得られたスルホキシドを用いてアニオンのラクトンへの環化反応を種々検討した。LHMDS を作用させた後 TMSCl を作用させたところ、驚くべきことに2つの TMS 基が導入された環化体 **26** が得られることが判明した。予期しない化合物が得られたものの、このような α 位にシリル基を有するスルホキシドからは Sila-Pummerer 反応が進行することが知られているため本基質にも適応することとした。検討の結果、トルエン中加熱を行うことで **27** のような中間体が生成した後、さらにシラノールの付加とシリル基の除去を経てチオエステル **28** が得られることを見出した。続いてチオエステルからアルデヒドへ還元を行った後に、カルボニル α 位のエキソメチレン化、水素添加反応お

よび異性化を経てメチル基が導入された **29** の合成を達成した。本化合物は Overman の中間体と側鎖のみが異なっている。また、**28** を酸性条件に付したところ TMS 基の除去と環化反応が進行し、ラクトン **30** を得ることに成功した。

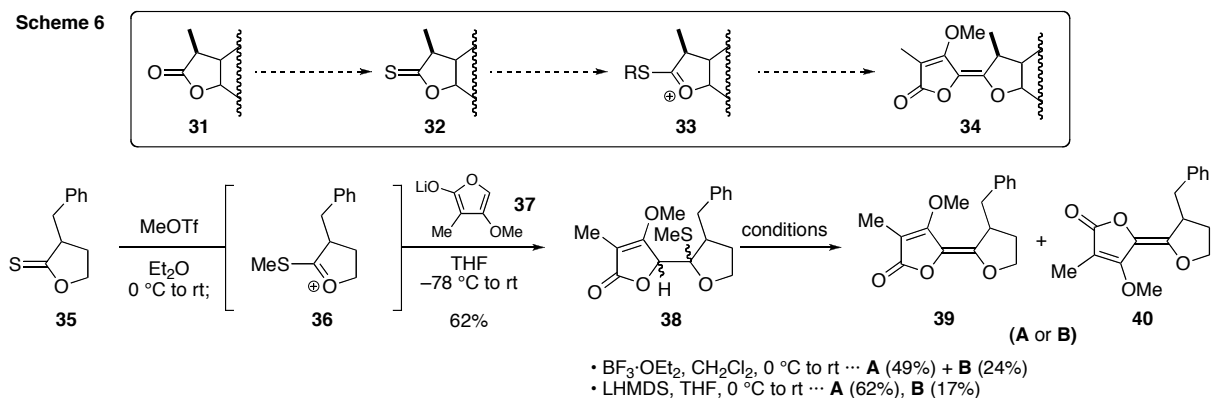
Scheme 5



Reagents and Conditions: (a) $(\text{COCl})_2$ (2.0 eq), DMSO (3.0 eq), CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$; Et_3N (5.0 eq), -78 to $0\text{ }^\circ\text{C}$; vinyl magnesium chloride (4.0 eq), THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 78%; (b) PhS-Cl , Et_3N , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 81%; (c) LHMDS (5.0 eq), THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; TMS-Cl (5.2 eq), -78 to $0\text{ }^\circ\text{C}$, major...39%, minor...14%; (d) toluene, $90\text{ }^\circ\text{C}$, 47%; (e) Et_3SiH , Pd/C, MgSO_4 , CH_2Cl_2 , rt, 83%; (f) HCHO aq., pyrrolidine, AcOH, CH_2Cl_2 , 57%; (g) H_2 , Pd/C, EtOH, rt, quant., (dr = 3:1); (h) silica gel, CH_2Cl_2 , rt, 68% (single isomer); (i) AcCl, MeOH/ CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$ to rt, 70%

全合成に向けて残る課題は、 γ イリデンテロン酸骨格の構築である。 γ イリデンテロン酸骨格の構築は、**31** のようなラクトンに対してブテノリドユニットを導入することが最も効率的であると考えられる。しかし、ラクトンは求電子剤に対して反応性が乏しいことが知られていた。そこで **32** のようなチオラクトンとした後アルキル化を行うことで **33** のようなカチオン中間体へと導けるならば、容易に求電子剤を導入することができる考えた。そこでモデル化合物を用いて検討を行った。**35** に対し MeOTf を作用させた後、エノラート **37** を作用させたところ付加体 **38** をジアステレオマー混合物として得た。そして塩基性条件やルイス酸条件に付したところ、目的の γ イリデンテロン酸骨格を有する化合物への変換に成功した。本条件を実際の基質に適用することで天然物の全合成を行うことが可能であると考えている。

Scheme 6



【参考文献】 1) S. Uyeo *et al.* *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1066 (1970); 2) S. Pyne *et al.* *J. Nat. Prod.*, **72**, 679 (2009); 3) T. Sekine *et al.* *J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1*, 391 (1995); 4) A. Sudalai *et al.* *Tetrahedron: Asymm.*, **20**, 2287 (2009)