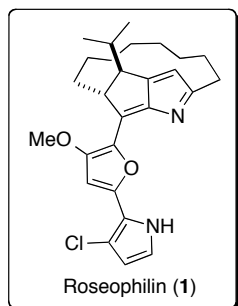


論文の内容の要旨

論文題目 (+)-Roseophilin の合成研究

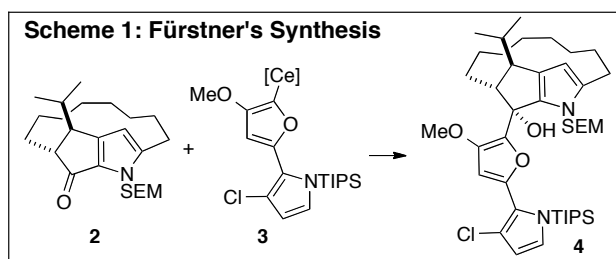
氏名 岩井 ゆり

1. 背景・目的



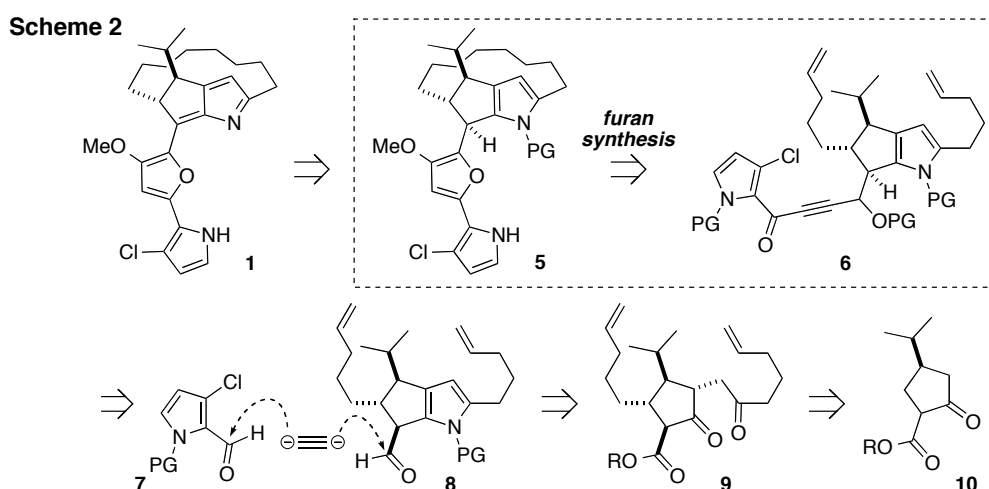
(+)-Roseophilin (**1**)は 1992 年に瀬戸らによって放線菌(*Streptomyces griseoviridis*)より単離・構造決定されたアルカロイドであり、特定の腫瘍細胞に対して細胞毒性を有することが知られている¹(K562 細胞: $IC_{50}=0.15 \mu\text{g/ml}$, KB 細胞: $IC_{50}=0.45 \mu\text{g/ml}$)。また、本化合物は、13 員環中にアザフルベン骨格を含み、さらにフラン、ピロールが共役鎖を形成するという特徴的な構造を有しているため、多くの合成化学者達の興味を惹き付けてきた。初の全合成は、1998 年に Fürstner らによって達成

され^{2a}、現在までに他 3 例の全合成が報告されているが^{2b-d}、その他多くの研究グループにおいては、Fürstner らの中間体 **2** の合成を目指した形式全合成報告である。筆者は、これまでの合成研究において、Scheme 1 に示した炭素-炭素結合構築反応の再現性に問題点があることに注目した^{2b,c}。化合物 **3** を用いたセリウム試薬の調製が困難であり、反応の再現性が低いというものである。この問題を解決するには、Fürstner らの中間体を経ない合成ルートの開発が必要である。そこで筆者は、これらの問題点を解決できる合成ルートの確立を目指して研究に着手した。



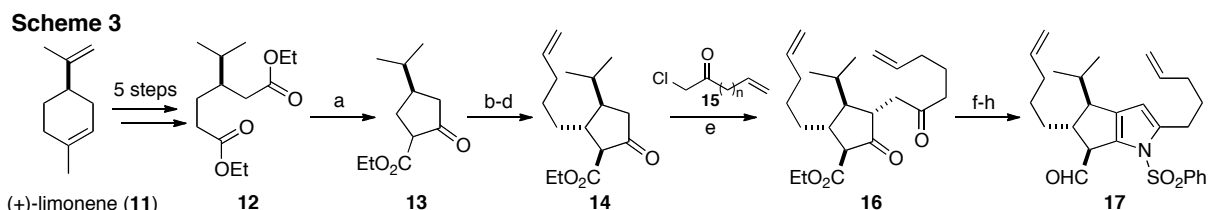
2. 逆合成解析

まず、大員環部位と複素環部位の連結反応の反応性を上げるためには、反応点を大員環から遠ざける必要があると考えた。また、電子密度が高く不安定であることが予想されるフリルピロールは終盤で構築することとした。そこで、**Scheme 2**に示すような逆合成解析を行った。すなわち、**roseophilin (1)**のアザフルベン骨格は最終段階でピロールの酸化により構築することとし、ピロール **5**をその前駆体とした。化合物 **5**は γ -ヒドロキシイノンからメトキシフランが合成できるという報告³をもとに化合物 **6**から導くことができると考えた。このイノン **6**はピロール **7**、アセチレン、アルデヒド **8**から合成することとした。さらに、化合物 **8**のピロール環はPaal-Knorrのピロール合成法によりジケトン **9**から導くこととし、ジケトン **9**のアルキル鎖はシクロペンタノン **10**のイソプロピル基の立体障害を利用することにより立体選択的に導入できると考えた。



3. アルデヒドユニットの合成

アルデヒド **17**を **Scheme 3**に示す方法で合成した。まず、(+)-limonene (**11**)から6段階で得られるジエステル **12**を Dieckmann 縮合反応によってシクロペンタノン **13**へと変換した。続いて、不飽和ケトンへと酸化した後、イソプロピル基の立体障害を利用し、マイケル付加反応により一本目のアルキル鎖を導入し、3置換シクロペンタノン **14**をジアステレオ選択的に合成した。さらに β -ケトエステル由来のジアニオンから α -クロロケトン **15**への求核置換反応によりジケトン **16**を得た。続いて、**16**に対してルイス酸存在下、ベンゼンスルホンアミドを作用させることでピロールの構築を行い、エトキシカルボニル基の還元と酸化により望みのアルデヒド **17**を合成することに成功した。

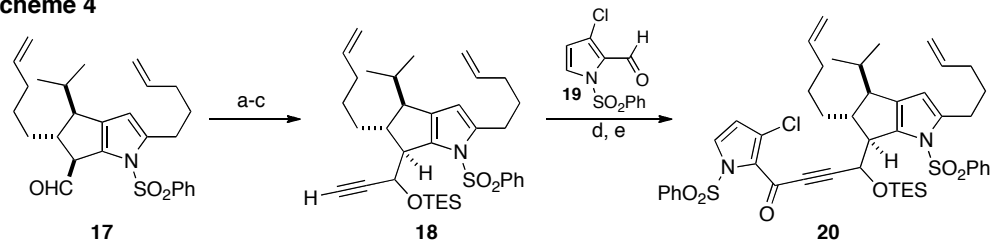


Reagents and conditions: a) LHMDS, THF/toluene, 0 °C to rt, 92%; b) PhSO₂SPh, Cs₂CO₃, THF, rt, quant.; c) mCPBA, CH₂Cl₂, 0 °C to rt, 80%; d) BrMg(CH₂)₃CH=CH₂ (2.0 eq), CuI (3.0 eq), THF, -78 °C, 93%; e) LDA (2.5 eq), THF, 0 °C; **15**, 79%; f) PhSO₂NH₂, In(OTf)₃, ClCH₂CH₂Cl, 70 °C, 73%; g) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C, 56%; h) TEMPO, PhI(OAc)₂, CH₂Cl₂, rt, 95%.

4. メトキシフランユニットの構築

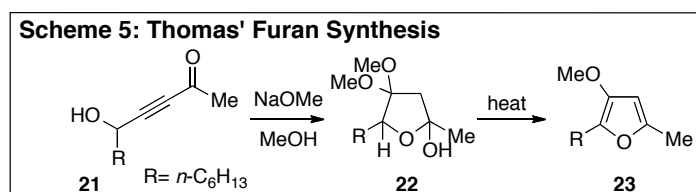
Roseophilin (**1**) の共役複素環の中央に位置するメトキシフランユニットを構築するため、その前駆体として設定した γ -ヒドロキシイノン **20** の合成を行った (Scheme 4)。まず、アルデヒド **17** に対する TMS-アセチレンの付加とその後の変換により TES 基で保護されたプロパルギルアルコール **18** を合成した。続いて、3-クロロ-2-ホルミルピロール (**19**) への付加反応と続く酸化反応により望みの γ -ヒドロキシイノン **20** を高収率で得ることに成功した。

Scheme 4



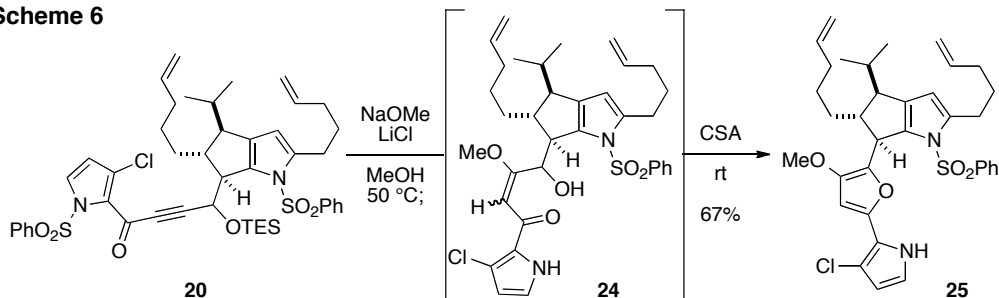
Reagents and conditions: a) TMS-acetylene, *n*-BuLi, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$; TBAF, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$; c) TESCl, imidazole, CH_2Cl_2 , rt, 53% from **17**; d) *n*-BuLi, **19**, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 99% (based on **19**); e) MnO_2 , CH_2Cl_2 , reflux, quant.

次に、Scheme 5 に示した Thomas らの方法³を応用し、メトキシフラン環構築の検討を行った。



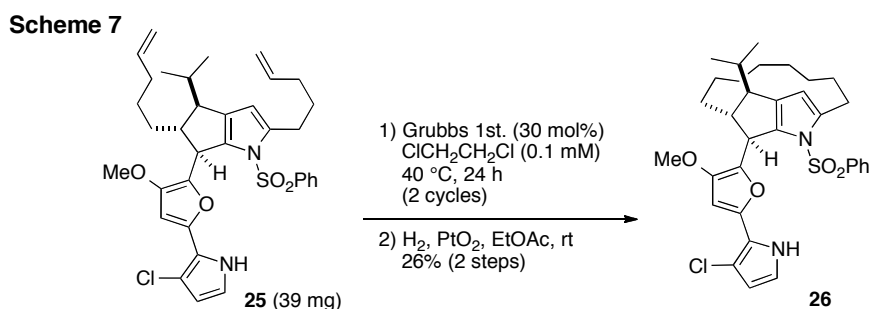
本条件を γ -ヒドロキシイノン **20** に対して適用した際には、環化反応までは進行するものの、その後の脱水反応が進行しなかった。そこで種々の検討を行った結果、塩化リチウム存在下で γ -ヒドロキシイノン β 位へのメトキシドの付加を行い、続いて CSA を添加することで、望みのメトキシフラン **25** を得ることに成功した (Scheme 6)。この条件下では、まずナトリウムメトキシドの塩基性により、クロロピロール側のベンゼンスルホニル基と、TES 基が除去され、その後にイノンに対するメトキシドの付加が進行することでビニロガスエステル **24** が得られる。続いて、CSA を加え反応溶液を酸性にすることで、環化反応と脱水反応が進行し、望みのメトキシフランを有する化合物 **25** へと変換されている。

Scheme 6



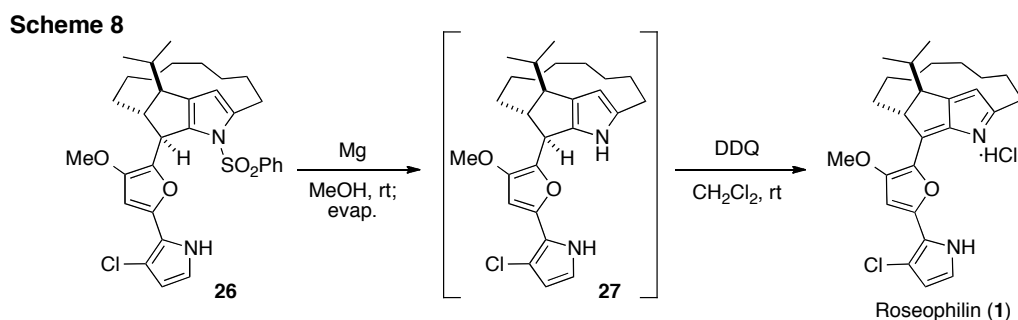
5. Roseophilin (1)の13員環構築

Roseophilin (1)の全合成に向けて、13員環の構築を行った (Scheme 7)。ジエン 25 を用いて閉環メタセシス反応の検討を行ったところ、Grubbs 第1世代触媒を用いた際に低収率ながら目的の反応が進行した。本閉環メタセシス反応は、非常にひずみの大きな13員環を構築することを目的としているため二量体の生成が問題であったが、反応溶液の濃度を0.1 mMと低濃度に設定することで、分子内反応を優先させることに成功した。その後の検討において、化合物 25 は精製時に損壊しやすいことが判明したため、この段階では単離を行わず、続く水素添加反応を行い、化合物 26 を得ることができた (尚、二量体の収率は12%である)。



6. Roseophilin (1)の合成

最後に、アザフルベンへの変換について検討を行った。検討の結果、メタノール中でマグネシウムを作用させたところ、ベンゼンスルホニル基の除去が進行し、ピロール 27 が得られた。ピロール 27 は DDQ 酸化を行うことにより roseophilin (1)へ変換できるという知見^{2d}があるため、DDQ を用いて酸化したところ、roseophilin (1)を得ることができた。以上より、筆者は(+)-limonene (11)を出発原料とする新たな roseophilin (1)の合成ルートの開発に成功した。



[参考文献]

1) Hayakawa, Y.; Kawakami, K.; Seto, H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2701.2) a) Fürstner, A.; Weintritt, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2817. b) Harrington, P. E.; Tius, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8509. c) Boger, D. L.; Hong, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8515. d) Frederich, J. H.; Harran, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 3788. 3) Damm, H.; Thomas, A. F. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 505.