

論文の内容の要旨

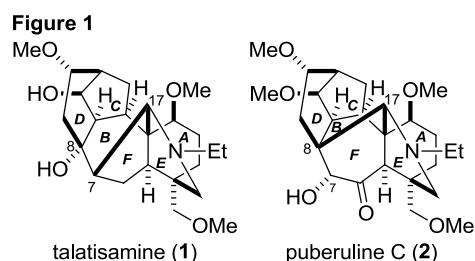
論文題目 タラチサミンの全合成研究

氏名 田淵 俊樹

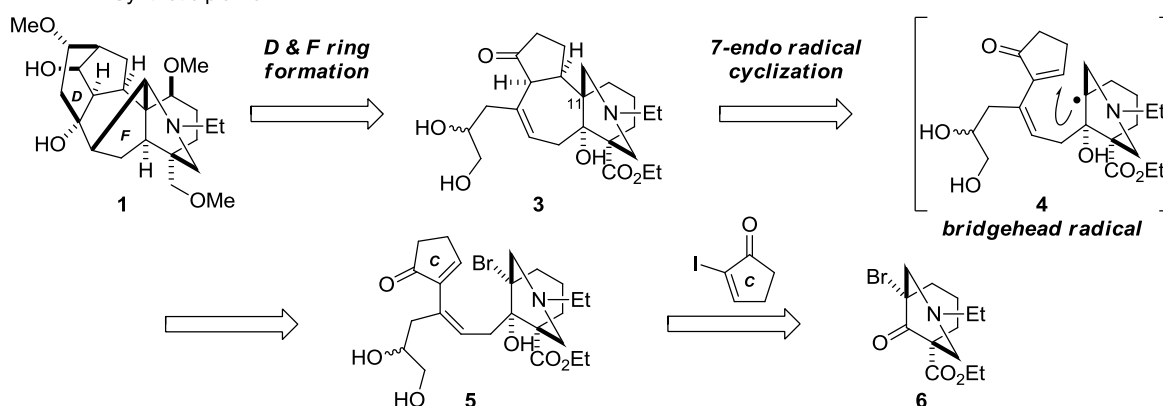
【目的】 ジテルペンアルカロイドの 1 つであるタラチサミン(Figure 1, **1**)¹⁾は、電位依存性カリウムチャネル選択的な阻害活性を有する²⁾。12 個の連続する不斉中心を含む **1** の 6 環性縮環骨格は、有機合成化学的に極めて挑戦的な構造である。また、タラチサミンの類縁体であるプベルリン C(**2**)³⁾は同様の 6 環性縮環骨格を有するが、BF 環の

縮環様式が異なる。私はこれらのアルカロイドが持つ特異な縮環構造に興味を抱き、タラチサミンを標的として全合成研究に着手した。また、本研究の過程で、プベルリン C に特徴的な ABCFEF 環の構築にも成功した。

【計画】 当研究室では橋頭位ラジカルを利用した縮環炭素骨格構築法の開発を行っている。橋頭位ラジカルは反応点近傍の立体障害が最小化され、かつ立体反転が不可能なために、立体特異的な四級炭素の構築を可能とする。そこで、橋頭位ラジカルを用いた環化反応を鍵工程とし、**1** の合成計画を立案した(Scheme 1)。タラチサミンの D および F 環は合成の最終段階で構築することとし、4 環性化合物 **3** を鍵中間体として設計した。**3** が有する 7 員環と立体的に込み入った位置にある C11 位第四級炭素は、橋頭位ラジカル **4** の 7-endo ラジカル環化を用いることで合成できると予想した。**4** の前駆体となる **5** は、2 環性化合物 **6** より C 環の連結を経て導くこととした。



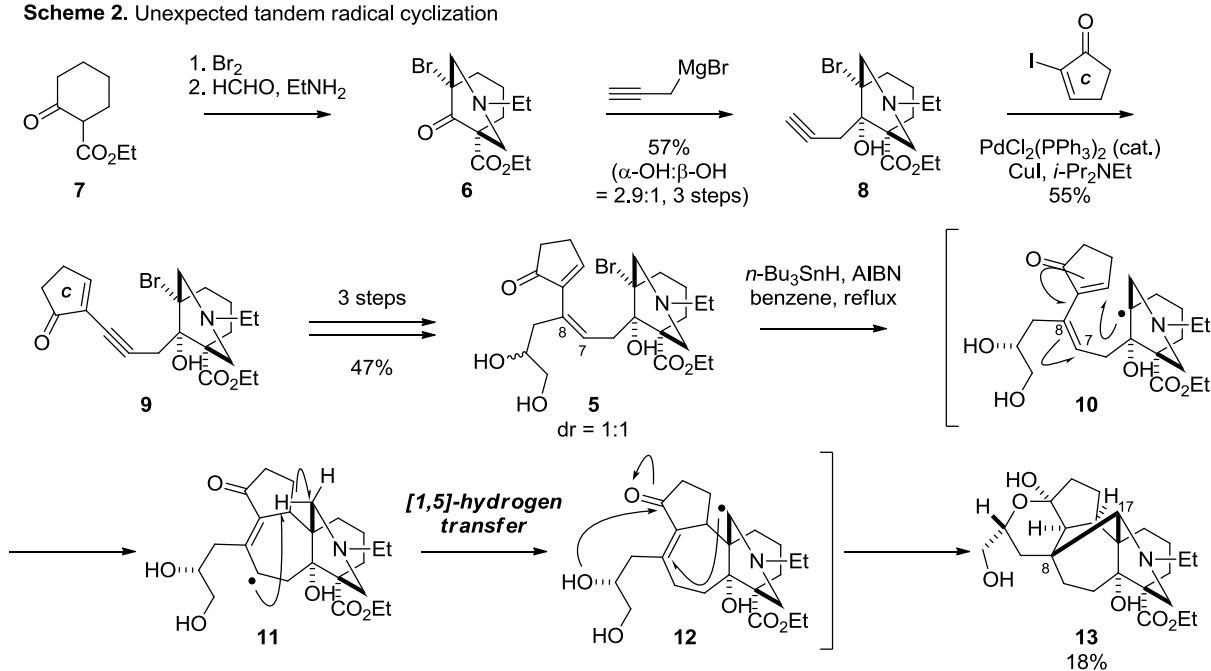
Scheme 1. Synthetic plan of 1



【方法・結果】 1. プベルリンCが有する5環性骨格の構築

市販化合物である **7** のケトン α 位を臭素化した後、エチルアミンを用いる Mannich 反応によって 2 環性化合物 **6** を合成した (Scheme 2)⁴⁾。**6** のケトンに対してプロパルギルマグネシウムブロミドを付加させてアルキン **8** とした後に、菌頭カップリング反応を用いて C 環を連結し、エンイン **9** を得た。**9** を 3 工程にて環化基質となるエノン **5** へと変換した。**5** をトリブチルスズヒドリドと AIBN で処理したところ予想外のタンデムラジカル環化が進行し、目的とした **3** ではなく、プベルリンCの5環性骨格を有する化合物 **13** が得られた。**13** が生成する反応機構は次のように考察した。**5** から発生したラジカル種 **10** がジエンに対して付加した際に、生じたラジカルが C7-C8 位二重結合と共役系を形成することでアリルラジカル **11** が生成する。**11** が [1,5]-水素移動を経由して α -アミノ炭素ラジカル **12** となった後に、二度目のラジカル環化とヘミアセタール形成を経て **13** に変換されたと考えた。

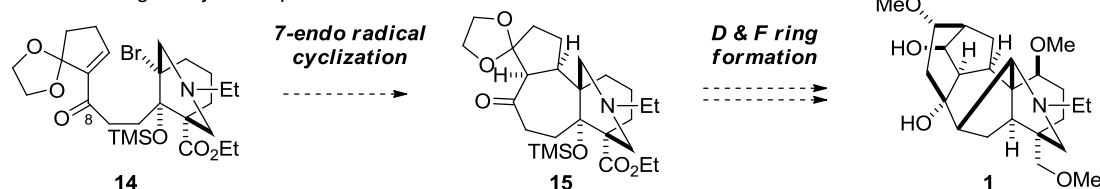
Scheme 2. Unexpected tandem radical cyclization



2. タラチサミンが有する 5 環性骨格の構築

以上の結果から、プベルリン C が有する 5 環性骨格はタンデムラジカル環化により効率的に構築できることを見出した。一方、タラチサミンを合成するためには、[1,5]-水素移動に伴う C8-C17 位 C-C 結合形成を抑制する必要がある。そこで、[1,5]-水素移動の起点となるアリルラジカル **11** の生成を回避するため、**5** の C7-C8 位二重結合をカルボニル基に置き換えたエノン **14** を新たな環化基質として設計した(Scheme 3)。**14** を 7-endo ラジカル環化を用いて **15** へと変換し、D および F 環の構築を経て **1** を合成する計画である。

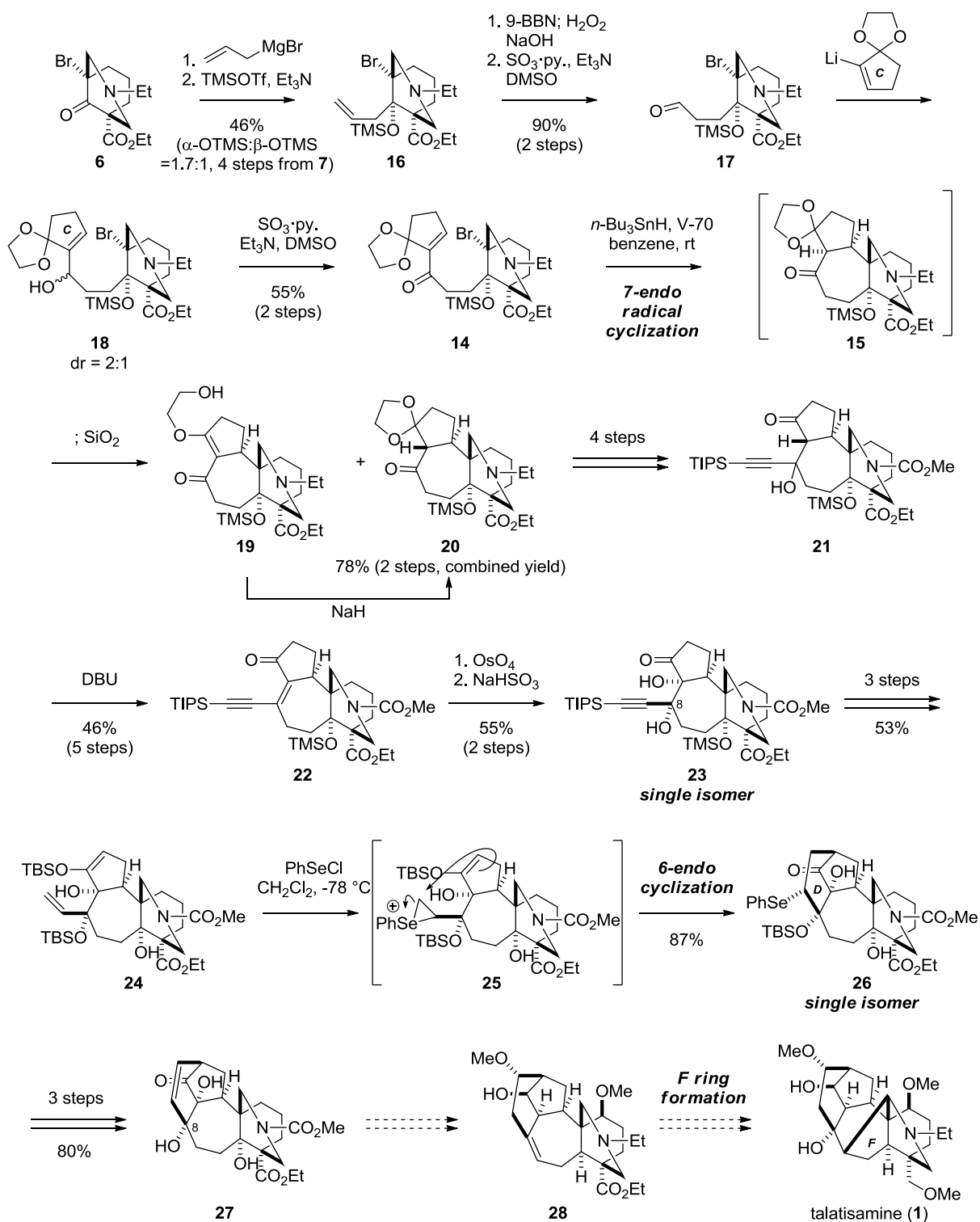
Scheme 3. Redesigned synthetic plan



6 のケトンに対してアリルマグネシウムブロミドを付加させた後、生じたヒドロキシ基を TMS エーテルとして保護した(Scheme 4)。**16** の二重結合をヒドロホウ素化・酸化し、得られた第一級アルコールを酸化することでアルデヒド **17** を合成した。**17** に対して C 環を付加させてアリルアルコール **18** とし、第二級ヒドロキシ基の酸化を経て環化基質 **14** を得た。**14** をトリブチルスズヒドリドとラジカル開始剤である V-70 で処理すると、予想通り 7-endo ラジカル環化反応が進行し、5/7 員環がシス縮環した 4 環性化合物 **15** を与えた。**15** はシリカゲルカラムによる精製に対して不安定であり、ケタールの E1cB 脱離により生成するエノール **19**、および 5/7 員環がトランス縮環した化合物 **20** へと容易に異性化した。**19** を水素化ナトリウムで処理して **20** へと変換し、**14** から 2 工程 78% の収率で **20** を得た。以上のように、環化基質を再設計することで目的とした 4 環性化合物の合成に成功した。続いて、D 環の構築に着手した。4 工程にて **20** を **21** へと変換し、カルボニルβ位にある第三級ヒドロキシ基を塩基性条件で脱離させ、エノン **22** を合成した。化学量論量の四酸化オスmiumによって **22** の四置換二重結合を立体選択的にオスmiumエステルへと変換した後、亜硫酸水素ナトリウムを用いて加水分解することで、5/7 員環のシス縮環構造と C8 位アルキニル基を有する化合物 **23** を単一化合物として得た。**23** から 3 工程にて TBS エノールエーテル **24** を合成した。**24** をフェニルセレンクロリドで処理したところ、TBS エノールエーテル存在下、ビニル基が化学選択的に活性化されて 6-endo 環化が進行し、D 環を有する化合物 **26** が単一成績体として得られた。**26** を 3 工程にて **27** へと変換し、タラチサミンが有する 5 環性骨格の構築に成功した。今後は C8 位ヒドロキシ基の脱離を経てオレフィン **28** を合成し、F 環を構築してタラチサミンの全合成を達成する。

【総論】本研究では、橋頭位ラジカルを利用した合成手法を用いることで、プベルリン C が有する 5 環性骨格と、タラチサミンが有する 5 環性骨格の構築法をそれぞれ開発した。以上の成果は、天然物合成における橋頭位ラジカルの有用性を示すとともに、複雑に縮環したジテルペンアルカロイドの統一的な合成法の確立に向けて極めて重要な知見である。

Scheme 4. Synthesis of pentacyclic compound **27**



【参考文献】1) Konowalowa, R.; Oréhoff, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1940**, 7, 95. 2) Song, M.-K.; Liu, H.; Jiang, H.-L.; Yue, J.-M.; Hu, G.-Y.; Chen, H.-Z. *Neuroscience* **2008**, 155, 469. 3) Sun, L.-M.; Huang, H.-L.; Li, W.-H.; Nan, Z.-D.; Zhao, G.-X.; Yuan, C.-S. *Helv. Chim. Acta* **2009**, 92, 1126. 4) Kraus, G. A.; Shi, J. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4147.