

## 論文の内容の要旨

論文題目 レペニンの合成研究と、コノフィリンの全合成及びその中間体への効率的変換法の開発

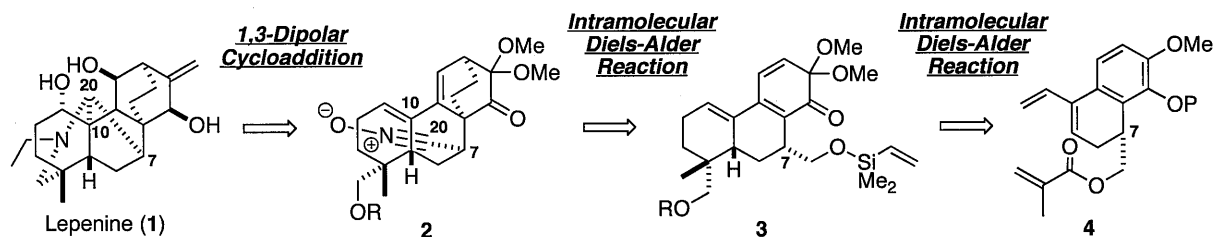
氏名 半矢 祐己

### 1. レペニンの合成研究

【背景・目的】レペニン(1)は、1991年、キンボウゲ科トリカブト属ホナガウズより単離、構造決定されたジテルペンアルカロイドである<sup>1</sup>。本化合物は高度に酸素官能基化された六環性化合物であり、その構造の複雑さから未だに全合成例は報告されていない。筆者は、分子内環化付加反応を利用したレペニン(1)の立体選択的全合成を目指し、本研究に着手した。

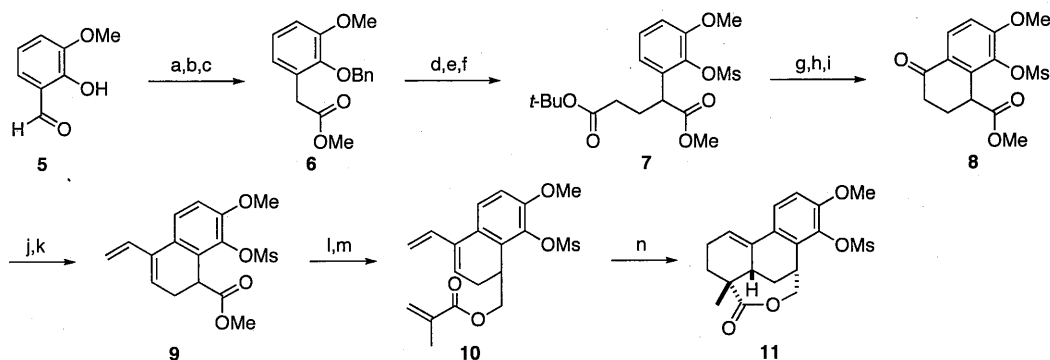
【逆合成解析】7位の立体を足がかりとする三段階の環化付加反応により立体選択的に基本骨格を構築することとした(Scheme 1)。レペニン(1)に含まれるアミン部位と10位20位炭素-炭素結合は、ニトリルオキシド2による1,3双極子環化付加反応により構築することとした。上部ビシクロ[2.2.2]骨格は3による分子内Diels-Alder反応によって、また、3は4による分子内Diels-Alder反応によってそれぞれ構築することとした。

Scheme 1



【ラクトン 11 の合成】*o*-バニリン(5)を出発原料とし、フェノール性水酸基のベンジル化後、FAMSO を用いた一炭素増炭反応によりフェニル酢酸エステル6を合成した<sup>2</sup>(Scheme 2)。続いて、アクリル酸エステルへの共役付加反応により炭素鎖伸長を行い、ベンジル基をメシル基へと変換することで7とした。得られた7の $\alpha$ -ブチルエステル部位を酸クロリドへと変換し、塩化アルミニウムを用いた分子内Friedel-Crafts反応によりテトラロン8を合成した。続いて8をビニルトリフラートへと変換後、Stilleカップリングによるビニル基の導入を経て、ジエン9を得た。次にエステル基を水酸基へと還元後、DCCを用いたメタクリル酸との縮合反応により10を合成した。鍵となる一段階目の分子内Diels-Alder反応<sup>3</sup>は検討の結果、高希釈、ヒドロキノン添加条件下で良好に進行することを見出し、望みのラクトン11を得た。

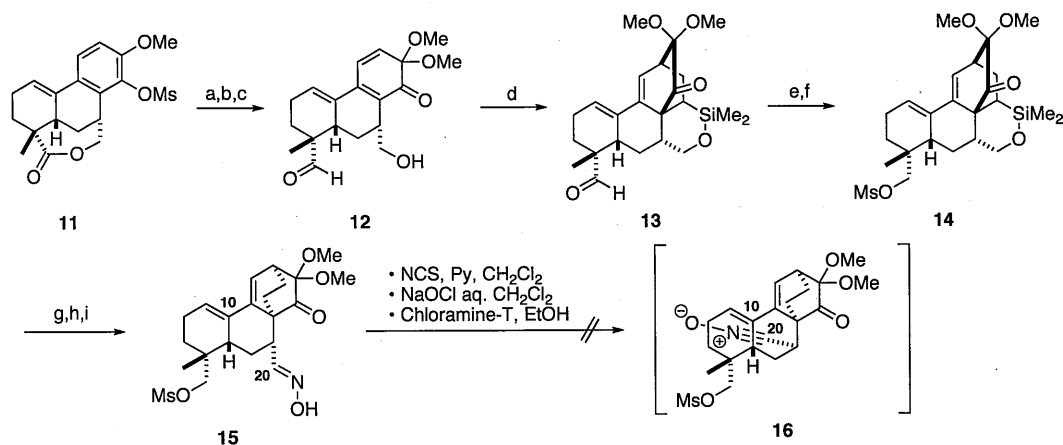
## Scheme 2



**Reagents and Conditions:** (a) BnBr,  $K_2CO_3$ ,  $CH_3CN$ , 96%; (b)  $MeSCH_2S(O)Me$ , Triton B, THF, reflux, 88%; (c) HCl gas, MeOH, 97%; (d) *tert*-butyl acrylate,  $K_2CO_3$ , DMF, 80 °C, 81%; (e)  $H_2$ , Pd/C, EtOH; (f) MsCl,  $Et_3N$ ,  $CH_2Cl_2$ , 93% (2 steps); (g) TFA,  $CH_2Cl_2$ , reflux; (h)  $SOCl_2$ ,  $CH_2Cl_2$ ; (i)  $AlCl_3$ ,  $CH_2Cl_2$ , 0 °C, 54% (3 steps); (j)  $Tf_2O$ , 2,6-lutidine,  $CH_2Cl_2$ , reflux, 90%; (k) tri-*tert*-butyl(vinyl)stannane,  $Pd(PPh_3)_4$ , DMF, 80 °C, 80%; (l) DIBAL,  $CH_2Cl_2$ , -78 to 0 °C, 82%; (m) methacrylic acid, DCC, DMAAP,  $CH_2Cl_2$ , reflux, 91%; (n) hydroquinone, *o*-dichlorobenzene (0.01 M), 160 °C, 89%.

【ビスクロ[2.2.2]骨格の構築と 10 位 20 位炭素-炭素結合形成の検討】ラクトン **11** を一当量の水素化ジイソブチルアルミニウムで還元しアルデヒド体へと変換した(Scheme 3)。続いてメシル基を加水分解で除去した後、メタノール中ジアセトキシヨードベンゼンを作用させると *o*-キノンジメチルアセタール **12** が得られた。次に、鍵となる二段階目の分子内 Diels-Alder 反応を検討した。その結果、クロロジメチルビニルシランを用い水酸基のシリル化を行った後、加熱条件に付すことで速やかに反応が進行し、ビスクロ[2.2.2]骨格を有する **13** が得られることを見出した。得られた **13** のアルデヒド部位を水酸基へと還元後メシル化を行い **14** とし、ジメチルシリル基の除去を検討した。その結果、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いると良好な収率でアルコール体を合成することができた。続いて、水酸基をアルデヒドへと酸化後、ヒドロキシルアミンを作用させオキシム **15** を合成し、10 位 20 位炭素-炭素結合形成に向けニトリルオキシド **16** への変換を試みた。酸化剤として *N*-クロロコハク酸イミド、次亜塩素酸ナトリウム、クロラミン-T を用いたが、ニトリルオキシドの発生は見られず、オキシム **15** が回収されるのみであった。

## Scheme 3

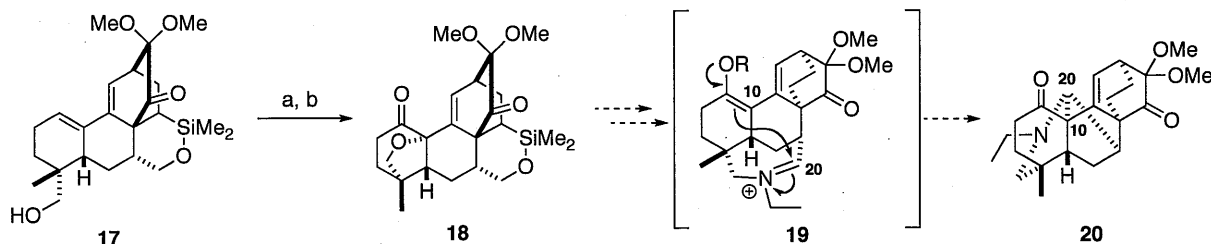


**Reagents and Conditions:** (a) DIBAL,  $CH_2Cl_2$ , -78 °C, 69%; (b) KOH, MeOH, reflux, 95%; (c)  $PhI(OAc)_2$ , MeOH; (d) chloro(dimethyl)vinylsilane, 2,6-lutidine, DMF, rt to 80 °C, 53% (2 steps); (e)  $NaBH_4$ , THF, 79%; (f) MsCl,  $Et_3N$ ,  $CH_2Cl_2$ ; (g) TBAF, THF, 77% (2 steps); (h) TPAP, NMO, MS4A,  $CH_2Cl_2$ , 53%; (i)  $HONH_2 \cdot HCl$ , AcONa, MeOH, 50%.

化合物 **19** における分子内 Mannich 反応により、10 位 20 位炭素-炭素結合を構築するルートも検討している(Scheme 4)。まず、**17** に対する酸素官能基の導入を検討した。その結果、一当量の *m*CPBA を作用させると、位置選択的なエポキシ化反応と、続くエポキシドの開環反応が速やかに進行し、望みの位置に酸素官能基を有する環状

エーテル体を合成することができた。得られた二級アルコール体は、Swern 酸化によりケトン体 **18** へと導いた。今後は得られた **18** の酸素-炭素結合の還元的切断と窒素原子の導入、続く分子内 Mannich 反応の検討を行い、レペニン(**1**)の全合成を達成する予定である。

Scheme 4



**Reagents and Conditions:** (a) *m*CPBA, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C to rt, 53%; (b) (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C; Et<sub>3</sub>N; rt, 74%.

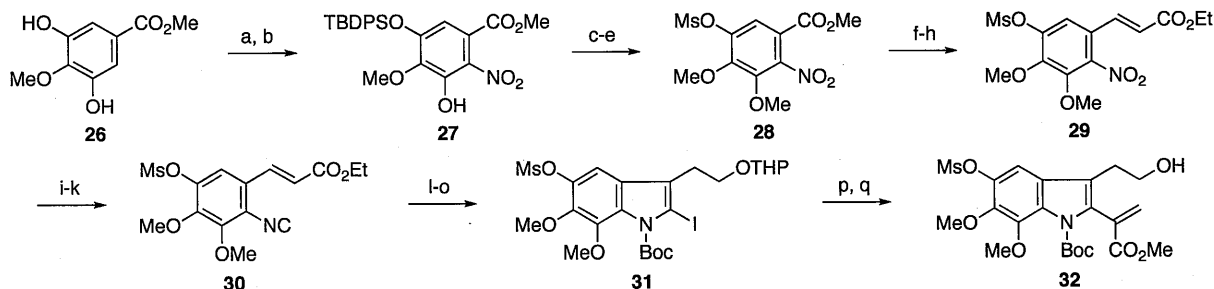
## 2. コノフィリンの全合成

【背景・目的】コノフィリン(**21**)、コノフィリジン(**22**)は1992年、*Ervatamia microphylla*の葉から単離された抗腫瘍活性を有するビスインドール型アルカロイドである<sup>4</sup>。これらは中央部ジドロフラン環により上下二つのアスピドスペルマ型インドールユニットが結合している全く新しいタイプの構造を有しており、未だに全合成例は報告されていない。そこで、**21**、**22**の効率的な全合成を目的とし、上下アスピドスペルマ型ユニットの合成及び、鍵となる中央部ジドロフラン環の構築法の検討を行った。

【下部ユニット **37** の合成研究】

上下ユニットを合成した後に合成の終盤でカップリングさせる収束的な合成計画を立て、まず、下部ユニット **37** の合成に着手した。合成は当研究室で開発されたルート<sup>5</sup>に基づいて行い、はじめにインドールユニット **32** の合成を行った。市販の **26** をニトロ化し、2つのフェノール性水酸基を区別して **28** を得た。次にケイ酸誘導体 **29** を経て、*o*-アルケニルイソシアニド **30** とした。続くラジカル環化反応は円滑に進行し、**31** を合成することができた。続いて Stille カップリングによりアクリル酸メチル部位を導入することでインドールユニット **32** へと導いた。

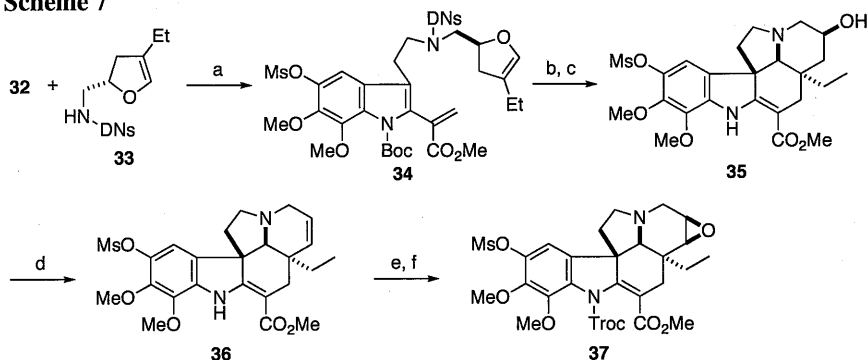
Scheme 6



**Reagents and Conditions:** (a) HNO<sub>3</sub>, AcOH, rt; (b) TBDPSCI, 2,6-lutidine, THF/DMF, rt, 42% (2 steps); (c) *t*-BuOK, Me<sub>2</sub>SO, THF/DMF, rt, 96%; (d) TBAF, THF, rt; (e) MsCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 60% (2 steps); (f) DIBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C; (g) TPAP, NMO, MS4Å, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (h) Ph<sub>3</sub>P=CHCO<sub>2</sub>Et, toluene, rt, 61% (3 steps); (i) Zn, AcOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (j) HCO<sub>2</sub>H, Ac<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C; (k) POCl<sub>3</sub>, Py, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 65% (3 steps); (l) *n*-Bu<sub>3</sub>SnH, AIBN, CH<sub>3</sub>CN, reflux; I<sub>2</sub>, rt, 80% (2 steps); (m) DIBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C; (n) DHP, CSA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (o) Boc<sub>2</sub>O, DMAP, CH<sub>3</sub>CN, 94% (3 steps); (p) BnPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl, CuI, (2-furyl)<sub>3</sub>P, methyl 2-(tributylstannyl)acrylate, DMF/HMPA, 80 °C, 63%; (q) CSA, MeOH, rt, 98%.

得られた **32** と別途合成したアミンユニット **33**<sup>6</sup> を光延反応で縮合し **35** とした後、DNs 基と Boc 基の脱保護と続く環化<sup>6</sup> を行い、五環性中間体 **35** を単一異性体として得た。続いて脱水反応を行うことで **36** とした。最後に Troc 基による保護、立体選択的エポキシ化<sup>7</sup> を行い、下部ユニット **37** を合成した。

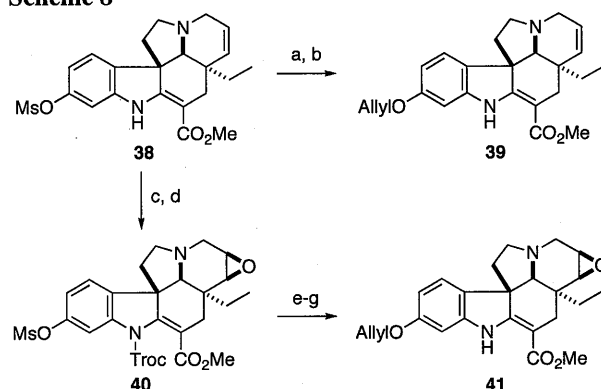
Scheme 7



**Reagents and Conditions:** (a) PPh<sub>3</sub>, DEAD, benzene, rt, 76%; (b) TFA, Me<sub>2</sub>S, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt; (c) pyrrolidine, MeOH/CH<sub>3</sub>CN, 0 to 50 °C, 65% (2 steps); (d) PPh<sub>3</sub>, CCl<sub>4</sub>, 2-methyl-2-butene, CH<sub>3</sub>CN, 60 °C, 35%; (e) *t*-BuOK, TrocCl, DMAP, THF; (f) *m*CPBA, aq. HClO<sub>4</sub>, MeOH, 50 °C, 43% (2 steps).

【上部ユニット **39**、**41** の合成】上部ユニットの合成についても、下部と同様にして合成した **38**<sup>6</sup> を用い、コノフィリン、コノフィリジンそれぞれに対応する **41**、**39** を合成した。**39** は、**38** のフェノール基の保護基をメシル基からアリル基に変換することで合成した。一方 **41** は、下部ユニットと同様に立体選択的にエポキシドを構築し<sup>7</sup>、Troc 基の脱保護と、メシル基からアリル基への変換により構築した。

Scheme 8

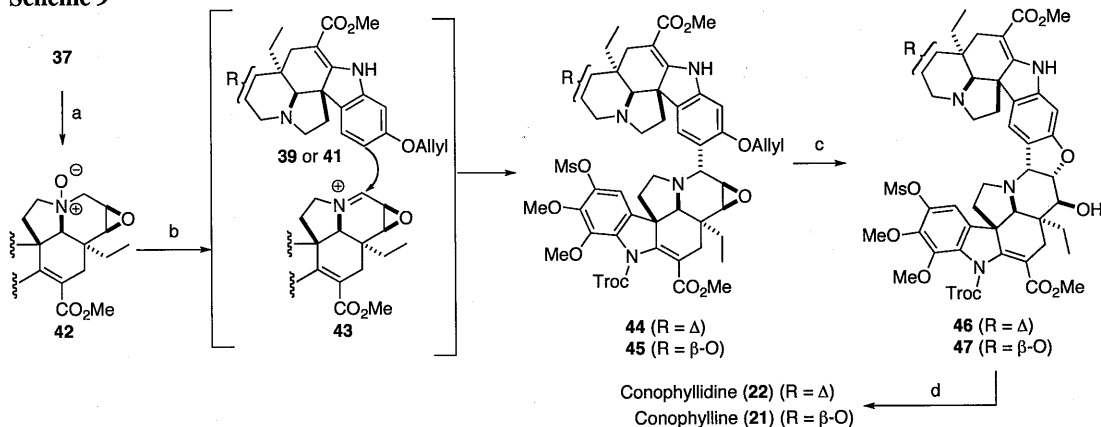


**Reagents and Conditions:** (a) 1 M KOH, MeOH, 50 °C; (b) AllylBr, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 82% (2 steps); (c) NaH, TrocCl, DMAP, THF/DMF; (d) *m*CPBA, aq. HClO<sub>4</sub>, MeOH, 50 °C, 80% (2 steps); (e) Zn, aq. KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, THF; (f) 1 M KOH, MeOH, 50 °C; (g) AllylBr, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 81% (3 steps).

【ジヒドロフラン環合成法と全合成の達成】

**21**、**22** の合成に必要な上下ユニットが合成できたので、続いて鍵となるカップリング反応について検討した。その結果、Polonovski 反応を用いた位置及び立体選択的反応を確立することに成功した。まず、**37** を *m*CPBA により *N*-オキシド **42** とし、TFAA 存在下、**39** あるいは **41** と反応させたところ、位置選択的イミニウム塩 **43** の生成を経て立体的に空いている  $\alpha$  面からの求核攻撃に基づく **44** または **45** を単一生成物として得ることができた。続いてアリル基を脱保護したところ、アリル基の除去と同時にエポキシドへの 5-*exo* 閉環反応が進行し **46**、**47** を得た。最後に、LDA によりメシル基の脱保護<sup>8</sup> を行ったところ、Troc 基も同時に脱保護され、コノフィリン(**21**)、コノフィリジン(**22**)の全合成を達成することができた。

Scheme 9



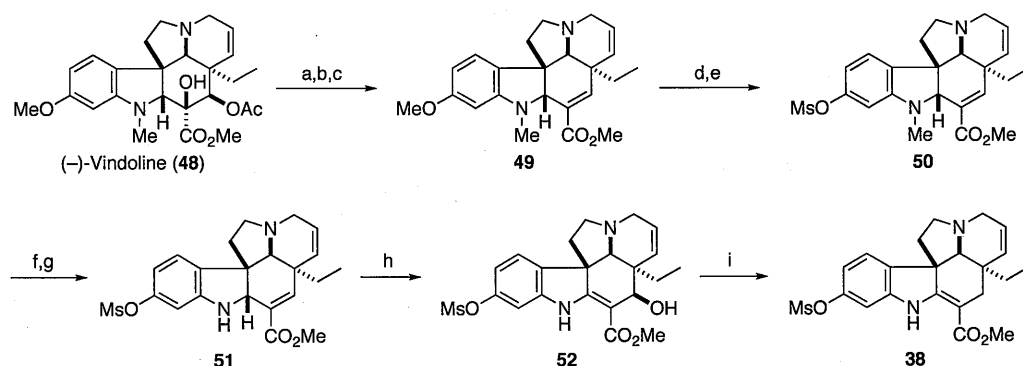
**Reagents and Conditions:** (a) *m*CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C; (b) **39** or **41**, TFAA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 55% (2 steps to **44**), 52% (2 steps to **45**); (c) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, pyrrolidine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 72% **46**, 76% **47**; (d) LDA, THF, -78 to 0 °C, 67% **22**, 72% **21**.

### 3. ビンドリンを原料とするメシロキシタベルソニンへの効率的変換法の開発

【背景・目的】メシロキシタベルソニン(38)は、抗腫瘍活性アルカロイド、コノフィリン<sup>4</sup>の部分構造である。38の合成法は当研究室で既に確立されているが<sup>6</sup>、誘導体化を視野に入れた場合その工程数の多さから必ずしも満足のいくものではない。そこで筆者は、容易に入手可能なビンドリン(48)を原料としたメシロキシタベルソニン(38)への効率的変換法を検討した(Scheme 10)。

【結果】まず始めにビンドリン(48)のジオール部位を二重結合へと変換した。すなわち、脱アセチル化後、チオカルボニルジイミダゾールによってチオノカーボネートへと変換し、Corey-Winter オレフィン化反応を試みた。その結果、ジアザホスホリジン試薬<sup>9</sup>を用いることで反応が円滑に進行することを見出し、49を得た。続いて、メチル基をメシル基へと変換し50とした後、脱N-メチル化を行った。検討の結果、過マンガン酸カリウムによる酸化によりN-ホルミル化体とした後、酸性条件下ホルミル基を加水分解することで脱N-メチル化体51へと良好な収率で導くことができた。続いて無水ベンゼンセレン酸による酸化反応と炭酸水素ナトリウム水溶液による後処理により、アリルアルコール52へと変換した。最後に、酸性条件下シアノ水素化ホウ素ナトリウムを作用させたところ、生じた共役イミンに対する1,4-還元が進行し、目的とする38を得た。以上、9段階、通算収率39%にて、ビンドリン(48)から38への効率的変換法を開発することに成功した。

Scheme 10



**Reagents and Conditions:** (a)  $K_2CO_3$ , MeOH, 60 °C, quant.; (b) TCDI,  $CH_3CN$ , 80 °C, 86%; (c) 1,3-dimethyl-2-phenyl-1,3,2-diazaphospholidine, *o*-dichlorobenzene, 160 °C, 91%; (d)  $BBr_3$ ,  $CH_2Cl_2$ , -78 to 0 °C, 95%; (e) MsCl,  $Et_3N$ ,  $CH_2Cl_2$ , 0 °C, quant.; (f)  $KMnO_4$ ,  $H_2SO_4$ , THF/ $H_2O$ , -78 °C; (g) 1 M HCl, 1,4-dioxane, 60 °C, 90% (2 steps); (h)  $(PhSeO)_2O$ , benzene, reflux; aq.  $NaHCO_3$ , 84%; (i)  $NaBH_3CN$ , AcOH, MeOH, 60 °C, 69%.

#### 【参考文献】

- 1) Uhrin, D.; Proksa, B.; Zhamiansan, J. *Planta Med.* **1991**, *57*, 390.
- 2) (a) Ogura, K.; Tsuchihashi, G. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 1383. (b) Ogura, K.; Ito, Y.; Tsuchihashi, G. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 2013.
- 3) For a review, see: Takao, K.; Munakata, R.; Tadano, K. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4779.
- 4) (a) Kam, T.-S.; Loh, K.-Y.; Lim, L.-H.; Loong, W.-L.; Chuah, C.-H.; Wei, C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 969. (b) Kam, T.-S.; Loh, K.-Y.; Wei, C. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 1865.
- 5) Kobayashi, S.; Ueda, T.; Fukuyama, T. *Synlett* **2000**, 883.
- 6) Yokoshima, S.; Ueda, T.; Kobayashi, S.; Sato, A.; Kuboyama, T.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2137.
- 7) Éles, J.; Kalas, G.; Greiner, I.; Kajtár-Peredy, M.; Szabó, P.; Keserű, G. M.; Szabó, L.; Szántay, C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7255.
- 8) Ritter, T.; Stanek, K.; Larrosa, I.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1513.
- 9) Corey, E. J.; Hopkins, P. B. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1979.