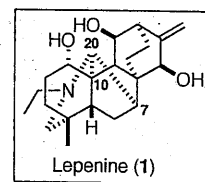


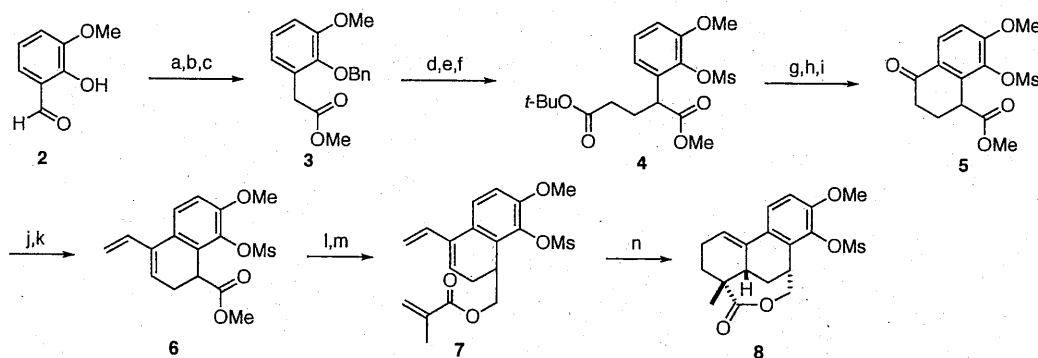
氏名 半矢 祐己

レペニン(1)は、トリカブト属ホナガウスより単離、構造決定されたジテルペンアルカロイドである。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。半矢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を行った。



まず半矢は鍵中間体となるラクトン 8 の合成を行った (Scheme 1)。*o*-バニリンより、増炭反応を経てフェニル酢酸エステル 3 を合成後、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 4 とした。続いて分子内 Friedel-Crafts 反応によりテトラロン 5 を合成した後、ビニルトリフラートへの変換と Stille カップリングによるビニル基の導入を経てジエン 6 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 7 を合成した。鍵となる一段階目の分子内 Diels-Alder 反応は検討の結果、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。

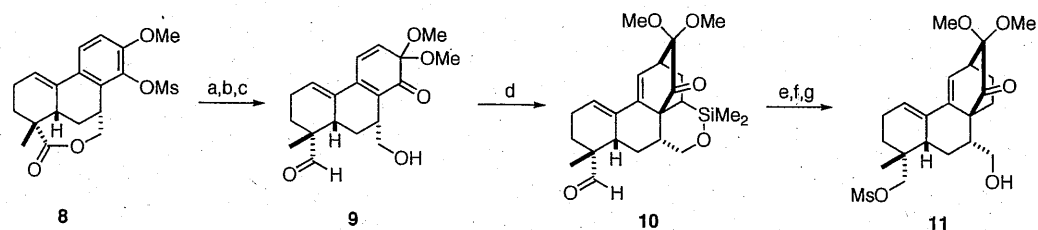
Scheme 1



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, $80^\circ C$, 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 , $0^\circ C$, 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, $80^\circ C$, 80%; (l) DIBAL, CH_2Cl_2 , -78 to $0^\circ C$, 82%; (m) methacrylic acid, DCC, DMAP, CH_2Cl_2 , reflux, 91%; (n) hydroquinone, *o*-dichlorobenzene (0.01 M), $160^\circ C$, 89%.

ラクトン 8 を水素化ジイソブチルアルミニウムによりアルデヒド体へと還元後、メシル基の除去と続くジアセトキシオードベンゼンによる酸化で *o*-キノンジメチルアセタール 9 が得られた (Scheme 2)。次に半矢は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、ビシクロ[2.2.2]骨格を有する 10 が得られることを見出した。続いて TBAF によるジメチルシリル基の除去法を確立し 11 の合成に至った。

Scheme 2

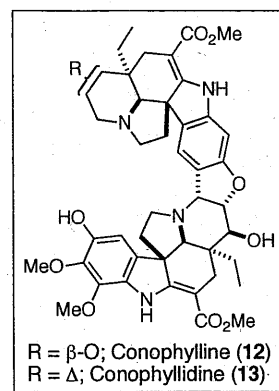


Reagents and Conditions: (a) DIBAL, CH_2Cl_2 , $-78^\circ C$, 69%; (b) KOH, MeOH, reflux, 95%; (c) $PhI(OAc)_2$,

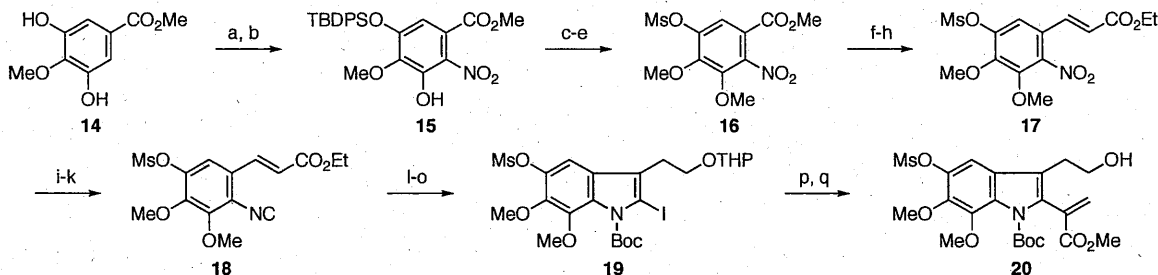
MeOH; (d) chloro(dimethyl)vinylosilane, 2,6-lutidine, DMF, rt to 80 ° C, 53% (2 steps); (e) NaBH₄, THF, 79%; (f) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂; (g) TBAF, THF, 77% (2 steps).

コノフィリン(12)、コノフィリジン(13)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。これらは中央部ジヒ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、半矢は12、13の効率的全合成を目的とし、上下アスピドスペルマ型ユニットの合成及び、鍵となる中央部ジヒドロフラン環の構築法の検討を行った。

まず半矢は、下部ユニット25の合成に着手した(Scheme 3)。市販の14をニトロ化し、2つのフェノール性水酸基を区別して16を得た。次にケイ皮酸誘導体17を経て、*o*-アルケニルイソシアニド18とした。続くラジカル環化反応は円滑に進行し、19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20へと導いた。



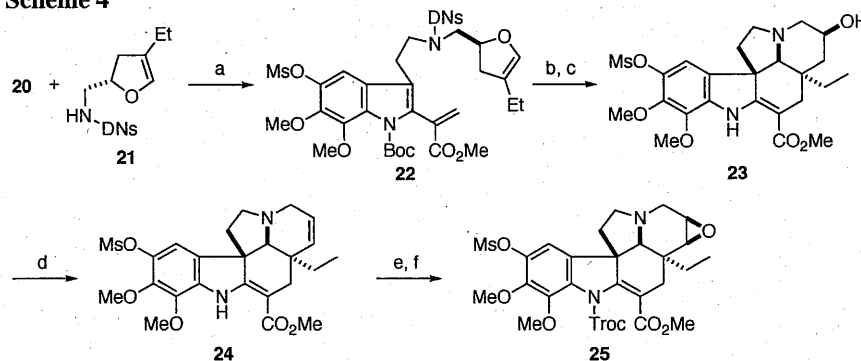
Scheme 3



Reagents and Conditions: (a) HNO₃, AcOH, rt; (b) TBDPSCl, 2,6-lutidine, THF/DMF, rt, 42% (2 steps); (c) *t*-BuOK, Me₂SO, THF/DMF, rt, 96%; (d) TBAF, THF, rt; (e) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 60% (2 steps); (f) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 ° C; (g) TPAP, NMO, MS4Å, CH₂Cl₂; (h) Ph₃P=CHCO₂Et, toluene, rt, 61% (3 steps); (i) Zn, AcOH, CH₂Cl₂; (j) HCO₂H, Ac₂O, CH₂Cl₂, 0 ° C; (k) POCl₃, Py, CH₂Cl₂, 0 ° C, 65% (3 steps); (l) *n*-Bu₃SnH, AIBN, CH₃CN, reflux; I₂, rt, 80% (2 steps); (m) DIBAL-H, CH₂Cl₂, 0 ° C; (n) DHP, CSA, CH₂Cl₂; (o) Boc₂O, DMAP, CH₃CN, 94% (3 steps); (p) BnPd(PPh₃)₂Cl, CuI, (2-furyl)₃P, methyl 2-(tributylstannyl)acrylate, DMF/HMPA, 80 ° C, 63%; (q) CSA, MeOH, rt, 98%.

得られた20と別途合成したアミンユニット21を光延反応で縮合し22とした後、DNs基とBoc基の脱保護と続く環化を行い、五環性中間体23を単一異性体として得た(Scheme 4)。続いて脱水反応を行うことで24とした。最後にTroc基による保護、立体選択的エポキシ化を行い、下部ユニット25を合成した。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26を用い、コノフ

Scheme 4

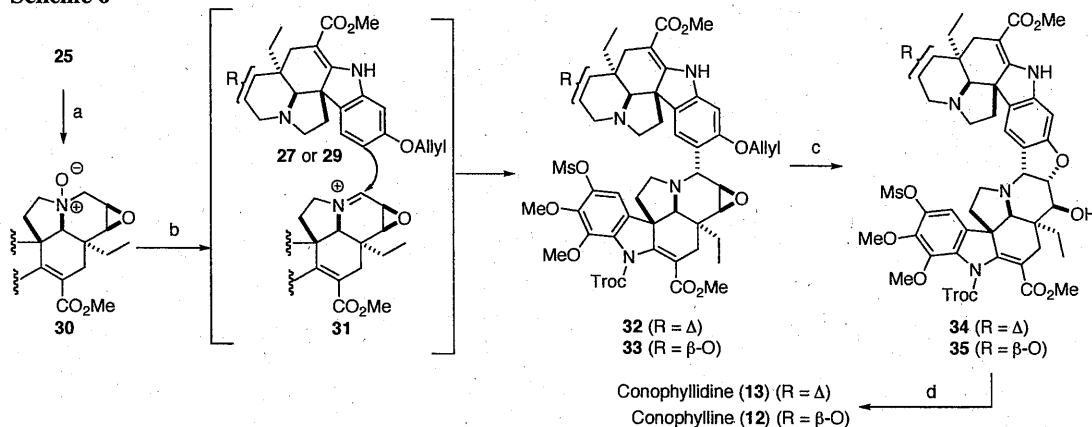


Reagents and Conditions: (a) PPh₃, DEAD, benzene, rt, 76%; (b) TFA, Me₂S, CH₂Cl₂, rt; (c) pyrrolidine, MeOH/CH₃CN, 0 to 50 ° C, 65% (2 steps); (d) PPh₃, CCl₄, 2-methyl-2-butene, CH₃CN, 60 ° C, 35%; (e) *t*-BuOK, TrocCl, DMAP, THF; (f) *m*CPBA, aq. HClO₄, MeOH, 50 ° C, 43% (2 steps).

イリン、コノフィリジンそれぞれに対応する **29**、**27** を合成した (Scheme 5)。**27** は、**26** 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 **29** 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、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。

12、**13** の合成に必要な上下ユニットが合成できたので、続いて半矢は鍵となるカップリング反応について検討した (Scheme 6)。その結果、Polonovski 反応を用いた位置及び立体選択的の反応を確立することに成功した。まず、**25** を *m*CPBA により *N*-オキシド **30** とし、TFAA 存在下、**27** あるいは **29** と反応させたところ、位置選択的イミニウム塩 **31** の生成を経て立体的に空いている *a* 面からの求核攻撃に基づく **32** または **33** 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 **34**、**35** を得た。最後に、LDA によりメシル基の脱保護を行ったところ、Troc 基も同時に脱保護され、コノフィリン(**12**)、コノフィリジン(**13**)の全合成を達成することができた。

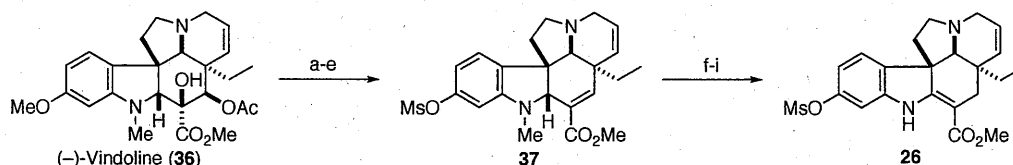
Scheme 6



Reagents and Conditions: (a) *m*CPBA, CH₂Cl₂, 0 ° C; (b) **27** or **29**, TFAA, CH₂Cl₂, rt, 55% (2 steps to **32**), 52% (2 steps to **33**); (c) Pd(PPh₃)₄, pyrrolidine, CH₂Cl₂, rt, 72% **34**, 76% **35**; (d) LDA, THF, -78 to 0 ° C, 67% **13**, 72% **12**.

更に半矢は、容易に入手可能なビンドリリン(**36**)を原料としたメシロキシタベルソニン(**26**)への効率的変換法を検討した (Scheme 7)。その結果、9段階、通算収率39%にて、ビンドリリン(**36**)から **26** へ導くことに成功した。

Scheme 7



Reagents and Conditions: (a) K₂CO₃, MeOH, 60 ° C, quant.; (b) TCDI, CH₃CN, 80 ° C, 86%; (c) 1,3-dimethyl-2-phenyl-1,3,2-diazaphospholidine, *o*-dichlorobenzene, 160 ° C, 91%; (d) BBr₃, CH₂Cl₂,

- 78 to 0 ° C, 95%; (e) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 ° C, quant.; (f) KMnO₄, H₂SO₄, THF/H₂O, - 78 ° C; (g) 1 M HCl, 1,4-dioxane, 60 ° C, 90% (2 steps); (h) (PhSeO)₂O, benzene, reflux; aq. NaHCO₃, 84%; (i) NaBH₃CN, AcOH, MeOH, 60 ° C, 69%.

以上のように、半矢は興味深い構造を有するレペニンの基本骨格の一部を立体選択的に構築する合成経路を確立し、その全合成への道を切り開いた。更に、誘導體化を視野に入れたコノフィリンの全合成ならびにその中間体への効率的変換法の開発に成功した。従って、薬学研究に寄与するところ大であり、博士（薬学）の学位を授与するに値するものと認めた。