

論文内容の要旨

論文題目 ヒストリオニコトキシンとダフェニリンの合成研究

氏 名 安達 庸平

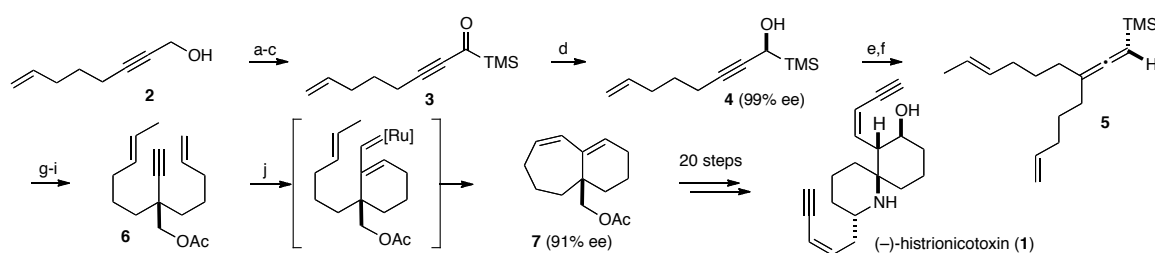
1. **Histrionicotoxin** の不斉全合成

【背景・目的】 **Histrionicotoxin (1)** は、南米の熱帯雨林に棲息するハイユウヤドクガエルから抽出されたアルカロイドであり、アセチルコリン受容体を非競合的に阻害する神経毒として知られている¹ (Scheme 1)。アザスピロ骨格やエンイン側鎖などの特異な化学構造と、連続する 3 つの不斉中心を有しており、これまでに多くの合成化学者の興味を惹き付けてきた²⁻⁵。筆者は本学修士課程において **histrionicotoxin (1)** のラセミ体での合成経路を確立しており、博士課程ではその不斉化を行った。**Histrionicotoxin (1)** を不斉全合成するためには、合成中間体であるビシクロ[5.4.0]化合物 **7** を単一の鏡像異性体として得ることが必要であった。

【結果・考察】 筆者は光学活性なジエンイン **6** を合成し、**6** に対し Grubbs 触媒を用いたエンインメタセシス反応を行うことで、ビシクロ[5.4.0]化合物 **7** を光学活性体として得ることに成功した。文献既知アルコール **2** をシリル化した後、retro-Brook 転位反応の条件に付し、生じた水酸基を酸化して **3** とした。ここで野依触媒による不斉還元を行い、99% ee と光学的に

純粋な **4** を得た。**4** の水酸基をメシル化した後、対応する Lipshutz 試薬を作用させアルキル側鎖を S_N2' 反応によって立体選択的に導入し、アレニルシラン **5** とした。**5** に対してパラホルムアルデヒドを用いたヒドロキシメチル化を行うことにより、第 4 級不斉炭素を構築した。不斉還元からここまでの 3 段階の反応において、基質の光学純度の低下はほとんど起こらないことを類似の基質を用いて確認した。その後 2 段階を経てジエンイン **6** とした。**6** に対し第一世代 Grubbs 触媒を作用させると、91% ee でビシクロ[5.4.0]化合物 **7** を得ることができた⁶。若干の光学純度の低下が見られたものの、望み通り **6** の 2 つの 2 重結合のうち、1 置換 2 重結合に選択的に触媒が配位しエンインメタセシス反応が進行することで、**7** が光学活性体として得られたものと考えている。**7** から既に確立していた 20 段階の変換を経て、(-)-histrionicotoxin の不斉全合成を達成した⁷。

Scheme 1



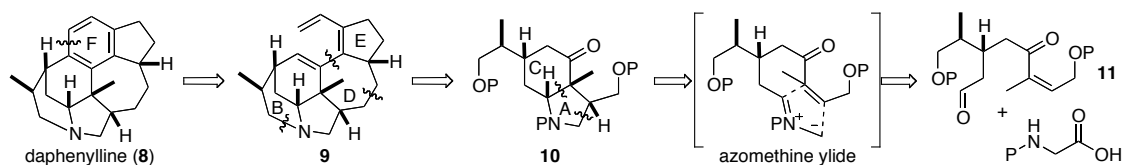
Reagents and conditions: (a) TMSCl, Et₃N, THF, 0 °C to rt, 90%; (b) *t*-BuLi, TMEDA, THF, -78 °C, 95%; (c) (COCl)₂, DMSO, Et₃N, CH₂Cl₂, -78 to 0 °C, 91%; (d) Ru[(*S,S*)-Ts-DPEN](η⁶-cymene) (3 mol%), *i*-PrOH, rt, 85%; (e) MsCl, TMEDA, toluene, 0 °C, 71%; (f) {(*E*)-CH₃CH=CH(CH₂)₃}₂CuLi•LiCN•PBu₃ (2 eq), THF, -78 °C, 85%; (g) (HCHO)_n, TiCl₄•2THF, CH₂Cl₂, 0 °C, 52%; (h) TBAF, THF, 0 °C, 90%; (i) Ac₂O, Py, 70 °C, quant.; (j) Grubbs I (10 mol%), ClCH₂CH₂Cl, rt to 70 °C, 97%.

2. Daphenylline の合成研究

【背景・目的】Daphenylline (**8**) は 2009 年に Hao らにより *Daphniphyllum longracemosum* から単離、構造決定されたアルカロイドであり、calyciphylline A 型アルカロイド群に分類される^{8,9} (Scheme 2)。Calyciphylline A 型アルカロイド群は、古くより生薬として利用されてきたユズリハの果実より単離される化合物群で、合成化学的に興味深い特異な 6 環性縮環骨格を有する。この群の合成研究はこれまでに幾つかのグループにより行われてきたが^{10,11}、いずれの化合物についても全合成例は未だ報告されていない。また有意な生物活性の存在が期待される化合物群であるが、群全般にわたり天然からの単離量が微量なため詳細な活性評価が行われておらず、合成による化合物の量的供給が望まれている。このような背景から筆者は、群の中でも骨格中にベンゼン環を有する点で特徴的な daphenylline (**8**) を選び、これを類縁体合成も視野に入れた方法で全合成することを目指し研究に着手した。

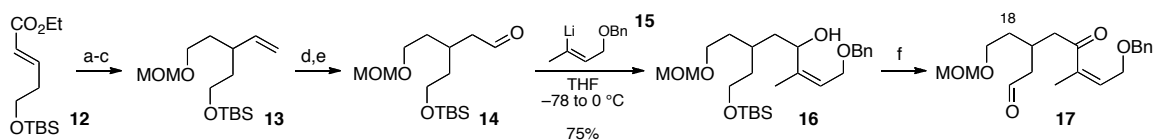
【逆合成解析】 Daphenylline (8) の逆合成解析を Scheme 2 に示す。まず F 環を電子環状反応により構築することとして 9 に逆合成した。続いて DE 環は、ケトン足掛かりとした炭素鎖の伸長を経由して構築していくものとして 10 を鍵中間体に設定した。10 の AC 環はアゾメチンイリドを用いた 1,3 双極子環化付加反応¹²により構築することとし、アルデヒド 11 をその基質として設定した。以上の逆合成解析に基づき、筆者はまずアゾメチンイリドを用いた環化付加反応について、モデル基質を用いた検討を行うこととした。

Scheme 2



【結果・考察】 筆者は 18 位炭素にメチル基を有さないアルデヒド 17 を、環化付加反応におけるモデル基質として用いることとした (Scheme 3)。文献既知の不飽和エステル 12 に対し、対応する Lipshutz 試薬を作用させることでビニル基を導入後、エステルの還元と生じた水酸基の保護を経て 13 とした。続いて 13 のビニル基をヒドロホウ素化した後、生じた水酸基を酸化して 14 とした。14 に対しアルケニルリチウム 15 を作用させ 16 とした後、IBX を作用させると、TBS 基の除去と 2 つの水酸基の酸化が一挙に起こりアルデヒド 17 を得ることができた。

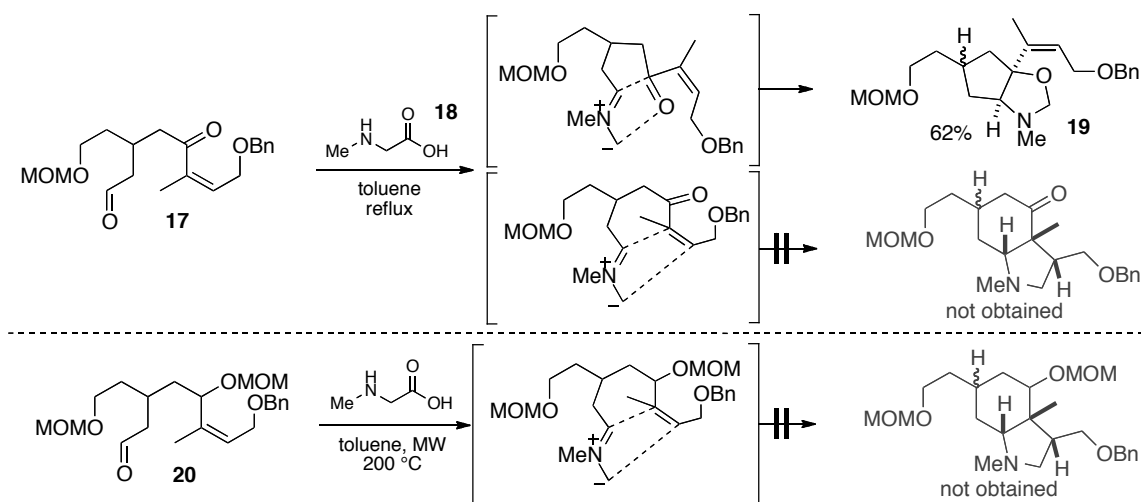
Scheme 3



Reagents and conditions: (a) $(\text{vinyl})_2\text{CuLi}\cdot\text{LiCN}$ (2 eq), ether, -78 to 0 °C, 86%; (b) LAH, ether, 0 °C to rt; (c) MOMCl, TBAI, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , reflux; (d) $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$, THF, 0 °C to rt; aq. NaOH, aq. H_2O_2 , 0 °C; (e) IBX, DMSO, 50 °C, 68% (4 steps); (f) IBX, DMSO, 70 °C, 62%.

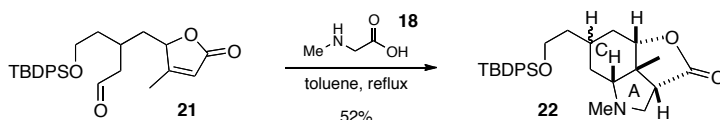
17 を用いて環化付加反応の検討を行った (Scheme 4)。17 に対しサルコシン (18) を作用させトルエン中加熱還流させたところ、生じたアゾメチンイリドは目的部位である炭素-炭素 2 重結合とではなくカルボニル基と反応し、オキサゾリジン 19 が得られた。そこで炭素-炭素 2 重結合に共役するカルボニル基を持たない 20 を同様の条件に付したが、この場合にも目的の環化付加反応は進行せず原料が損壊するのみであった。これは、反応部位である 3 置換炭素-炭素 2 重結合の立体的嵩高さによるためであると考えている。

Scheme 4



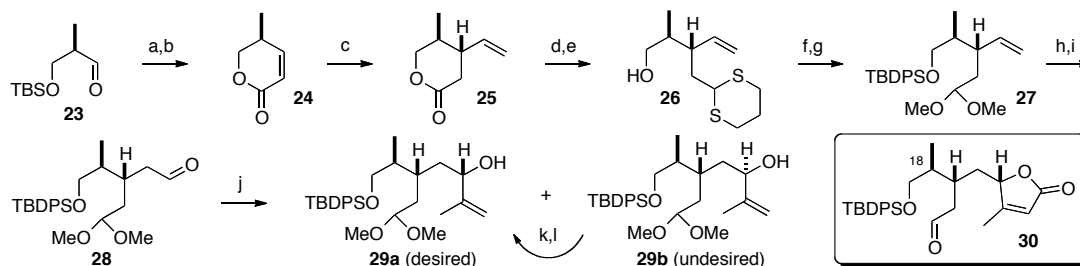
そこで筆者は、環化付加反応時の立体反発の低減と、炭素-炭素 2 重結合の反応性向上を期待して、ブテノリド **21** を環化付加反応の基質として用いることを考えた (Scheme 5)。実際にブテノリド **21** に対しサルコシン (**18**) を作用させトルエン中加熱還流させたところ、この場合には望みの環化付加反応が進行し、AC 環を構築することができた。

Scheme 5



そこで天然物合成に必要な基質である、18 位炭素にメチル基を有するブテノリド **30** を次に合成することとした (Scheme 6)。文献既知のアルデヒド **23** に対し、安藤試薬を作用させて Z 型不飽和エステルとした後、TFA で処理することによりラクトン化を行い **24** とした。次に対応するクプラートを作用させ、**25** を単一の異性体として得た後、水素化ジイソブチルアルミニウムによる還元と、生じたラクトールのチオアセタールへの変換を経て **26** とした。その後 4 段階を経て得たアルデヒド **28** に対して、イソプロペニルマグネシウムブロミドを塩化ランタン存在下作用させたところ、**29** を 1:1.9 のジアステレオマー混合物として得ることができた。**29a**、**29b** はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離可能であった。なお **29b** は、酸化と引き続く水素化ジイソブチルアルミニウムによる還元により、7:1 のジアステレオ選択性で **29a** へと変換できた。

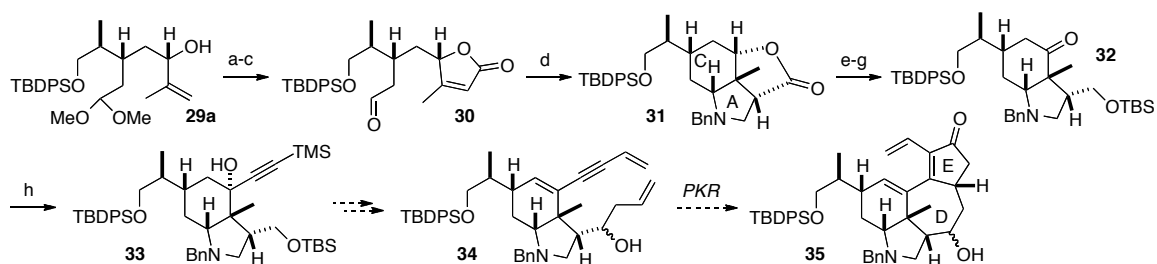
Scheme 6



Reagents and conditions: (a) (*o*-tolO)₂POCH₂CO₂Et, NaH, THF, -78 °C, 85%; (b) TFA, CH₂Cl₂, reflux, 84%; (c) (vinyl)₂CuMgBr·SMe₂ (2 eq), THF, -78 °C, 63%; (d) DIBAL, CH₂Cl₂, -78 °C; (e) HS(CH₂)₃SH, BF₃·OEt₂, CH₂Cl₂, 0 °C to rt, 90% (2 steps); (f) TBDPSCI, imidazole, DMAP, DMF, rt, quant.; (g) Dess-Martin Periodinane, MeOH/CH₃CN, 50 °C, 86%; (h) BH₃·THF, THF, 0 °C to rt; aq. NaOH, aq. H₂O₂, 0 °C, 88%; (i) IBX, DMSO, 70 °C, 80%; (j) isopropenylmagnesium bromide, LaCl₃·2LiCl, THF, -78 °C, 52%, dr = 1:1.9 (**29a** : **29b**); (k) IBX, DMSO, 70 °C, 84%; (l) DIBAL, CH₂Cl₂, -78 °C, 93%, dr = 7:1 (**29a** : **29b**).

29a の水酸基をアクリル酸と縮合させエステルとした後、希釈条件下第二世代 Grubbs 触媒を作用させると、閉環メタセシス反応が進行し、ブテノリドを構築することができた (Scheme 7)。続いて加水分解により得たアルデヒド **30** に対し、希釈条件下 *N*-ベンジルグリシンを作用させトルエン中加熱還流させたところ、この場合にも望みの環化付加反応が進行して AC 環を構築することができた。得られた **31** は、ラクトンの還元と生じた第 1 級水酸基の保護、第 2 級水酸基の酸化を経てケトン **32** へと変換した。続いて **32** に対対応するリチウムアセチリドを作用させると、高収率にて求核付加反応が進行し **33** を得ることができた。今後は適切な炭素鎖の伸長を経て **34** とした後、Pauson-Khand 反応を行うことにより、DE 環を構築することを考えている。

Scheme 7



Reagents and conditions: (a) acrylic acid, 2-chloro-1-methylpyridinium iodide, Et₃N, CH₂Cl₂, reflux, 88%; (b) Grubbs II (10 mol%), toluene (0.005 M), 90 °C, 78%; (c) TsOH·H₂O (10 mol%), acetone/H₂O, 50 °C, 98%; (d) *N*-benzylglycine, toluene (0.005 M), reflux, 75%; (e) LAH, THF, 0 °C to rt; (f) TBSCl, imidazole, DMAP, DMF, rt, 87% (2 steps); (g) Dess-Martin Periodinane, CH₂Cl₂, rt, 74%; (h) TMS-acetylene, *n*-BuLi, LaCl₃·2LiCl, THF, -78 °C, 84%.

【参考文献】(1) Daly, J. W.; Karle, I.; Myers, C. W.; Tokuyama, T.; Witkop, B. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **1971**, *68*, 1870. (2) Carey, S. C.; Aratani, M.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5887. (3) Stork, G.; Zhao, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5875. (4) Williams, G. M.; Roughley, S. D.; Davies, J. E.; Holmes, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4900. (5) Stockman, R. A.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12656. (6) Grubbs, R. H.; Kim, S.; Bowden, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10801. (7) Adachi, Y.; Kamei, N.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4446. (8) Kubota, T.; Kobayashi, J. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 936. (9) Hao, X. J.; Zhang, Q.; Di, Y. T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2357. (10) Bonjoch, J.; Sole, D.; Urbaneja, X. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5461. (11) Dixon, D. J.; Darses, B.; Michaelides, I. N. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1684. (12) Hufton, R.; Coldham, I. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2765.