

# 論文の内容の要旨

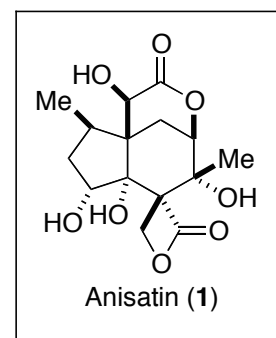
## 論文題目 Anisatin 及び Yuzurimine の全合成研究

氏名 小椋 章弘

### 第1部 アニサチンの合成研究

#### 【背景・目的】

アニサチン(Anisatin, **1**)は、Lane らによりシキミの種子より有毒成分として単離された化合物である<sup>1</sup>。GABA<sub>A</sub>受容体に対して強力な非競合的阻害薬として働くことで痙攣を誘発し、非常に強い毒性を示す<sup>2</sup>。平田らにより構造決定がなされ、2つの第四級炭素を含む8つの連続する不斉中心、スピロβ-ラクトンを含む複雑な縮環構造を有するセスキテルペンであることが明らかとなった<sup>3</sup>。その興味深い構造と顕著な生理活性から多くの合成研究が行われてきたものの、全合成の報告は山田らによる一例のみにとどまっていた<sup>4</sup>。

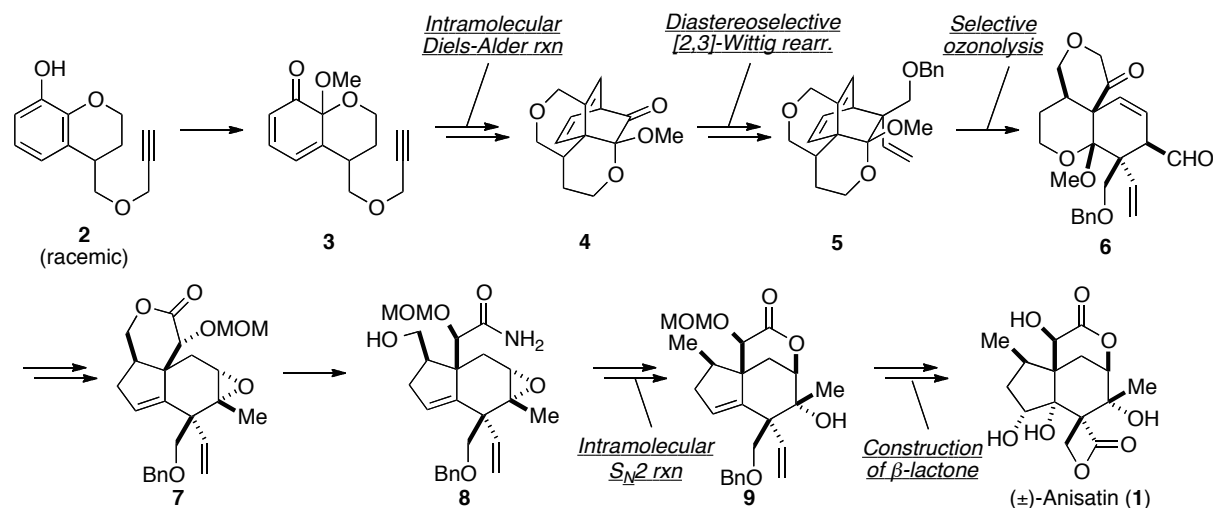


筆者の所属する研究室でも本天然物の特徴的な構造に興味を抱き、新規合成戦略に基づくアニサチンの全合成を達成すべく合成研究が行われてきた(Scheme 1)。山田博士はラセミ体として合成した**2**から分子内 Diels-Alder 反応や選択的オゾン酸化等を鍵反応として変換を進め、アニサチンの主骨格を有する**9**の合成に成功した<sup>5</sup>。筆者は本学修士課程においてこの合成研究に参画し、**9**から第三級水酸基の保護を起点として合成を進めアニサチンのラセミ体での全合成を達成した<sup>6</sup>。筆者は本学博士課程において、アニサチンの不斉全合成を達成することを目的に合成研究に着手した。

## 【合成計画】

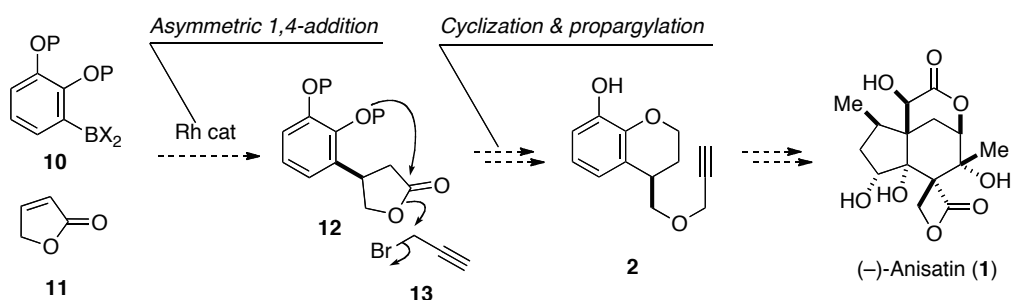
Scheme 1 から分かる通り、本合成経路では **2** の有する 1 つの不斉中心を足がかりとして他の 7 つの不斉中心の立体化学が誘導されている。従って **2** を光学活性体として合成することが出来ればアニサチンの不斉全合成が可能となると考えられる。

Scheme 1



そこで筆者は Scheme 2 に示す合成計画を立案した。カテコール由来のアリールボロン酸 **10** を不飽和ラクトン **11** に不斉 1,4 付加<sup>7</sup>することで、β位に不斉点を持つラクトンを経験体として合成できるものと考えられる。さらにカテコールの酸素原子の一方をラクトンのカルボニル炭素に環化させ、遊離した水酸基をプロパルギル化することで、合成中間体のフェノール **2** を不斉合成できるものと考えた。

Scheme 2

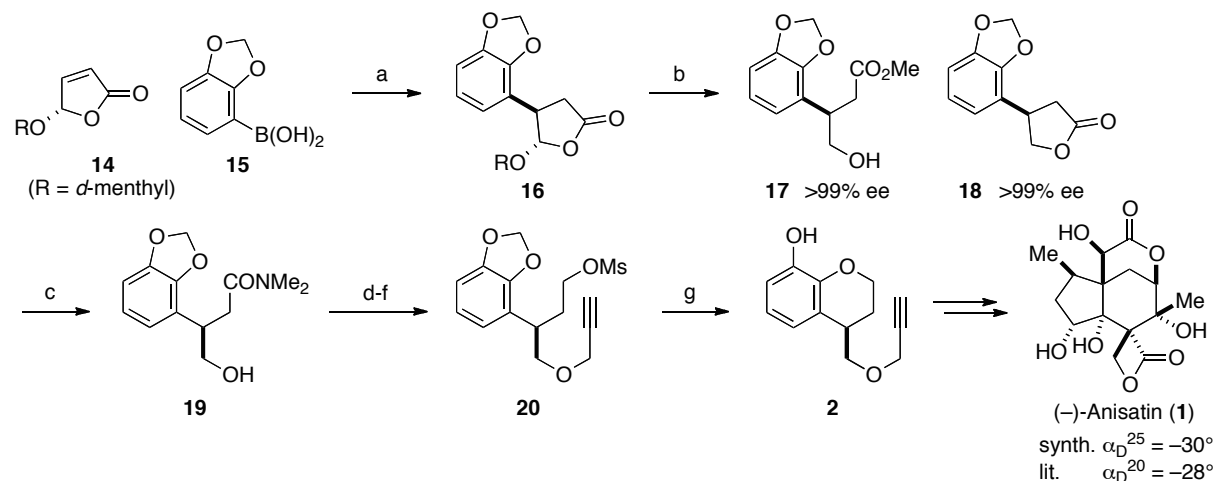


## 【結果・考察】

オルト位に側鎖を持つアリールホウ素試薬を用いた 1,4 付加反応は例が少なく<sup>8</sup>、立体障害に起因する反応性の低さが問題となった (Scheme 3)。検討の結果、ロジウム触媒存在下、側鎖にメンチル基を有するブテノリド **14**<sup>9</sup> に対してアリールボロン酸 **15**<sup>10</sup> を作用させることで、望みの 1,4 付加反応が円滑に進行し **16** を単一のジアステレオマーとして与えることを見出した。水酸化ホウ素ナトリウム存在下、**16** を水酸化カリウムで処理したところ、ラクトンの加メタノール分解とアルデヒドの生成、及び還元が一挙に進行した **17** と、さらに水酸基がエステル部位に環化した **18** が得られた。これらの光学過剰率はいずれも 99% 以上であった。**17** と **18** は、分離することなくジメチルアミンを作用させることでアミド **19** へと収束させた。続いて水酸基のプロパルギル化、アミドのアルコールへの還元、及び生じた水酸基のメシル化によって **20**

を得た。**20** から **2** への変換はワンポット反応によって行うことができた。すなわち四酢酸鉛によってメチレンジオキシ部位を選択的に酸化した後<sup>11</sup>、溶媒をメタノールに交換し塩基を加えることでカテコールの遊離と分子内  $S_N2$  反応を一挙に行い、**2** を高収率にて得ることができた。得られた光学活性体の **2** を Scheme 1 に示した合成経路に基づき変換することで、アニサチン(**1**)の不斉合成を達成することができた<sup>12</sup>。

Scheme 3

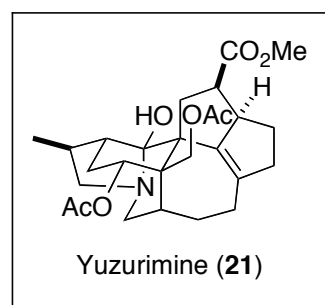


Reagents and conditions: (a)  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ , NaOH, THF-H<sub>2</sub>O, rt, 69%; (b) NaBH<sub>4</sub>, KOH, MeOH, 0 °C; (c) Me<sub>2</sub>NH, Et<sub>2</sub>O, 40 °C (pressure bomb), 89% (2 steps); (d) propargyl bromide, NaH, TBAI, THF-DMF, 50 °C, 88%; (e) NH<sub>3</sub>·BH<sub>3</sub>, *n*-BuLi, THF, 0 °C, 80%; (f) MsCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 89%; (g) Pb(OAc)<sub>4</sub>, benzene, reflux; evaporation; K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, rt, 80%.

## 第2部 ユズリミンの合成研究

### 【背景・目的】

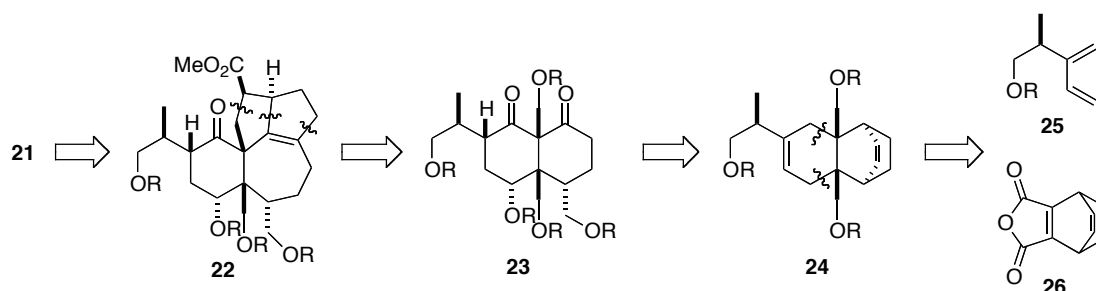
ユズリミン(yuzurimine, **21**)は平田らによりユズリハの幹及び葉から単離、構造決定されたダフニフィラムアルカロイドである<sup>13</sup>。その生物活性についての研究は近年に至るまでほとんど行われておらず<sup>14</sup>、未知の生物活性を有していることが期待されている。構造上の特徴として、高度に縮環した六環性骨格上に、2つの連続する第四級炭素を含む9つの不斉中心やヘミアミナール部位を有しており、合成化学的に極めて挑戦的な化合物である。筆者は本天然物の特異な構造に興味を抱き、合成研究に着手した。



### 【逆合成解析】

逆合成解析を Scheme 4 に示す。ユズリミンの窒素原子は合成の終盤で導入することとして **22** へと逆合成した。**22** の右側の三環性ユニットは、エステル  $\alpha$  位でのアルキル化とシクロヘキサノンからの環拡大等によって構築できるものと考え、**23** を鍵中間体として設定した。**23** はジエン **25** とマレイン酸無水物誘導体 **26**<sup>15</sup> の Diels-Alder 反応によって得られる、対称性の高い化合物 **24** から導けるものと考えた。

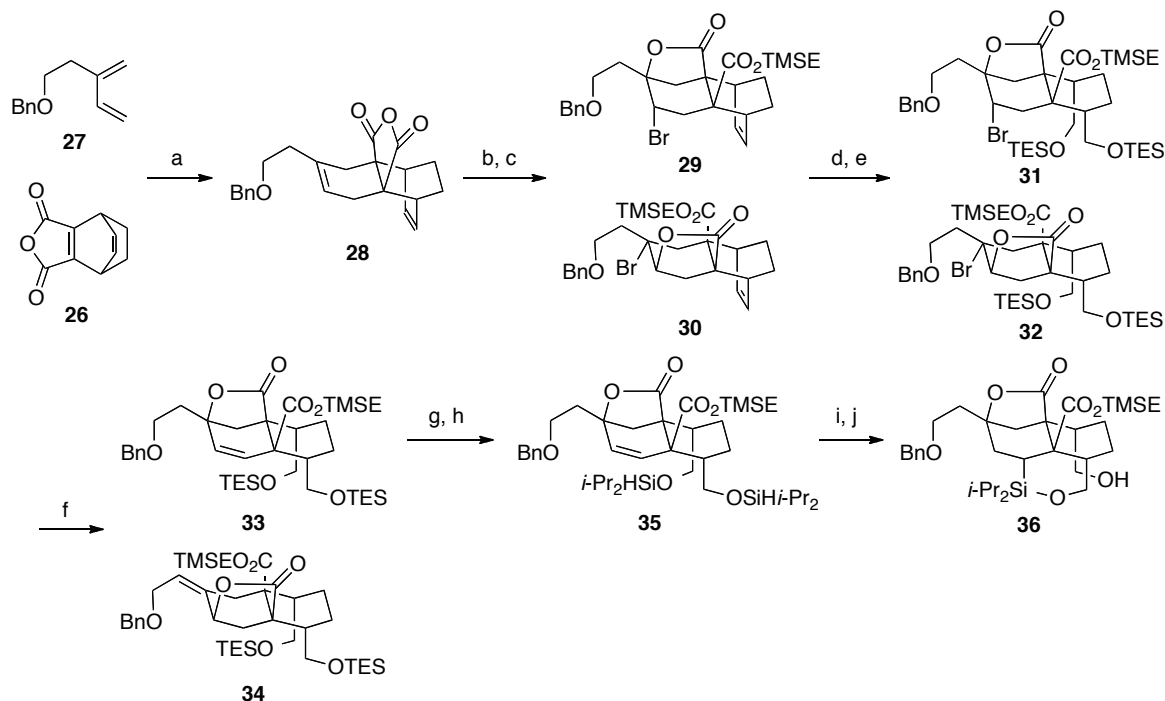
Scheme 4



## 【結果・考察】

モデル基質としてメチル基を有さないジエン **27**<sup>16</sup> について検討を行った。ラジカル捕捉剤存在下 **26** を混合し加熱したところ、Diels-Alder 反応が進行し目的の付加体 **28** を単一のジアステレオマーとして与えた<sup>15</sup>(Scheme 5)。酸無水物部位を塩基性条件でジカルボキシレートとした後プロラクトン化を行うことで、構造異性体の混合物ではあるがラクトンを得ることができた。反応に関与しなかったカルボキシ基に光延反応で保護基を導入し **29** と **30** とした。続いて二重結合をオゾンを用いて酸化開裂した後還元を行い、生じた二つの水酸基を保護し **31** と **32** へと導いた。これらに DBU を作用させることで脱臭化水素を進行させ、**33** と **34** を得た。**33** の水酸基の保護基をジイソプロピルシリル基に交換し **35** とした後 Karstedt 触媒<sup>17</sup> を作用させたところ、一方のシリル基からの分子内ヒドロシリル化<sup>18</sup> が進行し、二重結合に立体選択的に水酸基前駆体のケイ素原子を導入することに成功した。続いて反応に関与しなかったシリル基は除去することで **36** へと導いた。

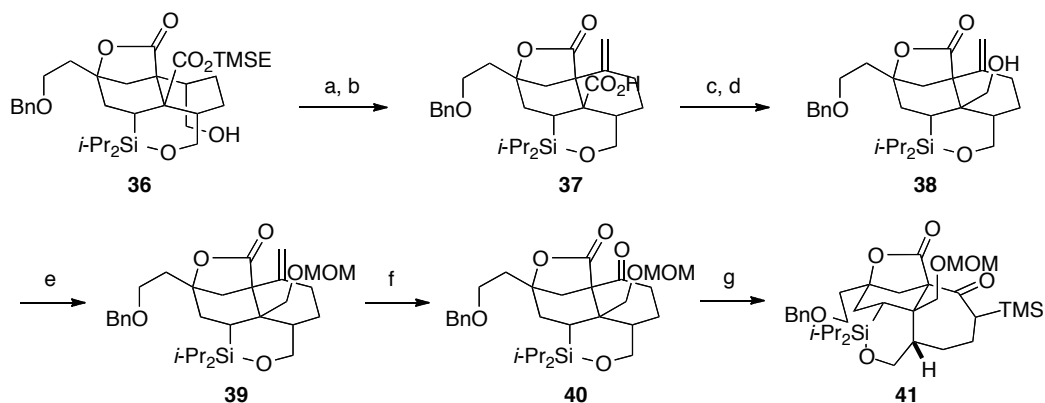
Scheme 5



Reagents and conditions: (a) BHT,  $\text{CHCl}_3$ , reflux, 62%; (b)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , MeOH-THF, 75 °C;  $\text{Br}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , buffer, 0 °C; (c)  $\text{TMS}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ ,  $\text{Ph}_3\text{P}$ , DEAD, toluene, 0 °C, 94% (mixture, **29** : **30** = 2 : 1); (d)  $\text{O}_3$ , MeOH- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -78 °C;  $\text{NaBH}_4$ , -78 to -20 °C, 51% (mixture); (e)  $\text{TESCl}$ , imidazole, THF-DMF, 0 °C, 99% (mixture); (f) DBU, toluene, 110 °C, **33**: 47%, **34**: 22%; (g) AcOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , THF, rt, 94%; (h)  $i\text{-Pr}_2\text{SiHCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C, quant.; (i) Karstedt's catalyst, toluene, 70 °C; (j) TBAF, AcOH, THF, rt, 67% (2 steps).

36 の水酸基をメシル化した後テトラブチルアンモニウムフルオリドを作用させたところ、カルボン酸の脱保護と同時にメシル酸が脱離することで 37 が得られた(Scheme 6)。37 を酸クロリドを経由する還元によって第一級アルコール 38 へと変換した後、メトキシメチル基で保護を行って 39 へと導いた。39 のエキソメチレンをオゾン酸化反応によって開裂しケトン 40 を得た。ルイス酸として三フッ化ホウ素を用い、トリメチルシリルジアゾメタンを作用させたところ、環拡大反応が進行した 41 を低収率ながら得ることに成功した。これにより、ユズリミンの合成において鍵となる多置換シクロヘキサン環と特徴的なシクロヘプタン環を、立体化学を制御して合成することに成功した。

Scheme 6



Reagents and conditions: (a) MsCl, TMEDA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, quant.; (b) TBAF, THF, 40 °C; (c) (COCl)<sub>2</sub>, DMF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C; (d) NaBH<sub>4</sub>, MeOH-THF, 0 °C to rt, 81% (3 steps); (e) MOMCl, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, TBAI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 to 40 °C, 89%; (f) O<sub>3</sub>, MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C; Me<sub>2</sub>S, -78 °C to rt, 77%; (g) TMSCHN<sub>2</sub>, BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 23%.

#### 【参考文献】

- 1) Lane, J. F.; Koch, W. T.; Leeds, N. S.; Gorin, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3211.
- 2) Kudo, Y.; Oka, J.; Yamada, K. *Neurosci. Lett.* **1981**, *25*, 83.
- 3) Yamada, K.; Takada, S.; Nakamura, S.; Hirata, Y. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 199.
- 4) Niwa, H.; Nisiwaki, M.; Tsukuda, I.; Ishigaki, T.; Ito, S.; Wakamatsu, K.; Mori, T.; Ikagawa, M.; Yamada, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9001.
- 5) 山田耕平 東京大学大学院薬学系研究科博士論文 2009.
- 6) 小椋章弘 東京大学大学院薬学系研究科修士論文 2010.
- 7) (a) Fagnou, K.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 169; (b) Hayashi, T.; Yamasaki, K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2829.
- 8) Navarro, C.; Moreno, A.; Csáky, A. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 466.
- 9) Moradei, O. M.; Paquette, L. A. *Org. Synth.* **2003**, *80*, 66.
- 10) Vidal Juan, B.; Caturla Javaloyes, J. F.; Lumeras Amador, W.; Vidal Gispert, L. WO2007/096072, 2007.
- 11) Ikeya, Y.; Taguchi, H.; Yoshioka, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 2893.
- 12) Ogura, A.; Yamada, K.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1632.
- 13) (a) Sakabe, N.; Irikawa, H.; Sakurai, H.; Hirata, Y. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 963; (b) Sakurai, H.; Sakabe, N.; Hirata, Y. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 6309.
- 14) Cao, M.; Zhang, Y.; He, H.; Li, S.; Huang, S.; Chen, D.; Tang, G.; Li, S.; Di, Y.; Hao, X. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 1076.
- 15) Williams, R. V.; Todime, M. M. R.; Enemark, P.; van der Helm, D.; Rizvi, S. K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6740.
- 16) Smulik, J. A.; Diver, S. T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2271.
- 17) Karstedt, B. D. US3715334, 1973.
- 18) Tamao, K.; Nakajima, T.; Sumiya, R.; Arai, H.; Higuchi, N.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6090.