

## 主論文の要旨

論文題目 Lepistine および Yuzurimine 類の合成研究

氏名 北林 祐介

## 論文内容の要旨

これまで単離された天然物は数多くあり、それらの合成研究もまた盛んに行われている。昔から天然物は薬として扱われており、その合成研究で得られてくる化合物は天然物様の構造や官能基を含むことから、医薬品の有用なシードとしての可能性を秘めている。そこで私は全合成が達成されていない **lepistine (9)** と **yuzurimine (10)** を標的化合物として設定し、効率的な合成経路の確立を目的とし、研究を行った。

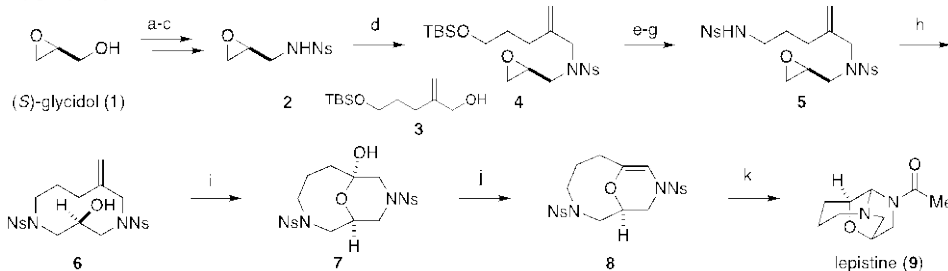
## 【Lepistine の合成研究】

**Lepistine(9)** は 1975 年に、ニュージーランドに生育するキノコ (*Clitocybe fasciculata*) から単離・構造決定されたアルカロイドである。本天然物の三環性骨格は、その内部に三つのヘテロ原子を含んでおり、そのうち二つの窒素原子はアミナル構造を形成している。この特異な三環性骨格を持つアルカロイドは **9** の他には知られておらず、2014 年の我々の報告まで、合成研究は報告されていなかった。以下に確立した合成経路について示す。

## (S)-glycidol

(**1**) を原料として用いて、三段階の変換にてグリシジル Ns アミド **2** へと誘導した (Scheme 1)。続いて、合

## Scheme 1



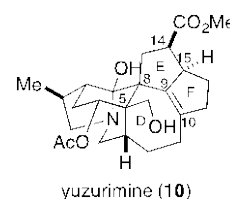
Reagents and conditions: (a)  $\text{NsCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 75%; (b)  $\text{NsNHAlloc}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF, rt, 55%; (c)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{Ph}_3\text{SiH}$ , AcOH, rt, 74%; (d) **4**, DEAD,  $\text{PPh}_3$ , THF, rt, 86%; (e) TBAF, THF, rt, 89%; (f)  $\text{NsNHAlloc}$ , DMEAD,  $\text{PPh}_3$ , THF, rt, 67%; (g)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{Ph}_3\text{SiH}$ , AcOH, rt, 97%; (h)  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , MeCN,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $80^\circ\text{C}$ , 70%; (i)  $\text{O}_3$ , MeOH,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ;  $\text{Me}_2\text{S}$ ,  $-78^\circ\text{C}$  to rt, 88%; (j) CSA, *m*-xylene, reflux, 83%; (k)  $\text{PhSH}$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , MeCN, rt;  $\text{Ac}_2\text{O}$ , 71%.

調製したアリルアルコール **3** を光延反応により連結し、鎖状化合物 **4** とした。そして、二つ目の窒素原子の導入を、再び光延反応を用いて行った後に、Alloc 基を除去する

ことで、エポキシドを有する Ns アミド **5** を合成した。得られた **5** を、塩基存在下、含水アセトニトリル中で加熱したところ、分子内でエポキシドの開環反応が進行し、含窒素 10 員環化合物 **6** を得ることに成功した。続いて、二重結合の酸化的開裂を行い、ヘミアセタール **7** とした後に、位置選択的な脱水反応を行うことで、**8** を高収率にて合成した。そして、Ns 基を除去することで天然物に特徴的なアミナル構造を構築し、最後にアセチル化を行うことで lepidine (**9**) の初の全合成を達成した。

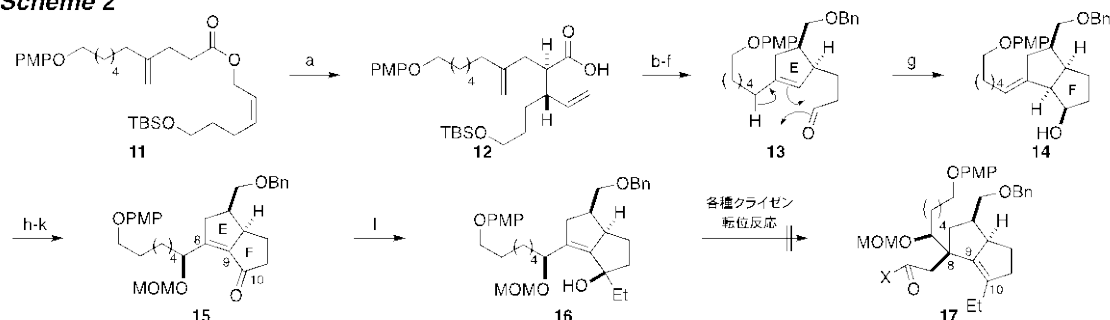
### 【yuzurimine の合成研究】

Yuzurimine (**10**) は 1966 年に、東アジアに広く自生するユズリハ (*Daphniphyllum macropodum*) から単離、構造決定がなされた *Daphniphyllum* アルカロイドである。Yuzurimine 類の主な構造上の特徴は、ピロリジン環上に存在するヘミアミナル、14 位 15 位連続不斉中心、9 位 10 位四置換二重結合、そして、5 位 8 位連続第四級炭素が挙げられる。これまで、報告された合成研究は 4 例あるが、yuzurimine 類の全合成は達成されておらず、部分構造の構築が知られているのみである。今回、yuzurimine の合成研究を行い、天然物が有する DEF 環の構築を達成した。以下に概略を示す。



数工程にて調製したエステル **11** に対して Ireland–Claisen 転位反応を行うことでカルボン酸 **12** を高立体選択的に合成した (Scheme 2)。続いて、**12** の二つの二重結合を利用して、閉環メタセシス反応による E 環の構築を行った。その後、酸化段階の調整を経て得たアルデヒド **13** に対して Carbonyl–Ene 反応による F 環の構築を試みた。ルイス酸を詳細に検討した結果、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  を用いた時に最も収率良く **14** が得られることを見出した。そして、二環性化合物 **14** に対する面選択的なエポキシ化と第二級水酸基の酸化、塩基を用いたエポキシドの開環を行い、不飽和ケトン **15** へと導いた。これにより、残り 4 つの環導入の足がかりとなる官能基を有する二環性化合物の立体選択的な合成を達成した。合成したビシクロ化合物 **15** を用いて、9, 10 位四置換二重結合の構築と 8 位第四級炭素の構築を一挙に行うことを計画した。8, 9 位四置換二重結合を持つ不飽和ケトン **15** に対して触媒量の塩化亜鉛存在下、アルキル鎖を導入し、合成した第三級アルコール **16** を用いて、種々 Claisen 転位反応を検討した。しかしながら、転位反応は進行せず、望みとする化合物 **17** の合成は困難であった。

### Scheme 2

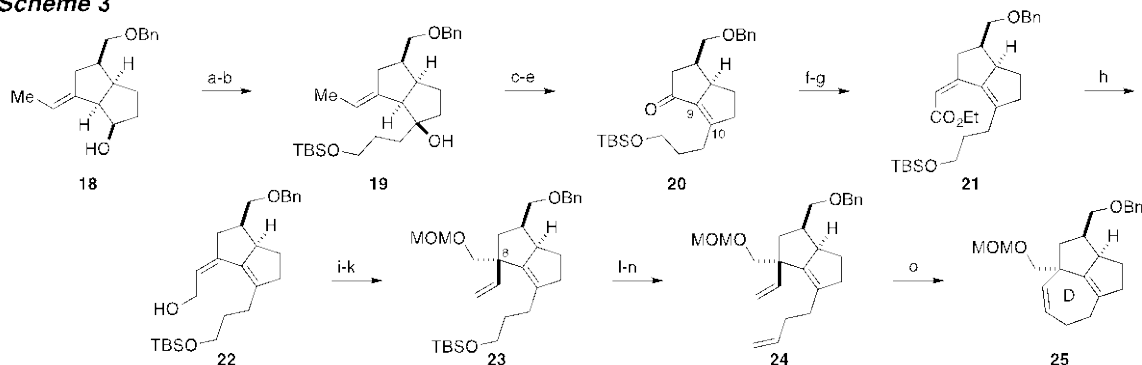


Reagents and conditions: (a) LHMDS, TMSCl, 67% (dr = 10:1); (b)  $\text{Boc}_2\text{O}$ , pyridine,  $\text{NaBH}_4$ , 87%; (c)  $\text{BnBr}$ ,  $\text{NaH}$ , 79%; (d) Hoveyda Grubbs 2nd, 81%; (e) TBAF; (f) DMP, 76% (2 steps); (g)  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , 69%; (h)  $\text{VO}(\text{acac})_2$ , TBHP, 93%; (i) TPAP, NMO, 89%; (j)  $\text{NaOH}$ ; (k) MOMCl, *i*-PrNEt<sub>2</sub>, TBAI, 71% (2 steps); (l)  $\text{EtMgCl}$ ,  $\text{ZnCl}_2$ , quant.

そこで、9位10位四置換二重結合の導入と8位第四級炭素の構築を順次行うこととした (Scheme 3)。Carbonyl-Ene 反応を行うことにより得られる化合物 **18** の第二級水酸基を TPAP 酸化し、生じるケトンに対して D 環構築に必要なアルキル鎖の導入を有機セリウム試薬存在下、Grignard 試薬を用いて行うことで **19** を合成した。続いて、三置換二重結合の酸化的開裂反応、第三級アルコール **19** のシリルエーテル化を経た E1cB 脱離反応を行うことで 9, 10 位四置換二重結合を有する **20** を合成した。続いて、8位第四級炭素の構築を行うべく、**20** のケトン部位を足がかりとした増炭反応を行った。しかし、Horner-Wadsworth-Emmons 反応や Peterson オレフィン化反応は進行しなかった。そこで、立体障害の小さいエトキシアセチレンの付加と、続く Meyer-Schuster 転位反応により、不飽和エステル **21** を得た。次に、エステル **21** に対して DIBAL を用い還元し、アリルアルコール **22** とした後に様々な転位反応の検討を行った。検討の結果、2,3-Wittig 転位反応が良好な結果を与えることを見出した。すなわち、**22** をスタニルメチル化し、MeLi を作用させることで、8位第四級炭素を高立体選択的に構築することに成功した。そして、2,3-Wittig 転位反応によって生じた第一級水酸基を MOM 基にて保護し、**23** とした。続いて、D 環の構築を行った。**23** の TBS 基の除去、遊離した第一級水酸基をアルデヒドへと酸化の後に、Wittig 反応を行うことで、末端二重結合を有する **24** とした。そして、閉環メタセシス反応を行うことで、二つの末端二重結合部位を繋げることに成功し、D 環の構築を達成した。

本合成研究において、yuzurimine 類に特徴的な 14 位 15 位連続不斉中心、8 位第四級炭素、そして 9 位 10 位四置換二重結合を構築しつつ、yuzurimine の DEF 環を有する化合物 **25** の合成に成功した。さらに化合物 **25** は今後の官能基変換を可能とする二置換二重結合を D 環上に有しており、**10** の全合成を達成する上で重要な知見になりうると考えられる。

**Scheme 3**



Reagents and conditions: (a) TPAP, NMO, MS4A, 84%; (b) TBSO-MgBr, CeCl<sub>3</sub>, 81%; (c) O<sub>3</sub>, Ph<sub>3</sub>P, 91%; (d) TMSCl, imidazole, 92%; (e) KO<sup>t</sup>Bu, 78%; (f) EtC≡MgBr, 80%; (g) Sc(OTf)<sub>3</sub>, 94%; (h) DIBAL, 78%; (i) *n*-Bu<sub>3</sub>SnCH<sub>2</sub>I, KH; (j) MeLi; (k) MOMCl, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, 64% (3 steps); (l) TBAF; (m) DMP, NaHCO<sub>3</sub>; (n) Ph<sub>3</sub>PCH<sub>2</sub>Br, *n*-BuLi, 56% (3 steps); (o) Grubbs 2nd, 99%.