

報告番号

※ 第 号

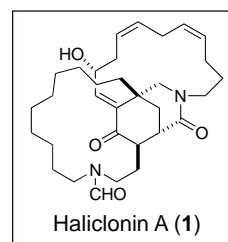
主論文の要旨

論文題目 Haliclونin A の合成研究

氏名 折原 賢祐

論文内容の要旨

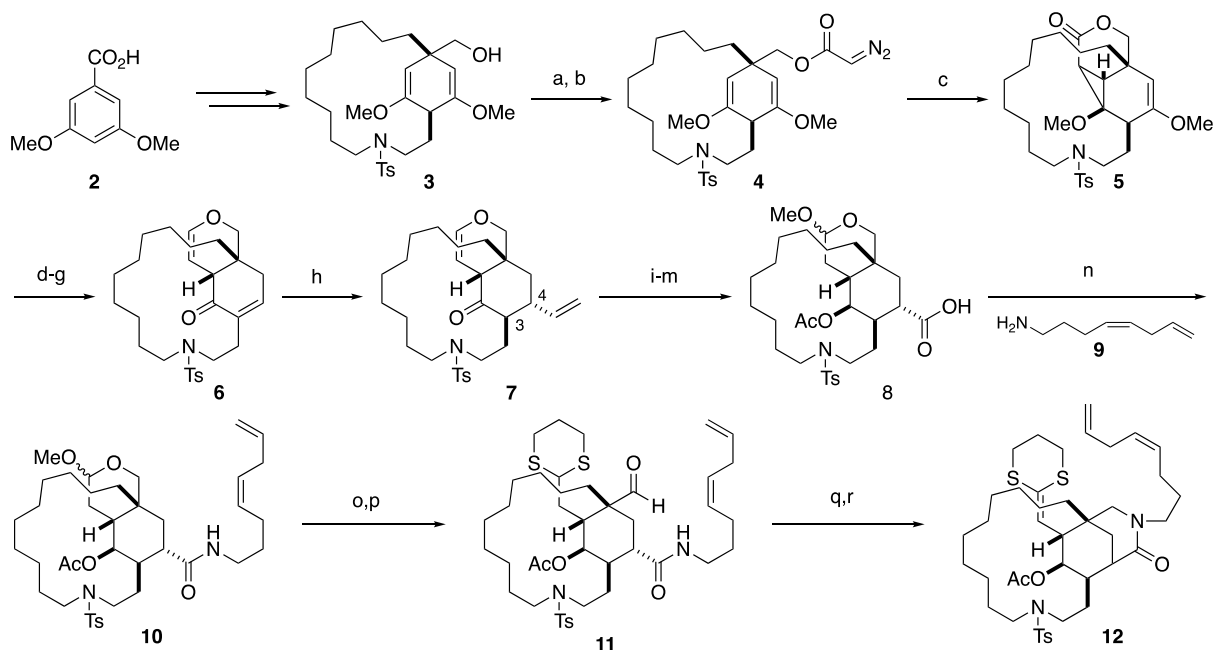
ハリクロニン A (**1**) は 2009 年に韓国近海に棲息する海綿から単離、構造決定された海洋性アルカロイドである¹⁾。本化合物は 3-アザビシクロ [3.3.1] ノナン骨格に対し二つの大員環が縮環した他に例を見ない複雑な骨格を有している。また生物活性として K562 白血病細胞に対する細胞毒性および多様な細菌に対する抗菌活性を有することが知られており有機合成化学、生物学の両面において非常に興味深い。そのため、これまでに活発な合成研究がなされており、Huang らによって **1** の初の全合成が報告された²⁾。今回我々は本天然物のさらなる効率的、かつユニークな合成経路の確立を目指し研究に着手した。以下にこれまで行ってきた 2 つの合成研究について述べる。



1) 大員環の立体的特性を利用した合成研究 (Scheme 1)

筆者はまず所属研究室にて確立された手法にて 3,5-ジメトキシ安息香酸 (**2**) よりアルコール **3** を合成した³⁾。 **3** よりジアゾ酢酸エステル **4** とした後、分子内シクロプロパン化反応により対称な分子の非対称化と 15 員環構築の足がかりとなる炭素鎖の導入を行った。数工程の変換によりエノン **6** へと導いた後、大員環の立体的特性を利用したビニル基の共役付加を行うことで C3、C4 位の 2 つの不斉炭素の立体選択的な構築に成功した。次にラクタム構築へ向けた変換を行った。 **7** より数工程の変換によりカルボン酸 **8** を調製した後、アミン **9** との縮合反応を行うことでアミドとした。一方環状アセタール部位は 1,3-プロパンジチオールを用いることで開裂させ、それにより遊離したアルコールを酸化することでアルデヒド **11** へと導いた。 **11** を弱酸性条件に付すことでアミド窒素原子からのアルデヒドへの付加が進行しヘミアミナルとした。さらに強酸性条件に付したところ系中で生じるアシルイミニウムカチオンに対する 1,5-ヒドリド転位が進行し、ケテンジチオアセタール **12** が得られた。

Scheme 1

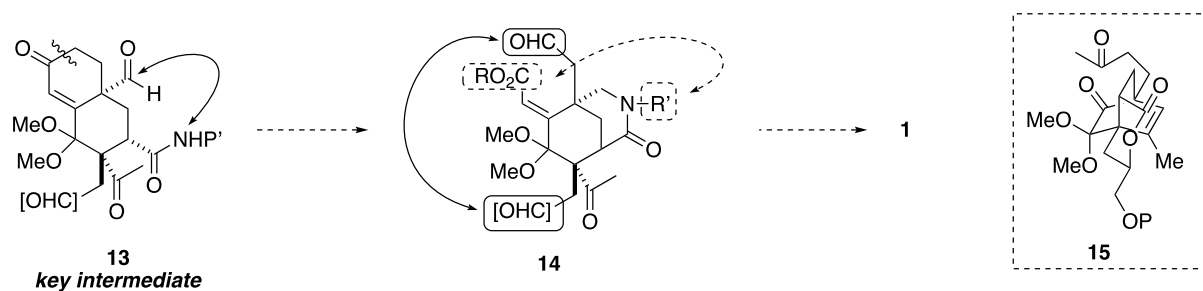


Reagents and conditions: (a) bromoacetyl bromide, pyridine, THF, 0 °C, 97%; (b) TsNHNHTs, DBU, THF, 0 °C, 68%; (c) Cu(TBSSal)₂, toluene, reflux, 68%; (d) NaOH aq., MeOH, rt; (e) *p*TsOH·H₂O, CH₂Cl₂, rt, 60% (2 steps); (f) DIBAL, CH₂Cl₂, -78 °C; 3 M HCl aq. rt; (g) MsCl, Et₃N, DCE, 60 °C, 58%; (h) vinylmagnesium chloride, CuI, THF, rt, 73%; (i) DIBAL, CH₂Cl₂, -78 °C; (j) Ac₂O, pyridine, CH₂Cl₂, rt, 88% (2 steps); (k) *p*TsOH·H₂O, MeOH, 60 °C; (l) O₃, MeOH, -78 °C; Me₂S, rt; (m) NaClO₂, NaH₂PO₄, 2-methyl-2-butene, *t*BuOH-H₂O, rt; (n) (*Z*)-octa-4,7-dien-1-ylamine (9), HBTU, *i*Pr₂NEt, CH₂Cl₂, rt, 62% (4 steps); (o) HSCH₂CH₂CH₂SH, BF₃·OEt₂, CH₂Cl₂, rt, 48%; (p) Dess-Martin periodinane, NaHCO₃, CH₂Cl₂, rt, 67%; (q) CSA, quinoline, toluene, 60 °C; (r) TFA, DCE, 50 °C, 62% (2 steps).

2) 分子内 Diels-Alder 反応を基軸とした合成研究

1)の合成研究の一方、分子内 Diels-Alder 反応を基軸とした合成研究も行っており、その計画を Scheme 2 に示す。本合成計画は多置換の 6 員環を有する化合物 **13** を鍵中間体として合成の終盤にてラクタム及び 2 つの大員環の構築を迅速に行うことを目的としている。すなわち、**13** のアミド及びアルデヒド部位の結合によるラクタムの構築とシクロヘキサノンの酸化的開裂により **14** とする。そして **14** の実線及び破線で示した箇所を足がかりに 2 つの大員環を構築する。また鍵となる **13** は分子内 Diels-Alder 反応により合成可能なビシクロ[2.2.2]オクテン **15** の二重結合を切断することで合成する。このように分子内 Diels-Alder 反応を用いることで第 4 級炭素を含む多置換の 6 員環を容易に合成することができると考えた。

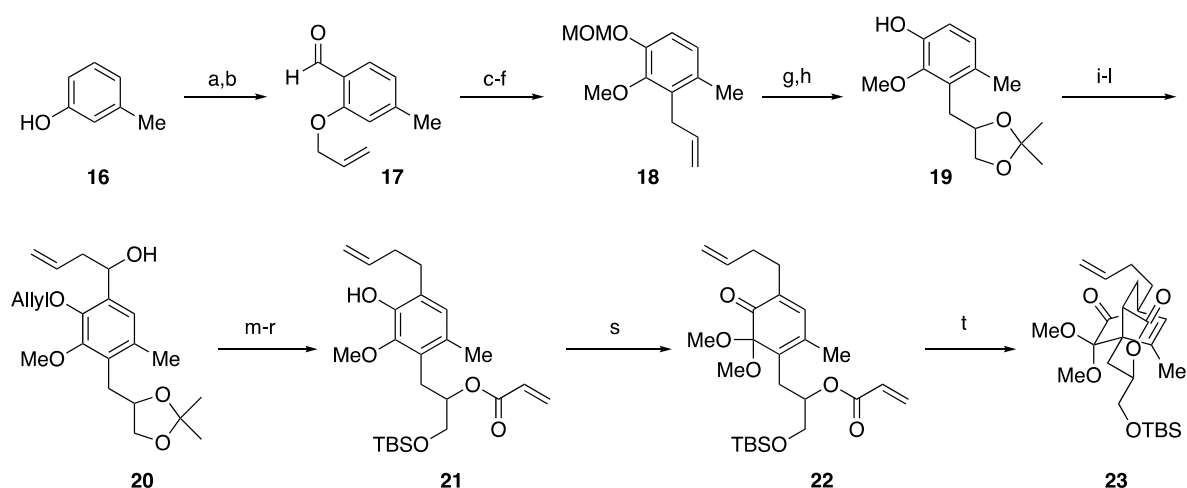
Scheme 2



これまでの結果を Scheme 3 に示す。 *m*-クレゾール (16) を出発原料としオルトホルミル化と水酸基のアリル化を行うことで 17 とする。次にホルミル基の MOM エーテルへの変換と、アリルエーテル部位のクライゼン転位とそれにより生じた水酸基のメチル化を行うことで 18 へと導いた。末端オレフィンに四酸化オスミウムを用いることで 1,2-ジオールとし、さらに酸性条件下、アセトニドへの変換と MOM 基の除去を一挙に行うことで 19 を得た。続いて 3 工程の変換によりベンジルアルコール 20 とした。ベンジル位の水酸基の除去と 1,2-ジオール部位の変換、及びフェノール性水酸基の脱保護を行うことで 21 へと変換した。

得られた 21 を $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ を用いた酸化的脱芳香環化によりオルトキノンモノケタール 22 へと導いた。22 をトルエン中、加熱したところ目的の Diels-Alder 反応は円滑に進行し環化付加成績体 23 を得ることに成功した。なお 23 は単一のジアステレオマーとして得られており、第 2 級水酸基の立体化学により環化付加の際の面選択制が制御されていることが明らかとなった。

Scheme 3



(a) MgCl_2 , Et_3N , $(\text{CH}_2\text{O})_n$, MeCN, reflux, 90%, dr = 10:1; (b) allyl bromide, K_2CO_3 , acetone, reflux, 88%; (c) H_2O_2 , H_3BO_3 , H_2SO_4 , THF- H_2O , rt; (d) MOMCl, $i\text{PrNEt}_2$, CH_2Cl_2 , rt, 70% (2 steps); (e) *o*-dichlorobenzene, reflux; (f) MeI, K_2CO_3 , acetone, reflux, 62% (2 steps); (g) OsO_4 , NMO, *t*BuOH- H_2O , rt, 87%; (h) 2,2-dimethoxypropane, *p*TsOH· H_2O , acetone, rt, quant; (i) NaBO_2 , CH_2O , H_2O , 60 °C, 93%; (j) allyl bromide, K_2CO_3 , acetone, reflux, 75%; (k) $(\text{COCl})_2$, DMSO, CH_2Cl_2 , -78 °C; Et_3N , rt; (l) allylmagnesium chloride, THF, 0 °C; (m) *p*TsOH· H_2O , THF- H_2O , rt; (n) TFA, Et_3SiH , DCE, 60 °C; (o) K_2CO_3 , MeOH, rt; (p) TBSCl, imidazole, DMF, rt, 55% (5 steps); (q) acryloyl chloride, Et_3N , CH_2Cl_2 , 0 °C; (r) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, AcOH, 80 °C, 36% (3 steps); (s) $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, MeOH, rt; (t) toluene, reflux, 56% (2 steps).

【参考文献】 1) Jang, K. H.; Kang, G. W.; Jeon, J.; Lim, C.; Lee, H.-S.; Oh, K.-B.; Shin, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1713; 2) a) Luo, S.-P.; Guo, L.-D.; Gao, L.-H.; Li, S.; Huang, P.-Q. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 87; b) Guo, L.-D.; Huang, X.-Z.; Luo, S.-P.; Cao, W.-S.; Ruan, Y.-P.; Ye, J.-L.; Huang, P.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 4064; 3) Kawagishi, F. Ph.D. Dissertation, University of Tokyo, **2014**