

主論文の要旨

論文題目 カリシフィリン A 型ダフニフィラムアルカロイドの合成研究

氏名 山田 諒介

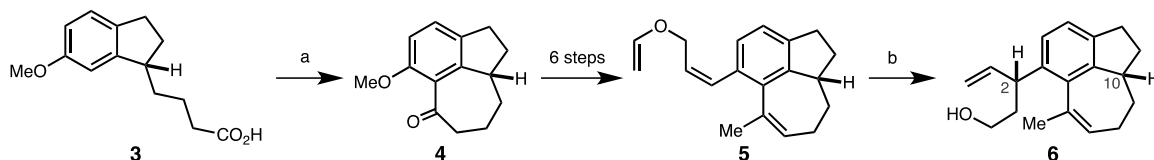
論文内容の要旨

【背景】カリシフィリン A 型ダフニフィラムアルカロイドは、ユズリハ属植物より単離されるアルカロイドである。本アルカロイド群は、様々な生物活性を有することが知られており、カリシフィリン A (2) のマウス腫瘍細胞に対する抗腫瘍活性をはじめとして、抗 HIV 活性などの生物活性を有する化合物が単離されている。また、構造的特徴として多数の不斉中心を含む複雑な六環性縮環骨格を有していることがあげられる。このように、活性・構造の両面から興味深いため、合成化学者の注目を集める化合物群である。そこで、私はカリシフィリン A 型ダフニフィラムアルカロイドの類縁体合成・誘導体化を可能にする合成経路確立を目指し、研究に取り組んだ。以下にこれまでの結果について示す。

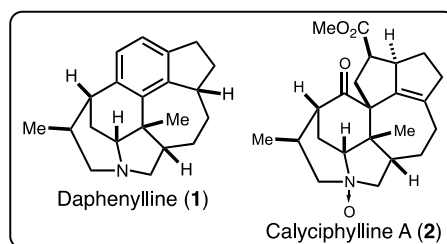
また、構造的特徴として多数の不斉中心を含む複雑な六環性縮環骨格を有していることがあげられる。このように、活性・構造の両面から興味深いため、合成化学者の注目を集める化合物群である。そこで、私はカリシフィリン A 型ダフニフィラムアルカロイドの類縁体合成・誘導体化を可能にする合成経路確立を目指し、研究に取り組んだ。以下にこれまでの結果について示す。

【ダフェニリンの全合成】第一の合成ターゲットとして、ダフェニリン(1)を設定し合成を開始した。以下に合成経路を示す(Scheme 1)。Fuらにより報告された不斉根岸カップリングを利用し、市販の化合物より 4 段階にてキラルなカルボン酸 3 を調製した。次に Friedel-Crafts 反応によって 7 員環を形成することで三環性化合物 4 とした。その後、ケトン部位の三置換オレフィンへの変換とアリルビニルエーテル側鎖を導入することで Claisen 転位前駆体 5 へと導いた。この 5 に対して、トリイソブチルアルミニウムを作用させることで、良好な収率とジアステレオ選択性で Claisen 転位が進行し、アルコール 6 を得た。本反応の面選択性は、C10 位不斉中心により誘起された三環性骨格の立体的特性により発現している。これにより C2 位不斉中心を構築できた。

Scheme 1

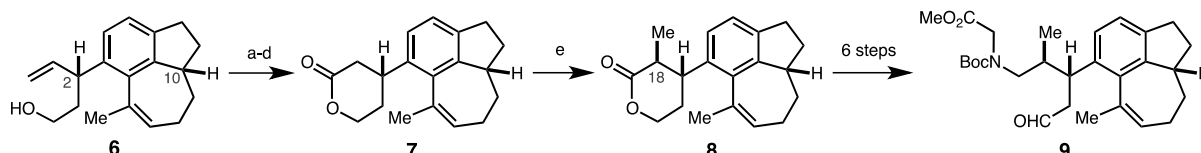


Reagents and conditions: (a) TFAA, TFA, CH₂Cl₂, rt; Na₂CO₃ aq., MeOH, rt, 81%; (b) *i*-Bu₃Al, hexane, 10 °C, 90% (dr = 5.9:1).



続いて、C18位メチル基の導入と1,3-双極付加環化反応に必要となるアミノアルデヒドへの変換を行なった(Scheme 2)。得られたアルコール**6**より4段階の変換を行うことでラクトン環を構築し、**7**とした。そして**7**よりエノラートを発生させた後、より立体障害の少ない紙面手前側でメチル化を行うことで、C18位メチル基を立体選択的に導入することができた。続いて、グリシンユニットの導入を含む6工程の変換を行うことで1,3-双極付加環化反応前駆体となるアミノアルデヒドへと導いた。

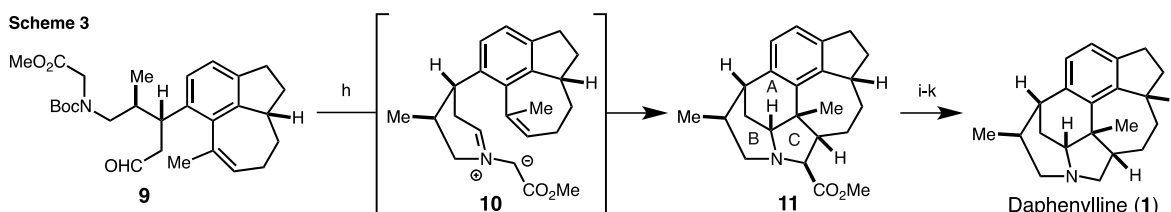
Scheme 2



Reagents and conditions: (a) TBSCl, imidazole, DMF, rt, 96%; (b) 9-BBN dimer, THF, 0 °C; H₂O₂ aq., NaOH aq., 0 °C to rt, quant.; (c) AZADOL, PhI(OAc)₂, phosphate buffer (pH 6.8), MeCN, rt; (d) TFA, CH₂Cl₂, rt, 63% (2 steps); (e) LDA, THF, -78 °C; MeI, HMPA, 0 °C, 67%

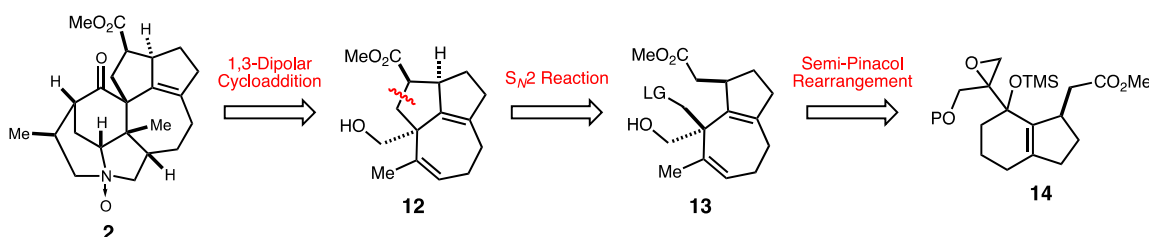
得られた**9**をマイクロウェーブ照射下、トルエン中200°Cに加熱することで系中にてBoc基の除去を行った。その結果、生じたアミノ基がアルデヒドと脱水縮合することで環状アゾメチンイリド**10**が発生し、さらに近傍のオレフィンとの分子内1,3-双極付加環化反応が進行することで、望みとする環化体**11**を単一のジアステレオマーとして得ることに成功した。この際も、三環性骨格の立体的特性によって面選択性が発現し、ABC環上のすべての不斉中心を制御することができた。最後に、メトキシカルボニル基を除去することで、**1**の不斉全合成を達成した。

Scheme 3



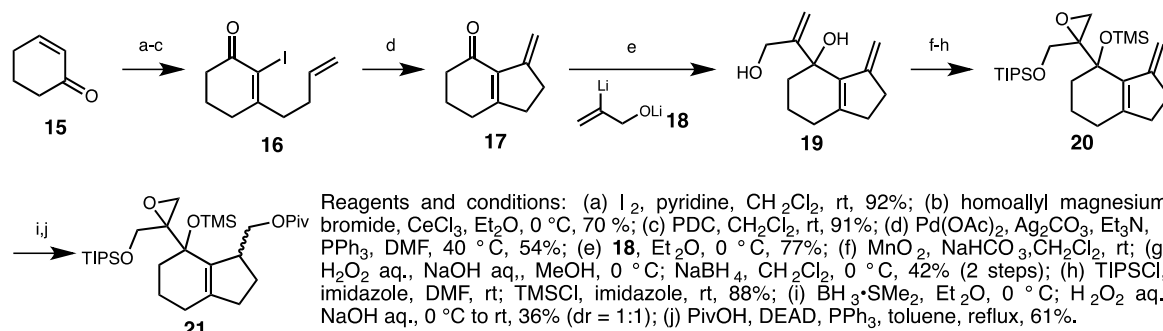
Reagents and conditions: (h) NaOAc, BHT, MS4A, toluene, microwave, 200 °C, 53%; (i) NH₃, MeOH, 70 °C, 79%; (j) Burgess reagent, CH₂Cl₂, rt, 94%; (k) NaBH₄, MeOH, reflux, 36%.

【カリシフィリンAの合成研究】次に本アルカロイド群の類縁体合成に向け、カリシフィリンA(**2**)を次なる合成ターゲットに設定し、合成に着手した。以下に逆合成解析を示す。本アルカロイド群は、ABC環部位が共通骨格となっている。そのため、**1**の合成で見出した1,3-双極付加環化反応によるABC環構築法は、本アルカロイド群に幅広く適用できると考えられる。そこで、**2**のABC環は**1**と同様に行うものとして、**12**へと逆合成した。次に、**12**のE環部はエステルのカルボニルα位からのS_N2反応によって構築するとして、**13**へと導いた。**13**に含まれる第四級炭素を有した7員環は、エポキシシリルエーテルのセミピナコール転位反応によって導入できると考えた。これまでに**13**に相当する化合物の合成を完了したので次頁に示す。

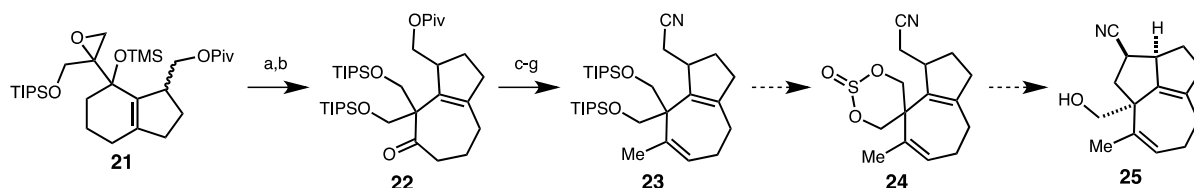


シクロヘキセノン **15** を出発原料として、分子内 Heck 反応を含む 4 段階の変換を行うことで、二環性エノン **17** を合成した。次に、カルボニル部位へのビニルリチウム試薬 **18** の付加により、ジオール **19** へと変換した。続いて、非共役オレフィンの選択的なエポキシ化のため、第 1 級アルコールを二酸化マンガンによって酸化後、求核的なエポキシ化を行なった。その後、アルデヒドを還元し、2つのアルコールを TIPS、TMS 基によりそれぞれ保護することで **20** へと導いた。**20** に対して、セミピナコール転位反応を行なった際、エキソメチレン部位が反応に関与してしまったことから、この段階でエキソメチレン部位の修飾を行うこととした。すなわち、エキソメチレン部位をヒドロホウ素化によりアルコールへと変換し、光延条件にて Piv 基を導入することで、セミピナコール転位前駆体となるエポキシシリルエーテル **21** を調製した。

21 に対して、セミピナコール転位反応の条件に付すことで、望みの転位体 **22** を得



ることができた。これにより、第 4 級炭素を含んだ 7 員環の構築を達成した。次に、 S_N2 反応前駆体に必要となる炭素ユニットの導入と種々官能基変換を行なった。まずケトン部位を、エノールトリフラートを経由して、メチル基をカップリングすることで、1,3-双極子付加環化反応に必要な 3 置換オレフィンを導入した。次に、Piv 基を除去した後、生じた水酸基をメシル化、さらにシアノ基へと置換することで **23** へと導いた。



Reagents and conditions: (a) $EtAlCl_2$, CH_2Cl_2 , -78 °C; HCl aq., THF, rt; (b) TIPSOTf, 2,6-lutidine, CH_2Cl_2 , 0 °C, 43% (2 steps); (c) $KHMDS$, Tf_2O , Et_2O , -78 °C, 56%; (d) $InCl_3$, MeLi, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, THF, 55 °C, 86%; (e) DIBAL, CH_2Cl_2 , -78 °C, 92%; (f) $MsCl$, Et_3N , CH_2Cl_2 , -78 °C; (g) $NaCN$, DMSO, 80 °C, 39% (2 steps); (h) SO_2 , Et_3N , CH_2Cl_2 , 0 °C, 80%; (i) H_2O_2 aq., $NaOH$ aq., MeOH, 0 °C, 42% (2 steps).