

論文内容の要旨

応用生命化学専攻
平成 16 年度博士課程進学
氏名 森 直紀
指導教員名 渡邊 秀典

論文題目

高効率的合成デザインに基づく生物活性天然有機化合物の合成研究

天然には有用な生物活性物質が数多く存在し、医薬・農薬の分野などで大いに利用されている。そのような有用物質を簡便にかつ大量に供給することは有機合成化学者の役割の一つである。近年、遷移金属を用いる合成法が数多く開発され、複雑な化合物も比較的容易に合成することが可能となったが、その分「効率的な合成」の重要性が軽視される傾向にあるように思われる。効率的合成法の確立は経済、環境の面から見ても望ましいものであり、筆者はその観点に基づいて生物活性天然有機化合物の合成研究を行った。

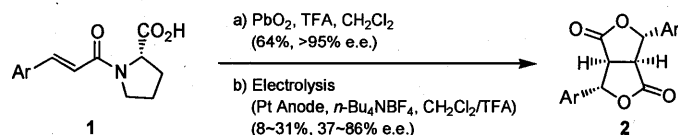
1) 光学活性リグナン類の合成研究^{1,2)}

リグナンはフェニルプロパノイド二分子が C-8 位同士で結合した化合物群の総称であり、多様な生物活性を有するため古くから新薬開発のリード化合物として注目を集めてきた。リグナンはその多様かつ有用な生物活性に加え、構造的にも多彩であることから合成化学の分野でも数多くの研究がなされている。しかし、その多くはラセミ体合成であり、工程数の点からも簡便な合成法が確立されているとは言えない。このような背景のもと、筆者は光学活性なリグナンを合成するための新規不斉反応の開発および天然物合成への応用を目的とし研究を行った。

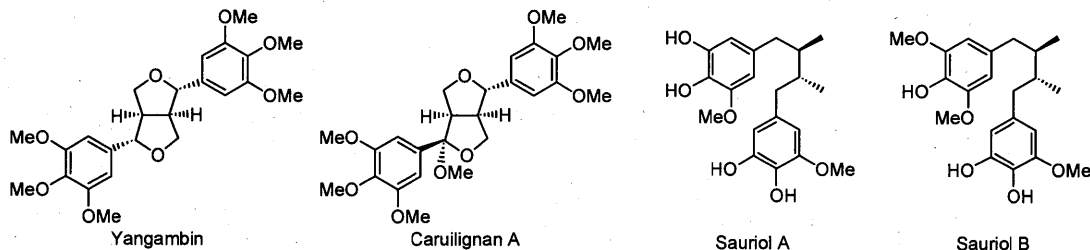
本研究を開始するにあたり、筆者はリグナンの生合成経路に注目し、中でもけい皮酸誘導体の二量化反応に着目した。二量化はけい皮酸誘導体の一電子酸化により生じたラジカルが二分子間でカップリングすることにより起こると考えられている。合成の分野においてはこれまでにけい皮酸誘導体の二量化反応として、塩化鉄、トリフルオロ酢酸タリウム、二酸化鉛、過ヨウ素酸ナトリウムを酸化剤として用いる四つの方法が報告されているが、いずれもラセミ体を与えるものであった。また、光学活性体合成に関しては植物由来の酵素を用いる方法が近年報告されているが、化学、光学収率の低さ、酵素の入手難などの問題が残されている。そこで新

たなアプローチとして、けい皮酸誘導体に不斉補助基を導入して酸化的二量化反応を行い、光学活性なビスラクトンを得ようと考えた。

不斉補助基としてはL-プロリンを選択し、けい皮酸誘導体と縮合させ **1** を調製した。**1** (Ar = 3,4,5-trimethoxyphenyl) に対して酸化的二量化反応を試した結果、二酸化鉛を用いた場合に二量化反応が進行することを見出した。さらに本反応は低温下で反応を行うと、化学収率、光学収率ともに飛躍的に向上するという結果が得られた。また、他のけい皮酸誘導体に関しては電解酸化反応が利用できることを見出した。収率、光学純度にばらつきはあるものの、芳香環上の酸素原子の数が変わっても電流、電圧を調節することで様々な基質に应用が可能であることが判った。



続いて本反応の天然物合成への応用を検討した。光学活性な **2** (Ar = 3,4,5-trimethoxyphenyl) からはフロフランリグナンやジアリールブタンリグナンが合成可能であると考え、以下の四つの天然物を標的化合物とした。フロフランリグナンである Yangambin (PAF アンタゴニスト) 及び Caruillignan A (Meth-A 細胞に対する毒性物質) は **2** からそれぞれ 2 工程 71%、3 工程 71% で合成を達成した。ジアリールブタンリグナンである Sauriol A および B (ザリガニに対する摂食阻害物質) も同様に **2** からそれぞれ 6 工程 50%、6 工程 17% で合成を達成した。



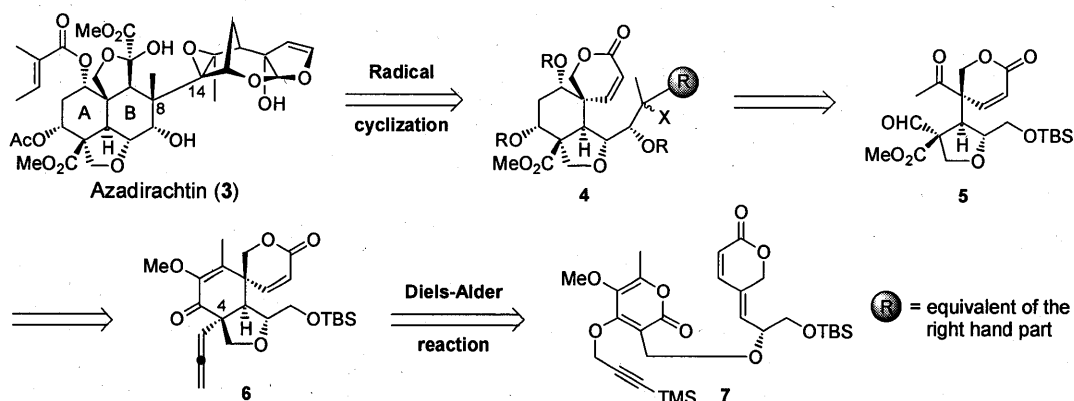
当初の目的どおり、工程数、収率の点において非常に優れた光学活性リグナンの合成法を開発し、生物活性天然物の「効率的な合成」を示すことができたと考えている。

2) 昆虫摂食阻害物質アザジラクチンの合成研究³⁾

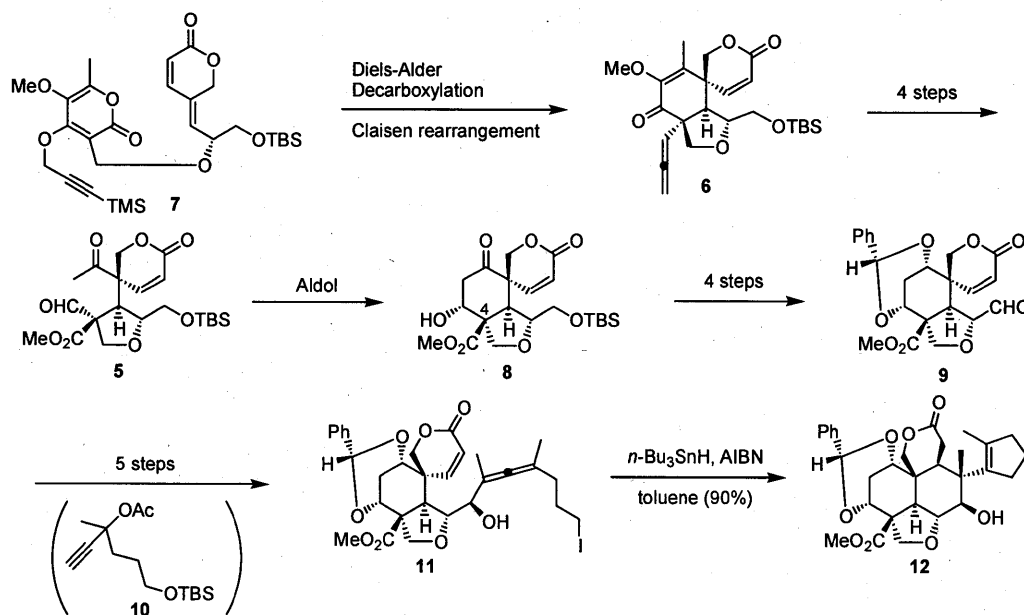
アザジラクチン(**3**)は 1968 年 Morgan らによってインドセンダン (*Azadirachta indica* A. Juss (Meliaceae)) の種子から単離された C-*sec*-リモノイドであり、様々な草食昆虫に対して強力な摂食阻害活性と変態阻害活性を有する。また、そのユニークな構造から合成化学的にも大きな関心もたれており、多くの合成化学者によって全合成研究が行われているが未だ全合成の報告はなされていない。筆者はアザジラクチンの強力な活性、構造、それらの相関に興味を持ち、効率的な全合成を目的として研究を行った。

以下に合成計画を示す。A 環の骨格形成は **7** の分子内ディールスアルダー反応により行うこととした。これまでの研究から 6 位にメチル基を有するピロンの分子内ディールスアルダー反応では速やかに脱炭酸反応が進行することが判っていた。そこで **7** についてもその性質を逆手

にとって、脱炭酸した化合物をクライゼン転位させることにより **6** を得ようと考えた。アザジラクチン 4 位の立体反転は **5** のアルドール反応により行うこととした。B 環の構築には当研究室で開発されたラジカル環化反応を用い、その際のラジカルアクセプターは α,β -不飽和ラクトンを用いることとした。

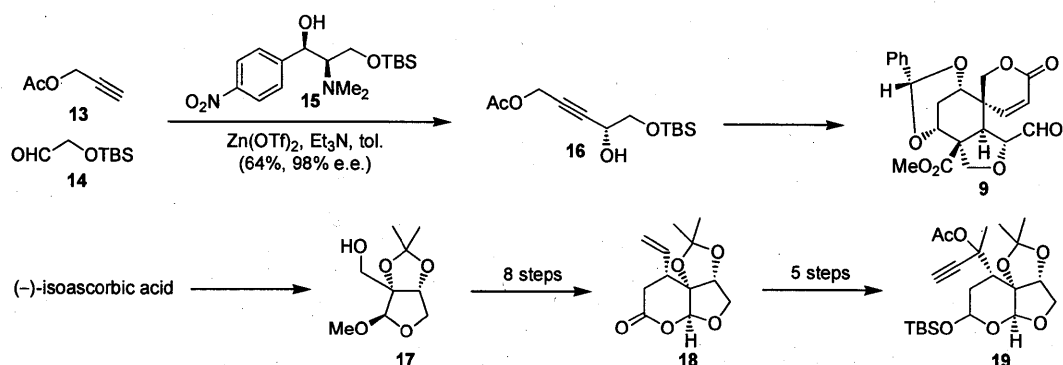


実際の合成法を以下に示す。7 を DMF 中 120°C に加熱するとディールスアルダー反応及び脱炭酸反応が進行した。TMS 基を除去してさらにトルエン中加熱還流するとクライゼン転位が進行した **6** が得られた。末端アルキンを TMS 基で保護したのは、ディールスアルダー反応と競合して起こるピロンの段階でのクライゼン転位を防ぐためである。**6** に対し α,β -不飽和ケトンの二重結合の酸化的開裂、アレンの減炭反応によるアルデヒドへの変換の後、 $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ を用いたアルドール反応により A 環の立体反転に成功し **8** を単一生成物として得ることができた。続いて **8** から 4 工程を経て左側部分となるアルデヒド **9** を得た。ラジカル環化はアレンを利用するタンデム型の方法を用いることとし、右側部分に相当するモデル化合物で検討した。アルデヒド **9** に対してプロパルギルアセテート **10** から調製するアセチリドの付加および $\text{S}_{\text{N}}2'$ 反応によるメチル基導入を行い、その後 3 工程を経てヨウ化物へと変換しラジカル環化前駆体である **11** を得た。**11** に対してラジカル環化反応を行ったところ速やかに反応が進行しモデル化合物

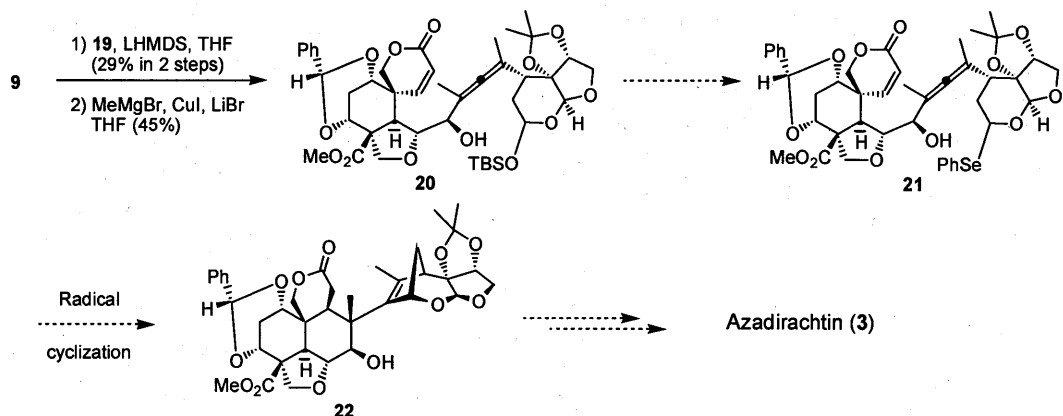


12 を収率よく得ることに成功した。

現在は光学活性体としてのアザジラクチンの全合成を目指し研究を行っている。左側部分には Carreira らの方法を用いて不斉を導入した。すなわち不斉誘起剤として 15 を用い、プロパルギルアセテート 13 とアルデヒド 14 を反応させると 98% e.e. の高光学純度で 16 を得ることができた。16 のアセテートを除去したアルコールはラセミ体合成の中間体であり、それ以降は同様の方法を用いて光学活性な 9 を得ることができた。右側部分はイソアスコルビン酸より誘導した既知化合物 17 を用いて合成した。Wittig 反応、クライゼン転位などによって 8 工程でラクトン 18 へと導いた。その後、ラクトンの還元、Wacker 酸化などによって 5 工程で右側部分に相当するプロパルギルアセテート 19 を合成することができた。



9 と 19 は LHMDS を用いてカップリングさせ、続く S_N2' 反応によるメチル基導入によってアレン 20 への変換まで完了した。今後はヘミアセタール部をセレノアセタールなどへと変換し、ラジカル環化反応によって 22 を得たいと考えている。本合成法によりアザジラクチンの全合成が達成されれば、他の競合グループと比較してはるかに短工程の極めて効率的な合成になると考えている。



1) N. Mori, H. Watanabe, T. Kitahara, *Synthesis* **2006**, 400-404.

2) N. Mori, H. Watanabe, T. Kitahara, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2006**, *70*, 1750-1753.

3) H. Watanabe, N. Mori, D. Itoh, T. Kitahara, K. Mori, *Angew. Chem. Int. Ed.* in press.