

論文の内容の要旨

応用生命化学 専攻
平成 21 年度博士課程 入学
氏名 古田 亜希子
指導教員 渡邊 秀典

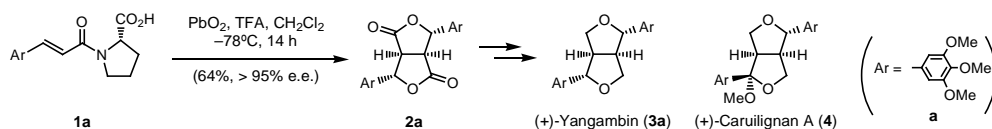
論文題目

テトラヒドロフラン環を有する生物活性天然有機化合物の合成研究

自然界にはテトラヒドロフラン(THF)環を有する天然有機化合物が数多く存在し、例えばリグナン、アセトゲニン、ポリエーテルイオノホア、マクロジオライドなどが知られている。これらの化合物は抗癌、抗マラリア、抗菌、抗原虫活性など様々な生物活性を有しているため、構造確認や生物活性試験に用いる試料を供与するために多くの合成研究が行われてきた。天然有機化合物には分子内に多くの不斉炭素が存在するが、不斉炭素上の立体化学が生物活性に大きな影響を与えることは周知の事象である。そのため、不斉点の立体制御は有機合成化学において非常に重要な意味を持つ。例示した上記の化合物群を天然物合成という観点から見ると、特異かつ立体選択的に配置された THF 環をいかに構築するかが重要な課題となる。そこで、THF 環を立体選択的に構築する手法を開発することにより、THF 環を有する天然有機化合物の新たな合成法を提示したいと考え研究を行うこととした。特に THF 環同士の結合様式に着目し、特徴的な二つの化合物群、すなわち「二つの THF 環が縮環した構造を有するフロフランリグナン類」と「直結する二つの THF 環を基本骨格とするアセトゲニン類」に焦点を当てて合成研究を行った。

1. 電解酸化を用いたけい皮酸誘導体の不斉二量化反応によるフロフランリグナン類の新規合成法

フロフランリグナン類は二つの THF 環が縮環した構造を有している化合物群であり、抗癌・抗酸化・抗高血圧などの重要な生物活性を有することが知られている。この特異な骨格と重要な生物活性に対する興味から、これまでに多くのフロフランリグナン類の不斉合成研究が行われてきた。特に当研究室では、生合成経路に習ったフロフランリグナン類の効率的な合成を目指し、けい皮酸誘導体 **1a** に対して二酸化鉛を用いた酸化的二量化を行うことにより、高収率かつ高鏡像体純度で光学活性なビスラクトン **2a** を得る不斉反応を開発している。この不斉二量化反応を利用して、フロフランリグナンである(+)-yangambin (**3a**) や、(+)-caruilignan A (**4**) の不斉合成も達成している(Scheme 1)。



Scheme 1

しかし、本手法は 3,4,5-トリメトキシけい皮酸 **1a** においては有効であったが、**1a** よりもベンゼン環上の酸素官能基が少ない基質については低収率に留まった。また、酸化剤として用いる二酸化鉛は有害である。一方、有機電解反応は電流や電圧を制御することにより種々の酸化力を容易に制御することが可能である。さらに、電気エネルギーを用いるため環境に対する負荷が少ない。そこで、けい皮酸誘導体の不斉二量化反応に電解酸化を用いることにより、種々のけい皮酸誘導体に適用可能で、かつ環境に対する負荷の少ない反応を開発しようと考えた。

種々のけい皮酸誘導体に対して CH_2Cl_2 と TFA の混合溶媒中、白金電極と、支持電解質として $n\text{-Bu}_4\text{NBF}_4$ を用いた電解酸化を行った。まず、得られるビスラクTONの収率と光学純度の温度依存性について検討した(Table 1)。

Table 1

substrate	Entry	temp. (°C)	F/mol	yield (%)	e.e. of 3 (%) ^d
 (1a)	1	r.t.	1.4	38	70
	2	0	1.4	42	73
	3	-20	1.6	47	82
	4	-40 ^c	1.4	52	91
 (1b)	5	0	0.7 ^b	16 (26) ^a	72
	6	-20	1.3	24 (32) ^a	83
 (1c)	7	0	0.7 ^b	10 (22) ^a	85
	8	-20	1.3	8 (9) ^a	87
 (1d)	9	0	0.7 ^b	8 (9) ^a	40
	10	-20	1.3	8 (9) ^a	39

^a (): based on recovery

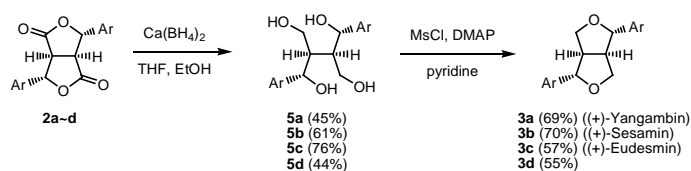
^b Decomposition of the product was observed when more than 0.7 F/mol passed.

^c 6 equiv. of $n\text{-Bu}_4\text{NBF}_4$ were added.

^d Determined by HPLC analysis after conversion to **3**

すると、トリメトキシ体 **1a** では低温にするほど収率・光学純度が向上し、 -40°C において収率 52%で 91% e.e.のビスラクTON **2a** を得ることに成功した(Entry 4)。また、3,4-メチレンジオキシ体 **1b** においては若干ではあるが低温にするほど収率、光学純度共に向上し、 -20°C において収率 24%で 83% e.e.のビスラクTON **2b** が得られた(Entry 5,6)。また、3,4-ジメトキシ体 **1c** では温度依存性が観測されず、収率は 10%程度であったが、ビスラクTON **2c** の光学純度は 87% e.e.と高い値を示した(Entry 7,8)。また 4-メトキシ体 **1d** では収率 8%で 40% e.e.のビスラクTON **2d** が得られ、収率、光学純度共に低かった(Entry 9,10)。以上の様に、ベンゼン環上の酸素官能基が少なくなるにつれて収率・光学純度が共に低下することがわかった。

また、得られたビスラクTON **2a-d** から二工程でフロフランリグナン類 **3a-d** (**3a**: (+)-yangambin, **3b**: (+)-sesamin, **3c**: (+)-eudesmin)の合成を達成した (Scheme 2)。



Scheme 2

以上の様に、電解酸化を用いたけい皮酸誘導体の不斉二量化反応によるフロフランリグナン類の新規合成法に関する研究を行い、種々の置換基を有するけい皮酸誘導体 **1a~d** に適用可能でかつ環境に対する負荷の少ない反応を開発することに成功した。さらに、得られたビスラクTON **2a~d** から種々のフロフランリグナン類 **3a~d** (**3a**: (+)-yangambin, **3b**: (+)-sesamin, **3c**: (+)-eudesmin)を合成することに成功した。本合成法は、けい皮酸から 5 工程でフロフランリグナン類 **3** を合成することができ、総工程数が短い。ま

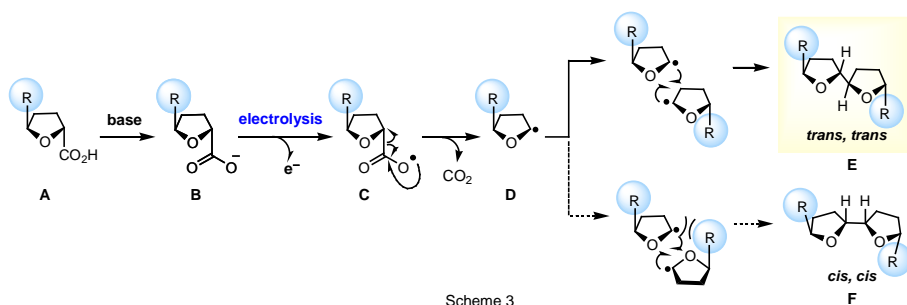
た、他の芳香環を有するけい皮酸を用いることにより、他のフロフランリグナン類を合成できる可能性を有している。

2. アセトゲニン類における bis-THF 骨格の立体選択的な新規構築法の開発

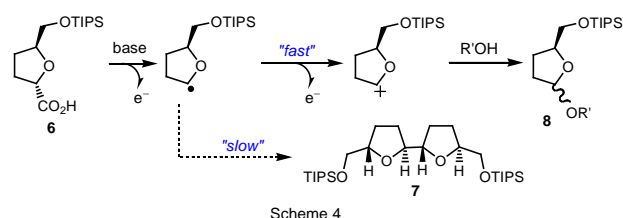
直結する二つの THF 環を基本骨格とするアセトゲニン類は、二つの THF 環が直接結合した特異な構造を有している点、また抗癌活性など多様な生物活性を有している点から多くの合成研究が行われてきた。種々のアセトゲニン類や類縁体の効率的な合成法として、THF 二量体を立体選択的に構築し、後から側鎖を導入する方法が考えられる。THF 二量体の立体選択的構築法としては、分子内の水酸基を足がかりとする環化反応を用いる例などが知られている。一方で、THF ユニットの立体選択的二量化により効率的に構築する手法はこれまでに報告されていない。

そこで本研究では、THF 環を有するカルボン酸の Kolbe 電解反応を用いた THF 二量体の合成法を立案し、新たな THF 二量体の構築法の開発に着手した。

Kolbe 電解では、カルボン酸



A に塩基を作用させて生じるカルボキシラート B が一電子酸化され、さらに脱炭酸を起こして炭素ラジカル D が生成する。このラジカルが、置換基 R の立体障害が少ない方向から二量化すれば、*trans, trans* 型の THF 二量体 E が選択的に得られるのではないかと考えた(Scheme 3)。

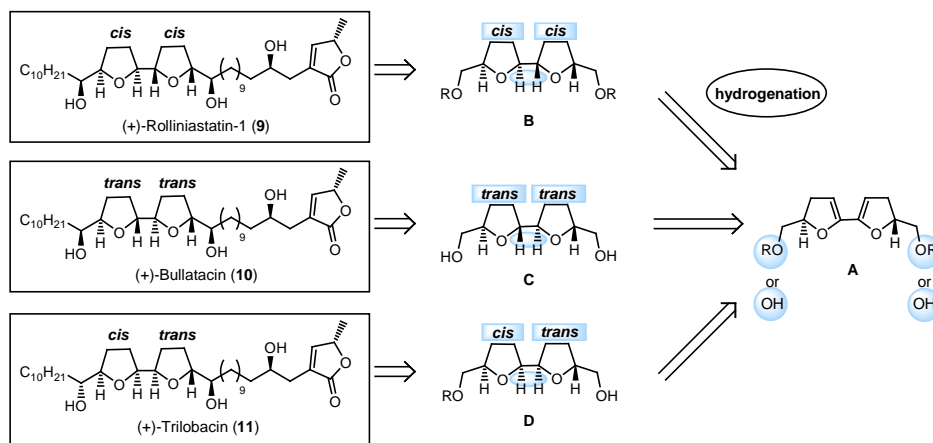


立体選択性の発現を期待して、嵩高い TIPS 基を有するカルボン酸 6 を調製し、このカルボン酸 6 に対して電解反応を行った。電流密度・塩基・溶媒について種々の条件を検討したが、いずれの場合も *trans, trans* 型 THF 二量体 7 は得られず、

反応溶媒や水などが求核付加して生成したアセタール 8 が得られた。これは、THF 環の酸素原子の α 位のラジカルがさらなる酸化を受けやすく、電解酸化時にラジカルカップリングよりもカチオン生成が優先するためであると考えられる(Scheme 4)。

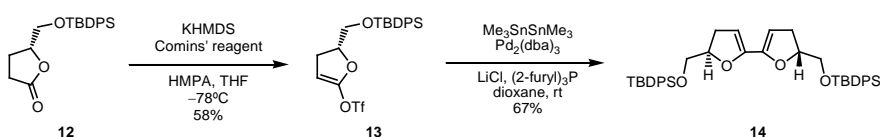
そこで、異なる手法による THF 二量体の構築法について検討することとした。これまでに、不斉配位子を有する Pd 触媒を用いたジオールの環化反応により、種々の立体化学を有する THF 二量体を作り分ける手法が報告されている。上記の方法では生成物である THF 二量体の立体化学は、基質の中央にある 2 つの水酸基の立体化学に依存している。これに対し、同一の前駆体から *cis, cis*, *trans, trans*, *cis, trans* の三種類の THF 二量体を作り分けることができれば、さらに簡便かつ効率的な THF 二量体の立体選択的構築法となりうる。そこで、ジヒドロフラン二量体の二重結合の立体選択的還元反応を用いる手法を考案した。すなわち、Scheme 5 に示す様なジヒドロフランの二量体 A に対して、側鎖のアルコキシ基に対する立体障害を避ける方向から水素添加反応を行えば *cis, cis* 型 THF 二量体 B が、水酸基からの隣接基関与を受ける方向から水素添加反応を行えば *trans, trans* 型

THF 二量体 **C** が選択的に得られることが期待される。さらに、一方は側鎖のアルコキシ基の立体障害を利用し、一方は水酸基からの隣接機関与を利用することにより *cis*, *trans* 型 THF 二量体 **D** も得られることが期待される。得られた三種類の THF 二量体は、各立体化学を有するアセトゲニン類へと誘導可能であるため、本法は種々の立体化学を有するアセトゲニン類の効率的合成法となりうると考えた(Scheme 5)。



Scheme 5

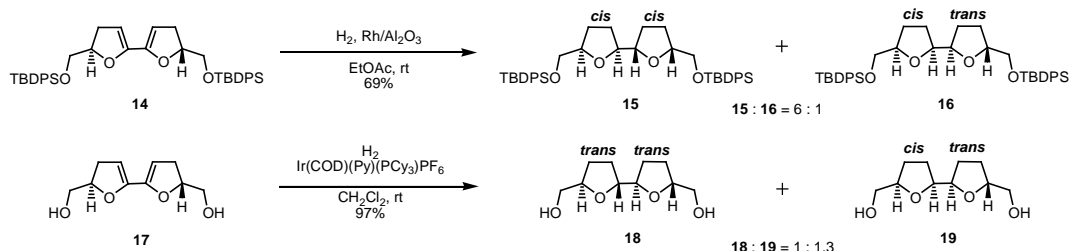
得られた三種類の THF 二量体は、各立体化学を有するアセトゲニン類へと誘導可能であるため、本法は種々の立体化学を有するアセトゲニン類の効率的合成法となりうると考えた(Scheme 5)。



Scheme 6

TBDPS オキシメチル基を有する光学活性なラクトン **12** をトリフラート **13** へと変換後、Pd 触媒を用いてトリフラート

13 の二量化を行いジヒドロフラン二量体 **14** とした(Scheme 6)。このジヒドロフラン二量体 **14** を用いて *cis*, *cis* 型 THF 二量体 **15** の合成を試みた。種々触媒を検討した結果、Rh/Al₂O₃ を用いることにより側鎖の立体障害を避ける方向から水素添加反応が進行して、*cis*, *cis* 体 **15** と *cis*, *trans* 体 **16** が 6:1 の比で生成し、*cis*, *cis* 体 **15** を選択的に得ることに成功した。続いて、ジヒドロフラン二量体 **14** からシリル基を除去してジオール **17** を調製し、この **17** を用いて *trans*, *trans* 体 **18** の合成を試みた。ヒドロキシメチル基からの隣接機関与を受ける方向から水素添加反応を行おうと考え、Crabtree 触媒を用いて水素添加反応を検討したところ、*trans*, *trans* 体 **18** と *cis*, *trans* 体 **19** が 1:1.3 の比で得られることがわかった(Scheme 7)。今後は *trans*, *trans* 体と *cis*, *trans* 体を選択的に得る手法の検討と、得られた *cis*, *cis* 型 THF 二量体 **15** を用いて天然物である(+)-rolliniastatin-1 (**10**)の合成検討を行う予定である。



Scheme 7

以上まとめると、電解酸化を用いたけい皮酸誘導体の不斉二量化反応を開発し、二つの THF 環が縮環した構造を有する種々のフロフランリグナン類を立体選択的に合成することに成功した。また、ジヒドロフラン二量体から *cis*, *cis* 型 THF 二量体を立体選択的に構築する手法を開発した。今後、他の立体化学を有する THF 二量体の構築法を確立すると同時に、得られた THF 二量体から直結する二つの THF 環を基本骨格とするアセトゲニン類の合成を達成したいと考えている。