

# 多様な構造の天然物への多様な合成アプローチ

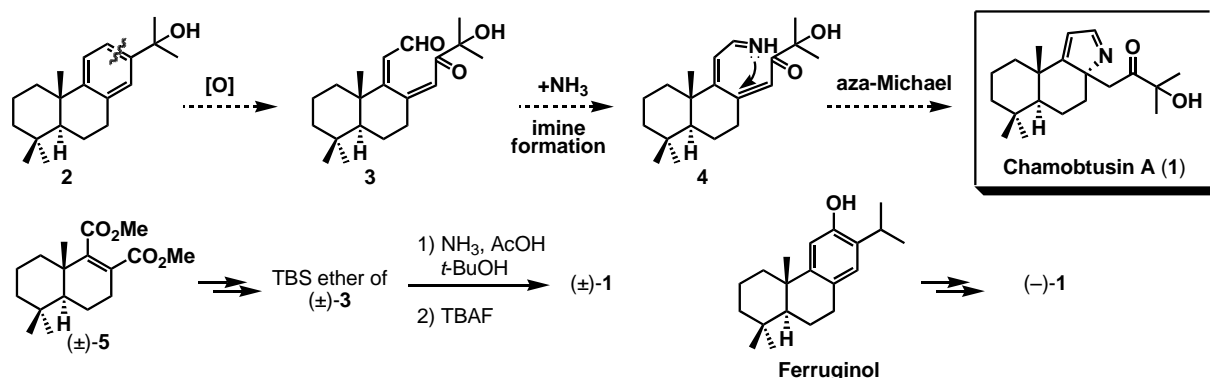
東京大学大学院農学生命科学研究科 渡邊 秀典

## 1. はじめに

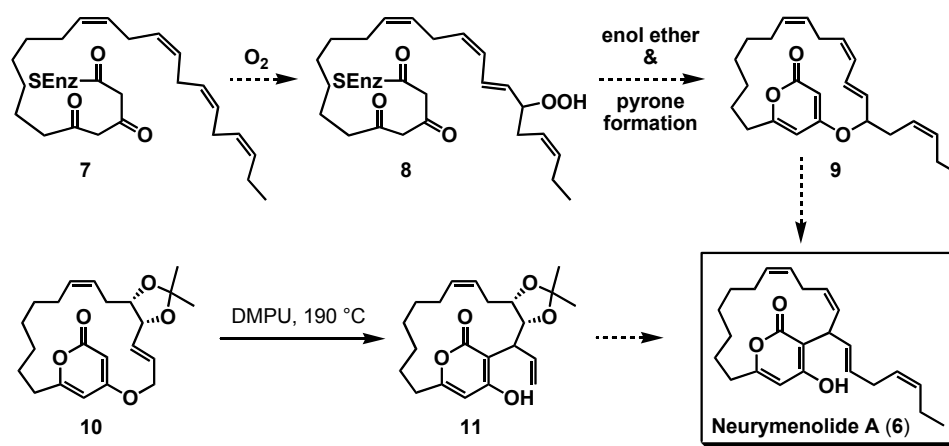
天然にはテルペノイド、ポリケチド、糖、脂肪酸やアミノ酸など、またそれらが組み合わさって生合成される様々な有機化合物がある。また、その生合成の過程において環化や転位、酸化等を経ることにより、実に多様性に富み、時として大変“美しい”構造を有するものもある。天然物合成はしばしば山登りに例えられるが、山頂をどのような登山ルートで攻めるかを考えるのと同様に、目的化合物をどのような径路で合成するか立案、すなわち多様な骨格をいかにうまく構築していくかを考え、またそれがうまく行かない時にどのような迂回路をとるかは天然物合成における醍醐味と言える。本講演では我々のグループにおける天然物合成の成果の中からそのようなものをいくつか紹介したい。

## 2. 生合成模倣径路による合成

天然物合成では、場合によっては生合成経路に思いを馳せることでその合成を簡略化出来ることがある。その一例としてまず chamobutusin A (**1**)の合成について紹介する。**1**は2007年にTanらにより日本産の檜から新規骨格ジテルペンアルカロイドとして単離・構造決定された化合物である<sup>1</sup>。構造式をご覧の通り、このものはイソアゾール周辺の炭素骨格がイソプレン則にのっとりおらず、生合成において何らかの転位や酸化的開裂を受けていることが推察される。我々は、このものが**2**のようなアビエタン骨格を有するジテルペンがベンゼン環の酸化を受けて**3**のケトアルデヒドとなり、これがイミン中間体を経て分子内 Michael 付加を起こして**1**に変換されているのではないかという生合成仮説をたて、まずラセミ体の**5**から3級アルコールが保護された**3**を調製し、**3**→**4**→**1**と同様の反応が速やかに進行することを確認した<sup>2</sup>。さらに ferruginol からベンゼン環の酸化開裂を経た仮説生合成径路模倣ルートにより光学活性な(-)-**1**を合成することにも成功した。

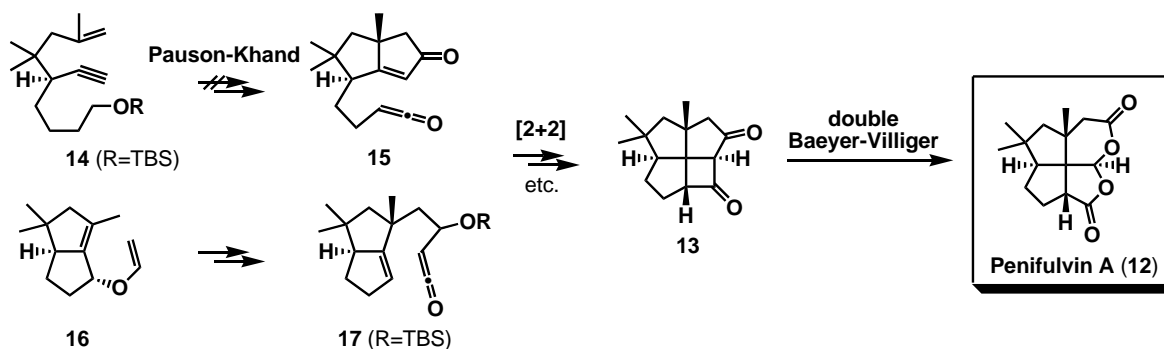


また、紅藻の一種 *Neurymenia fraxinifolia* から Kubanek らにより単離・構造決定され、MRSA や VREF に対して抗菌活性を示す neurymenolide A (**6**)<sup>3</sup> についても同様に生合成仮説をたて、それに基づくルートでの合成研究を行っている。**6** は単離グループにより生合成経路が提唱されていたが、我々は**7**のようなポリケチドが不飽和脂肪酸と同様の酸化を受けて**8**のペルオキシドとなり、それがアルコールに還元後エノールエーテルとピロン環を形成して生じる**9**がクライゼン転位を起こすのではないかと考えた。それに倣い、光学活性な**10**から Claisen 転位により**11**を得た。ここで興味深いことに**11**は1:1のアトロプ異性体混合物として得られた。現在、**6**の全合成だけではなく、アトロプ異性を保持したままの類縁体も調製できれば生物活性試験で面白い結果が得られるのではないかと考え、合成研究を展開中である。

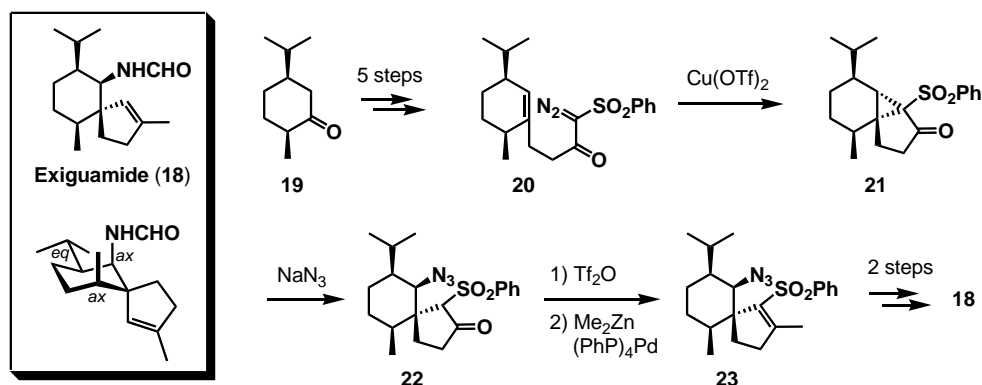


### 3. 骨格構築に焦点を当てた合成

Penifulvin A (**12**)は2006年に Gloer らにより *Penicillium griseofulvum* から単離・構造決定されたセスキテルペンで、ヨトウガに対する摂食阻害活性を示す<sup>4</sup>。このものはラクトン性アセタールを含むユニークな4環性構造をしており、実に様々な合成アプローチが考えられ、合成的に大変興味深い。我々はこのものを**13**のような4環性1,3-ジケトンに対して2つの Baeyer-Villiger 酸化を行うことで一気に合成出来るのではないかと考えた。**13**の部分構造であるシクロブタノンおよび左下の5員環は、2環性前駆体**15**のジケテンの分子内[2+2]環化付加により簡便に構築出来ると考え、**14**に対する Pauson-Khand 反応を行った。しかし立体選択性が逆であり、得られてくる Pauson-Khand 反応の生成物は核間位のメチル基がα配向のものであった。そこで、もう一つのモードでの[2+2]環化、すなわち**17**を中間体とする径路をとることとし、**11**から出発して**13**を調製し、2つの Baeyer-Villiger 酸化を経て Penifulvin A (**12**)を合成することに成功した。



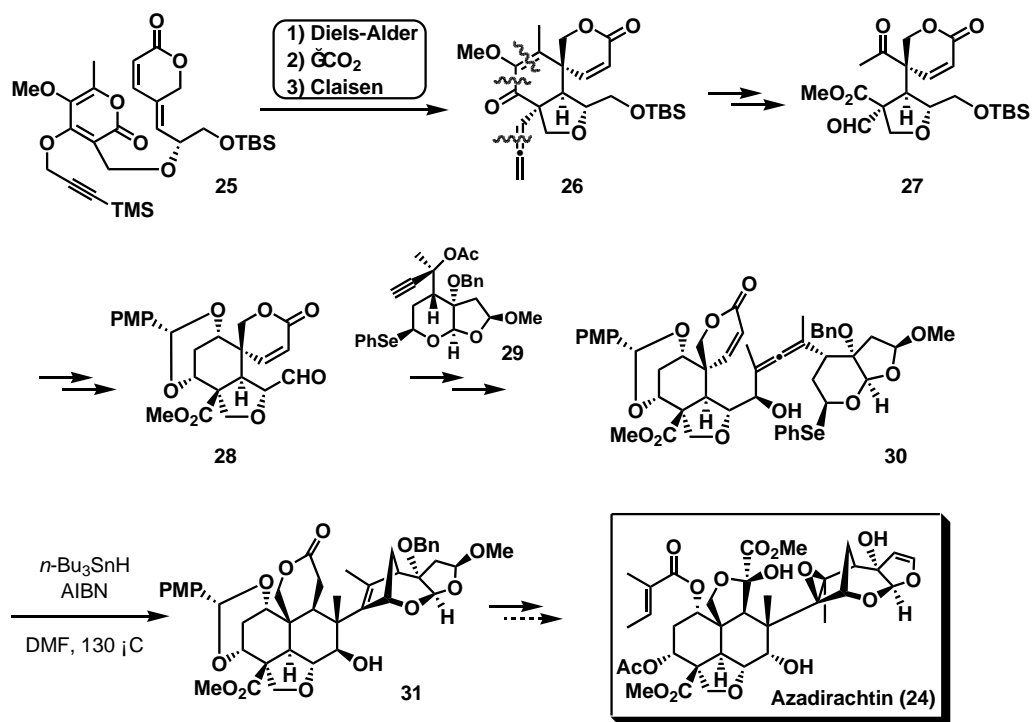
次に Exiguamide (**18**)<sup>5,6</sup>の合成について紹介する。ウニは発生時の 16 細胞期になる際に、将来骨片を形成する特定の細胞が他よりサイズの小さい細胞へと分裂（不等分裂）を起こすことが知られているが、本化合物はその不等分裂を阻害する。但し細胞分裂自体は阻害せず、骨片を欠いたプルテウス幼生へと発生するためその作用機構に興味を持たれている。下の構造式でおわりの通り、本化合物は 5,6 員環のスピロ構造を有するセスキテルペンであり、このような骨格を持った化合物はいくつも知られているが、イソプロピル基とアミド、そしてメチル基がすべてシスの関係にあるものは珍しく、メチル基と 1,3-ジアキシャルの関係であることが X 線結晶構造解析で確認されている。このスピロ中心の 4 級炭素とイソプロピル基に挟まれて非常に混み合ったアキシャル配向のアミドをどのように立体制御するかが合成のポイントとなる。最終的にはシスメントン(**19**)より誘導した **20** の立体選択的 3 員環形成と、**21** へのアジドアニオンの共役付加により全不斉炭素を立体選択的に導入した **22** を得ることに成功し、**18** の合成を達成することが出来た。



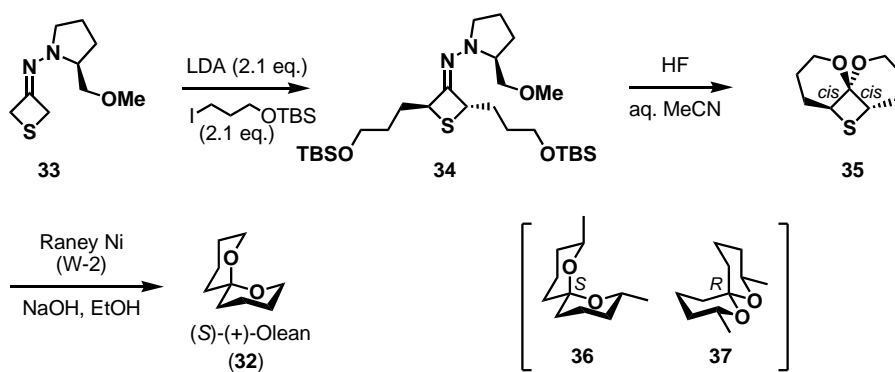
#### 4. 複雑な化合物と単純な化合物の合成

最後に、非常に複雑な構造をしている化合物の合成と実にシンプルな構造の化合物の合成について、それぞれのアプローチに焦点を当てて述べたい。Azadirachtin (**24**)はインドセンダンの実から単離・構造決定されたリモノイドで、強力な昆虫摂食阻害ならびに昆虫成長阻害活性を示す<sup>7</sup>。下に示すように我々は化合物 **25** の分子内 Diels-Alder 反応とそれに引き続く脱炭酸反応に加え、アセチレンの TMS 基の除去後の Claisen 転位反応により三

環性の **26** とした。このものの波線で示した 3 カ所の炭素-炭素結合を酸化的に切断して一旦 6 員環が開いたケトアルデヒド **27** とした後に再度分子内向山アルドール反応で閉環して **28** を得た。これを別途調製した右側ユニット **29** と結合させてアレン **30** とし、分子内のカスケード型ラジカル環化反応を行うことで目的化合物の全炭素骨格を構築することが出来た。その後数工程で Ley らの全合成中間体に導き、形式合成を達成した。



これに対し、オリーブミバエの性フェロモンである olean (**32**)<sup>8</sup>は、置換基のない大変単純な構造をした化合物である。一見キラリティーが無いように見えるが軸不斉を有しており、さらに興味深いことに *S* 体がメスを、*R* 体がオスを興奮させることが知られている。このものの光学活性体合成にあたり我々は、**35** のような三環性化合物を中間体として考えた。



**35** は **33** の不斉アルキル化と分子内アセタール化によって容易に得られるが、新たに生じるアセタール炭素の不斉中心は4員環の立体的制約によってシス縮環となるようコントロールされる。最後に脱硫することで高い鏡像体純度の olean を合成することが出来た。この手法は置換基のないスピロアセタールである olean のスピロ中心の立体化学を制御出来たわけであるから、通常置換基の影響を受けてしまうために合成困難な立体異性体の合成も可能となる。すなわち、**36** の非常に不安定な異性体 **37** でさえ合成することが出来た。

## 5. おわりに

以上述べてきたように、天然物合成ではゴールとなる1つの標的化合物に対して無限に近い多様なアプローチが存在する。前節のように、単純な化合物であっても複雑な化合物の合成とは違った意味で面白い「山椒は小粒でもびりりと辛い」合成法を見出すことも出来る。どのようなルートをとるかは合成化学者の個性を反映するが、天然物合成の楽しさを味わっていただければ幸いである。

## <参考文献>

1. Y. M. Zhang, N. H. Tan, Y. Lu, Y. Chang and R. R. Jia, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 4579-4581.
2. K. Kuzuya, N. Mori and H. Watanabe, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 4709-4711.
3. E. P. Stout, A. P. Hasemeyer, A. L. Lane, T. M. Davenport, S. Engel, M. E. Hay, C. R. Fairchild, J. Prudhomme, K. Le Roch, W. Aalbersberg, J. Kubanek, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 225-228.
4. S. H. Shim, D. C. Swenson, J. B. Gloer, P. F. Dowd, D. T. Wicklow, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1225-1228
5. M. M. Uy, S. Ohta, M. Yanai, E. Ohta, T. Hirata, S. Ikegami, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 3037-3039.
6. M. M. Uy, S. Ohta, M. Yanai, E. Ohta, T. Hirata, S. Ikegami, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 731-736.
7. J. H. Butterworth, E. D. Morgan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 23-24.
8. R. Baker, R. Herbert, P. E. Howse, O. T. Jones, W. Francke, W. Reith, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 52-53.