

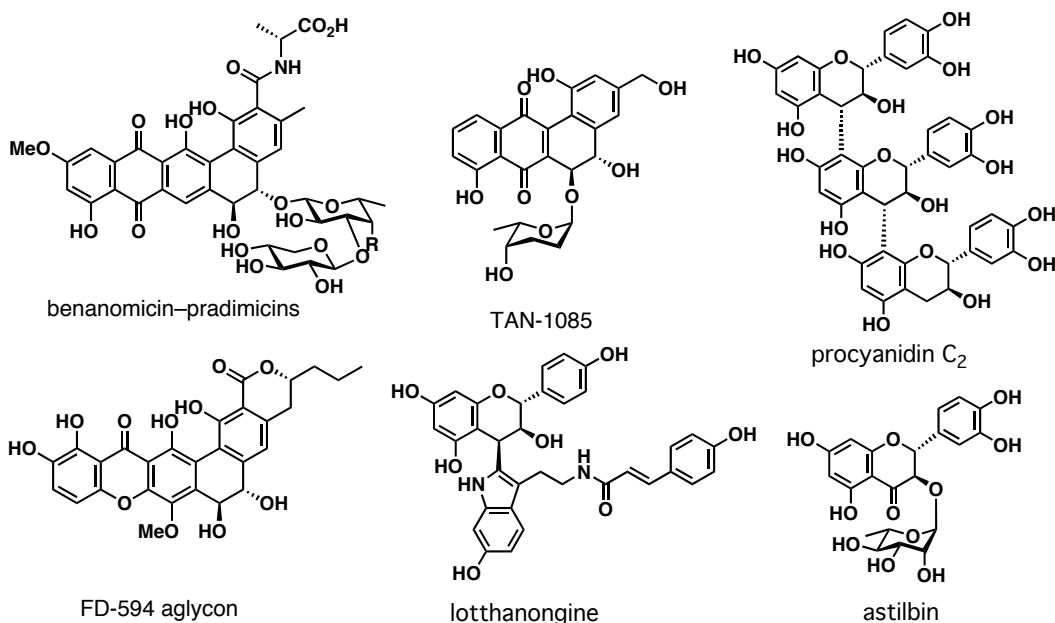
多環芳香族骨格をモチーフとする天然物の合成研究

東京工業大学 大森 建

はじめに

天然物の織りなす多彩な構造は、常に新たな課題を合成化学者に提起し、有機合成化学の深化に多大な恩恵を授けてきた。その一方で、高度に官能化された化合物の合成は、現代の精緻な有機合成化学の知識を持ってしても未だ容易ではなく、より実践的な方法論の開拓が望まれている。

本研究においては、既存の方法の組み合わせでは合成が困難、あるいは非効率となる天然有機化合物を合成標的として積極的に取り上げ、その合成を試みてきた。そして、個々の研究において直面する合成的課題を、新たな概念に基づく方法論により解決し、効率的全合成経路の開拓に繋げてきた。本講演では、多環芳香族骨格を有する天然物の合成例をいくつか挙げ、個々の研究をどのように進めてきたか簡単に紹介する。

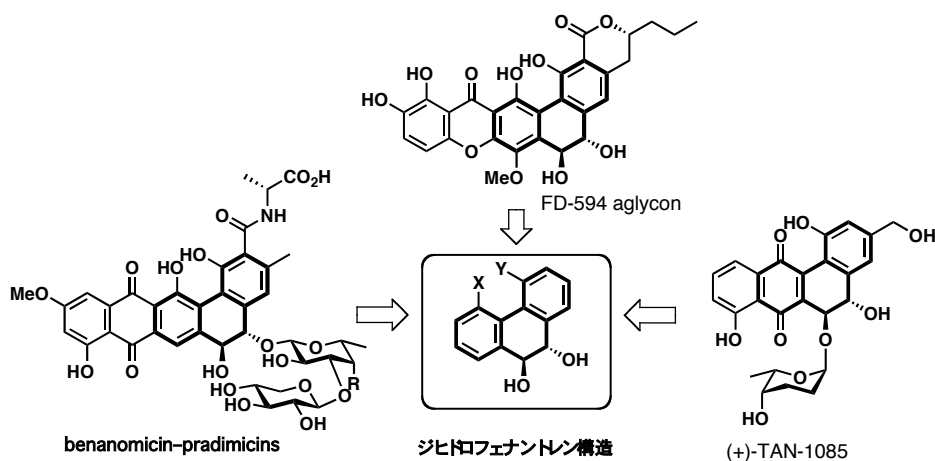


1. ジヒドロフェナントレンジオール構造を有する天然物の合成研究

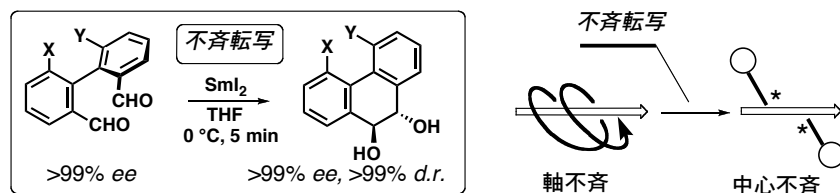
複雑な多環芳香族骨格を有する天然物の中には、時折、骨格の一部が「脱芳香化」した構造を有するものが存在する。そしてその特異な構造には、何らかの生化学的意義が賦与されている場合が少なくなく、事実これらに分類される化合物には重要な生理活性を示すものが多い。例えば、ベナノミシン系抗生物質は、HIV 表層に提示される糖タンパク (gp120) の糖鎖と特異的に結合し、ヒト免疫細胞への感染を強く阻害する。一方、TAN-1085 には血管新生阻害作用が、また、FD-594 には顕著な抗腫瘍性が認められてい

る。これらはいずれも母核となる多環式芳香族骨格の一部に芳香化を間逃れた(もしくは芳香族性を失った)構造、すなわち、ジヒドロフェナントレンジオール骨格を有する点に共通性が見出せる(下図)。この特異な構造に興味を持たれ、これまでにその合成が試みられてきたが、最終化合物に到達した例は皆無であった。

当化合物群の合成の難しさは、脱芳香化部分の骨格構築とその立体制御にあるといえる。すなわち、芳香族と非芳香族とが混在するこのデリケートな構造は、酸化や芳香化、あるいは多量化等を容易に起こしうるため、それらを如何にして回避し、目的とする骨格を組み上げるかが鍵となる。また、その立体制御に関しては、不斉誘起の足掛かりとなる官能基に乏しい構造単位内にどのようにして不斉要素を導入するかが課題となる。



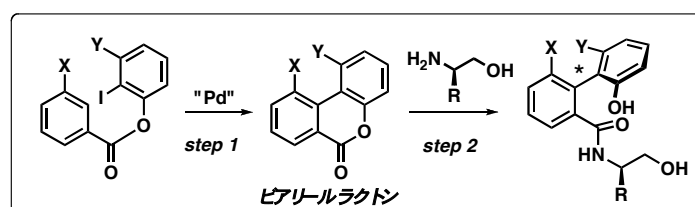
これらの問いかけに対し、低原子価の金属塩(特に SmI_2)を用いたビアリールジアルデヒドのピナコール環化反応が、一つの解決法となりうることを見出した(下図)¹⁾。本反応は立体選択的に進行し、トランス配置のジオール誘導体を収率良く与える(ジアステレオ制御)。また、光学的に安定な軸不斉化合物を用いると「軸性キラリティー」の不斉情報が、新たに生じる「中心性キラリティー」へと転写され、環化体が立体特異的に得られる(エナンチオ制御)。



式 1. ビアリールジアルデヒドのピナコール環化反応

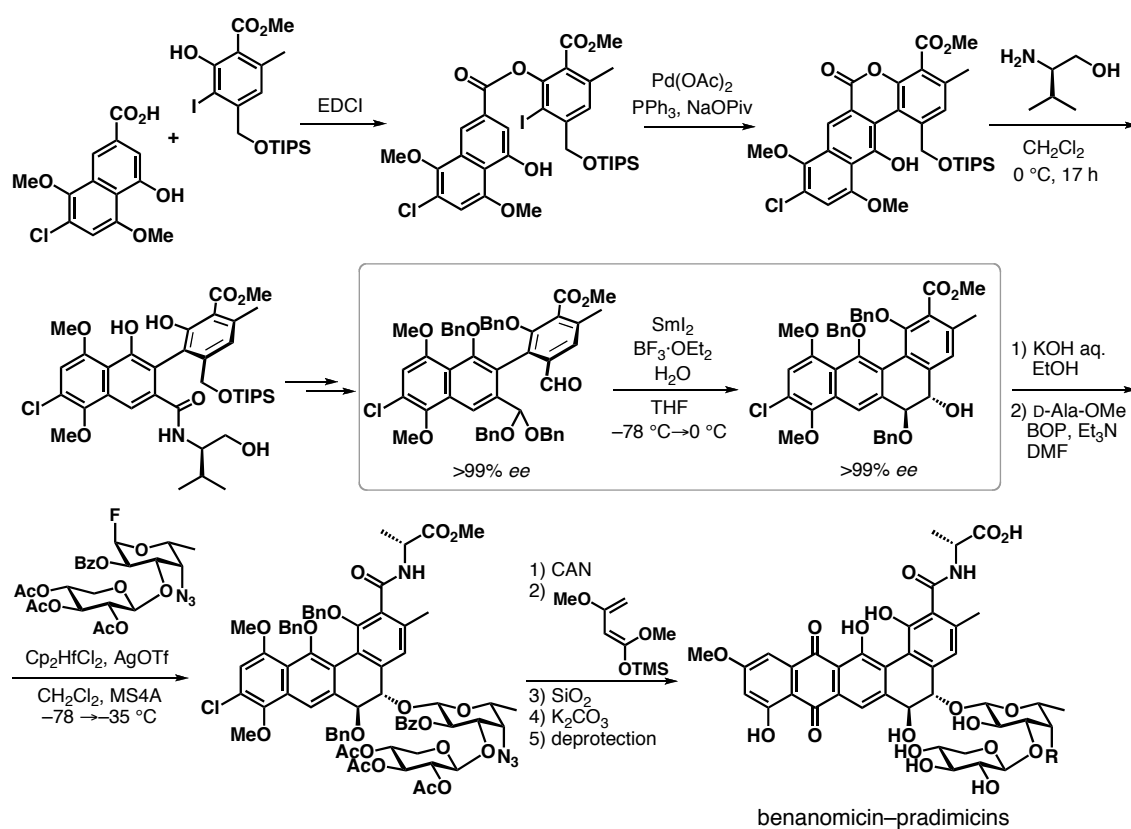
なお、不斉全合成に向けては、当然のことながら環化前駆体の軸不斉を制御する必要がある。この点に関し、本研究では2通りの実践的アプローチを確立することができた

(A法, B法)。まず、ベナノミシン類およびFD-594の合成においては、1) Pd触媒を用いた分子内反応によるビアリールラク톤の形成と、2) アミノアルコールを用いたアトロプ選択的なラクトン環の開環反応を一連のプロセスとする光学活性ビアリールの効率合成法を開発した (A法)。



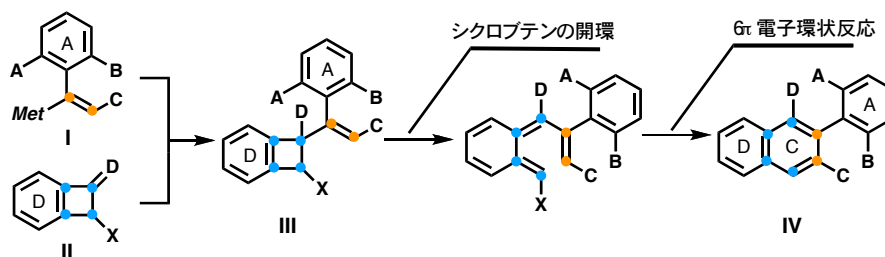
A法: アミノアルコールを用いたビアリールラク톤の立体選択的開環反応

実際にこの方法を利用し、各標的化合物の母核部分を立体選択的に構築することに成功した^{2,3)}。特にベナノミシン-プラジミシン類に関しては、困難が予想された糖、アミノ酸の導入に関しても集中的に検討し、最終的に3種の類縁体 [ベナノミシン A (R=OH) および B (R=NH₂), プラジミシン A (R=NHMe)] の初の全合成を達成した (Scheme 1)^{4,5)}。

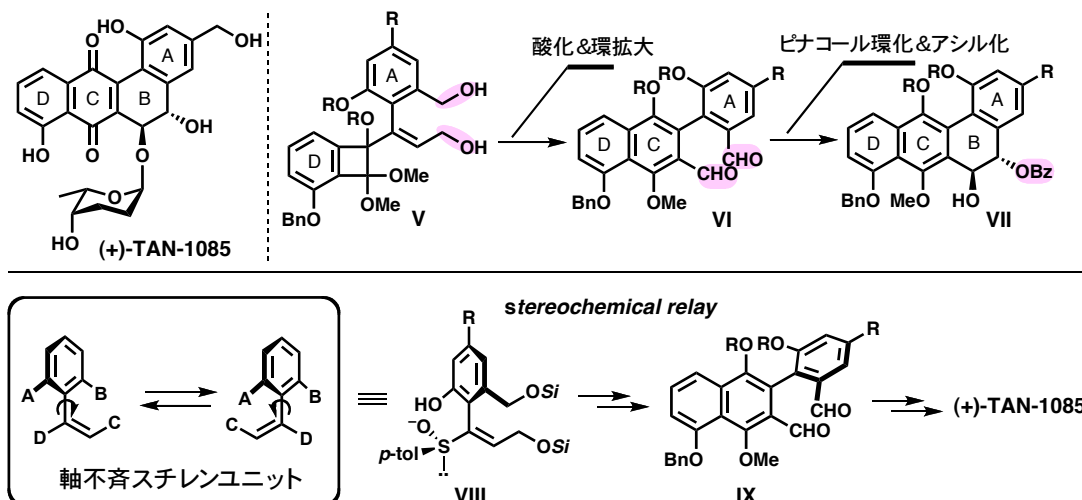


Scheme 1. ベナノミシン-プラジミシン類の全合成経路

一方、TAN-1085 の合成研究においては、別の有効法を見出した (B 法)。この方法は、スチレン誘導体 **I** とベンゾシクロブテノン誘導体 **II** とを結合して得られる合成中間体 **III** を熱的条件に付し、1) シクロブテン環の回転選択的な開環反応と、2) 6 π 系の電子環状反応、とを連続的に進行させ、フェニルナフタレン骨格 **IV** を一挙に構築するというものである。



本手法の優れた点は、遷移金属触媒等を利用して芳香環同士を結合する従来の手法では合成が困難な立体的に込み合ったビアリール誘導体も容易に得られる点にある。実際にこの手法を用い、標的化合物の母核部の効率的な合成に成功した⁶⁾。なお、この研究の途上、合成効率の大幅な向上に繋がるいくつかの有用な知見を得た (下図)。第一に、環拡大反応の基質となる **V** のアルコール部分を酸化すると、単にアルコールが対応するアルデヒドに変換されるだけでなく、鍵となる環拡大反応も同時に進行し、対応するジアルデヒド **VI** が一挙に得られることを見出した。第二に、 SmI_2 を用いたピナコール環化反応を水で停止せず、反応系中にアシル化剤を直接加えると位置選択的なアシル化が進行し、一方が区別されたトランスジオール **VII** が選択的に得られることを見出した。これにより、合成終盤に行うグリコシル化が位置選択的にできるようになった。

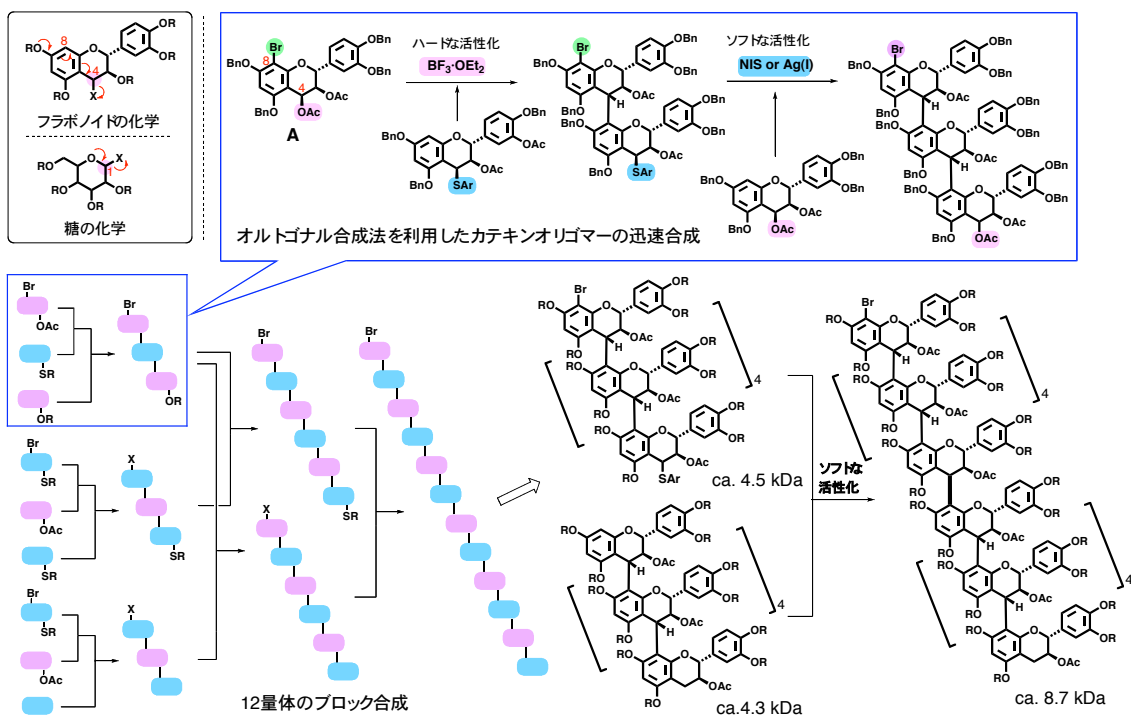


また、本合成のもう一つの重要なポイントは、上記の変換プロセスが不斉合成経路の開拓に利用できた点にある。すなわち、「軸不斉スチレン」ともいうべき新たなキラル素子を設計、合成しそれを利用した。実際に光学的に純粋な軸不斉スチレン **VIII** を調製し、それを用いて合成を進めたところ、鏡像体過剰率をほとんど損なうことなく、ジアルデヒド **IX** へ導くことができた。そしてそれらの知見を生かし、最終的に TAN-1085 の不斉全合成を達成した。

2. フラバン系ポリフェノール類の合成研究

植物由来の天然物として一大化合物群を成すフラボノイドは、健康維持効果のある物質としてよく知られているが、これらは構造の似通った類縁体の混合物（いわゆる“ポリフェノール”）として扱われることが多い。そのため、個々の純粋な化合物の化学的振舞いが明らかにされた例は僅かである。

本研究においては、「糖とフラノイドの類似性」に注目した。具体的には、糖のアノマー位とフラバン骨格の C4 位における反応性の類似性を生かし、各種の炭素求核剤やヘテロ求核剤をカテキン単位に導入する手法を確立した⁷⁾。そして実際に、ロタノンジンやプロシアニジン C₂ の合成に成功した^{8,9)}。さらに、それらの知見を活かし、最近注目されているカテキンオリゴマーの合成に取り組んだ。このタイプの化合物は特にその重合度が高いものの生理活性に興味を持たれているが、オリゴマー構造の構築には、やはり糖鎖化学における概念である、「オルトゴナル合成法」が有効であった⁹⁾。



すなわち、種類の異なる脱離基 (OAc, SAr) をフラバン骨格の 4 位に導入し、それらをハード/ソフトの概念に基づいて選択的に活性化し、他方と反応させることにより、ユニットを逐次的に伸長する方法が有用であった。ここで重要な点は、本質的に求核的部分と求電子部分を併せ持つカテキンユニット **A** の C8 位に臭素を保護基として導入し、その求核性を抑えた点にある。これにより、**A** の自己反応が抑制され、等モル量の反応においても交差化合物が収率良く得られるようになり、合成効率が飛躍的に向上した。また最近、この方法を生かして 12 量体のブロック合成に成功した。この合成の最終工程においては、分子量が 4 kDa を超えるユニット同士のカップリングに成功している。このようなサイズの分子を高度に制御し結合させた例はこれまでなく、合成化学的に興味を持たれる。

参考文献

- 1) From axial chirality to central chiralities: pinacol cyclization of 2,2'-biaryldicarbaldehyde to *trans*-9,10-dihydrophenanthrene-9,10-diol, K. Ohmori, M. Kitamura, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1226–1229.
- 2) Total synthesis of pradimicinone, the common aglycon of the pradimicin–benanomicin antibiotics, M. Kitamura, K. Ohmori, T. Kawase, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1229–1232.
- 3) Stereoselective first total synthesis of FD-594 aglycon, R. Masuo, K. Ohmori, L. Hintermann, S. Yoshida, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009** in press.
- 4) Regio- and stereocontrolled total synthesis of benanomicin B, K. Ohmori, M. Tamiya, M. Kitamura, H. Kato, M. Oorui, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3871–3874.
- 5) General synthesis route to benanomicin–bradimicin antibiotics. M. Tamiya, K. Ohmori, M. Kitamura, H. Kato, T. Arai, M. Oorui, K. Suzuki, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 9791–9823.
- 6) Concise total synthesis and structure assignment of TAN-1085, K. Ohmori, K. Mori, Y. Ishikawa, H. Tsuruta, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3167–3171.
- 7) Stereoselective substitution of flavan skeletons: synthesis of dryopteris acid, K. Ohmori, N. Ushimaru, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7753–7756.
- 8) Synthesis of *rac*-Lotthanongine, a novel natural product with a flavan–indole hybrid structure, K. Hatakeyama, K. Ohmori, K. Suzuki, *Synlett* **2005**, 1311–1315.
- 9) Oligomeric catechins: An enabling synthetic strategy by orthogonal activation and C(8) protection, K. Ohmori, N. Ushimaru, K. Suzuki, *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.* **2004**, 101, 12002–12007.