

論文の内容の要旨

論文題目 *p*-メンタン骨格を有するテルペン化合物の合成による構造確認及び両鏡像体合成

氏名 小西 俊介

人は古来より天然資源から有効成分を調達し、様々な用途に使用してきたが、文明が進むに従い、より純粋な形での調達に注力するようになった。また単離精製技術の発展と並行し、分析機器も目覚ましい進化を遂げたため、人々の焦点は有効成分に対する化学構造の決定へと移り、これまでに無数の化合物の単離・同定が為されてきた。

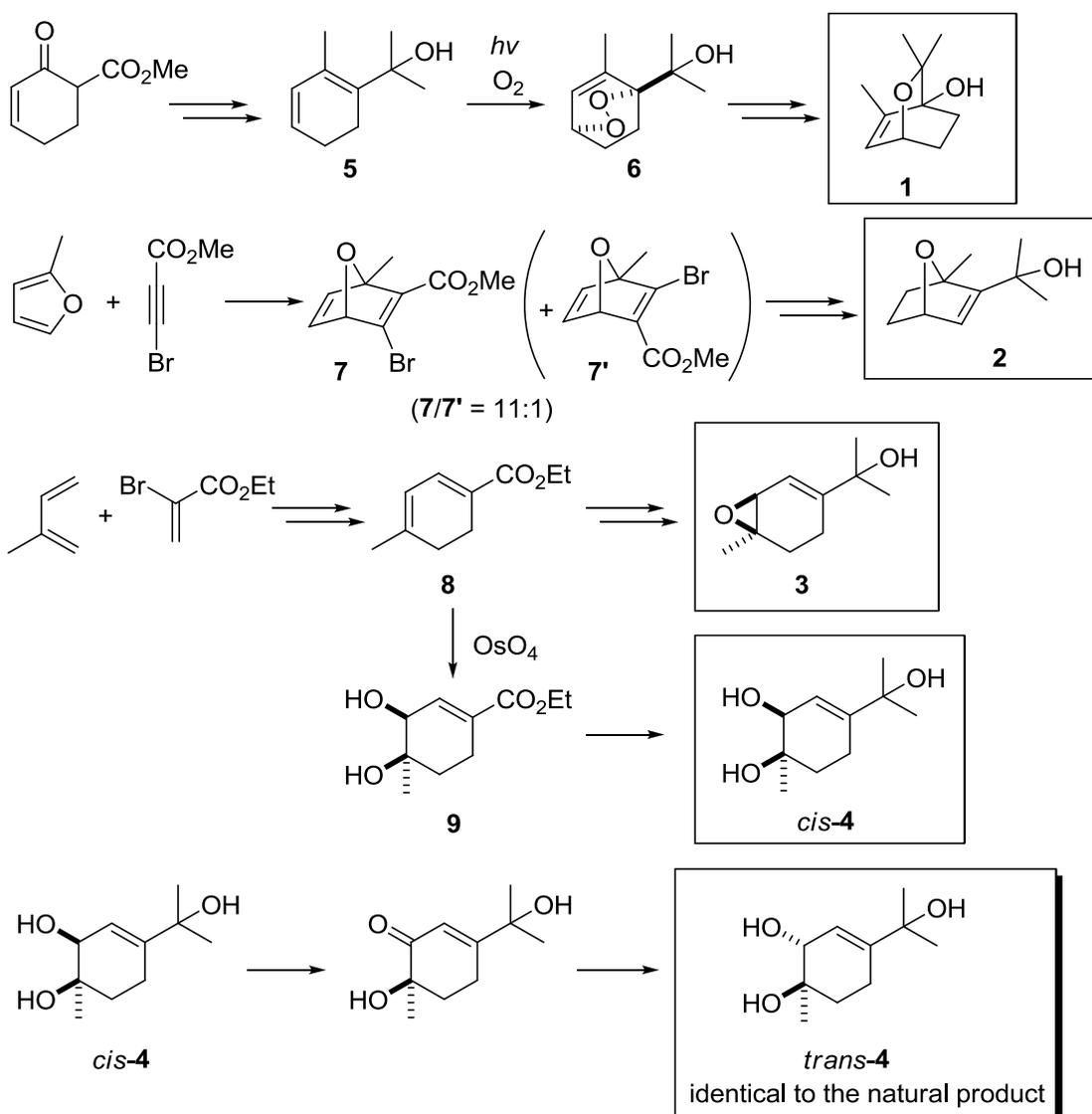
しかしながら、現在の機器分析技術を用いても未知化合物の構造決定は容易なことではない。構造決定には、核磁気共鳴法、質量分析法、赤外分光分析法、X線結晶構造解析等、様々な機器分析を用い、得られるデータを総合して取り組むが、その分析や取り扱いには熟練の知識及び技術が求められるため、誤った構造に結論付けられてしまう可能性も排除し切れない。そのため、提唱された推定構造を実際に合成し確認を行うことが望ましく、これが有機合成化学の重要な存在意義の一つと言える。

また、有機合成化学の果たす役割に、試料供給面も挙げられる。目的有効成分が天然物中には極微量しか含まれていないことも多く、試験研究用もしくは産業用に十分な量を天然から調達することは総じて困難である。しかしながら、化学合成法による調達を活用するならば、合成方法を一度確立してしまえば、求める量を求める時に安定的に調達することが可能となる。これにより学術的にも大きな発展が期待され、また産業上でも安定供給のもたらす利点は多大である。

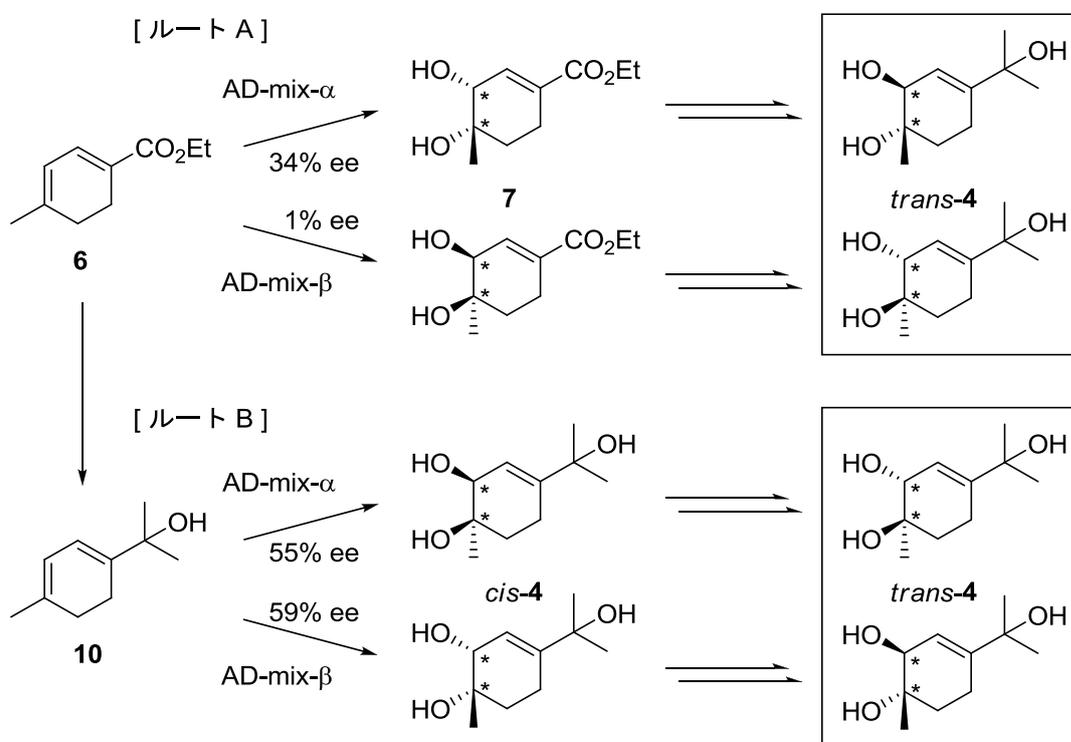
さて、天然化合物は膨大な数が報告されているが、その一分野にテルペン化合物群が挙げられる。テルペン化合物は、主に植物や菌体内で生合成され、イソプレン則に従った規則正しい構造が特徴的であるが、環を形成したものや転位生成物も多く、多様性に満ちている。その中でも炭素数10及び15のモノテルペン、セスキテルペン化合物はその分子量の小ささ故に揮発性を有し、香料として有用なものも多いため、古くから香料産業界では最も精力的に研究されている化合物群である。故に今回著者は *p*-メンタン骨格を含むモノテルペン及びセスキテルペンの天然物を合成標的に設定し、全合成研究を行った。

第一部第一章ではタイワンハッカ (*Mentha haplocalyx*) から単離報告された化合物 **1** が珍しい *o*-メンタン骨格であることやその香気に興味を抱き、合成に着手した。ジエン **5** に対する一重項酸素との Diels-Alder 反応を経て合成を行ったが、合成した化合物 **1** の NMR データは単離文献記載のものとは一致せず、提唱構造は誤りであることが判明した。文献記載の NMR データをもとに

真の構造を注意深く考察した結果、ウスバサイシン(*Asiasarum sieboldii*)、タイ産のショウガ科植物(*Curcuma comosa*)及びカンラン科植物(*Protium heptaphyllum*)からそれぞれ単離された天然物に対する提唱構造 **2**、**3** 及び *cis-4* も同じ NMR を示していることを見出し、それぞれ合成して確認を行うこととした。化合物 **2** 及び **3** はそれぞれ 2-メチルフランとブロモプロピオン酸メチル及びイソプレンと 2-ブロモアクリル酸エチルとの位置選択的 Diels-Alder 反応により **7** 及び **8** を調達することで合成した。化合物 *cis-4* は **8** に対し四酸化オスミウムを作用させることにより *cis*-ジオール **9** へと酸化することで合成した。結果、化合物 **2**、**3** 及び *cis-4* のいずれの提唱構造も正しくないことが判明し、真の構造は *trans-4* と推測した。化合物 *trans-4* は *cis-4* の二級水酸基を酸化還元により立体反転させることで合成を行い、標的としている天然物とスペクトルデータが一致することを確認し、以上を以って構造決定を達成した。



第一部第二章では、第一章で構造決定を行った天然物 *trans-4* の両鏡像体合成を行った。この際に不斉の導入を AD-mix 試薬を用いた Sharpless 不斉ジヒドロキシ化反応により行うこととし、ルート A、B 二通りの合成経路を提案した。即ち、ルート A が化合物 **6** に対して、ルート B が化合物 **10** に対し、それぞれ Sharpless 不斉ジヒドロキシ化を行うことを鍵としているが、一般則に従えば両ルートは AD-mix 試薬に依存して同じ鏡像体を与えるはずである。しかしながら、両ルートで同じ AD-mix 試薬に対し得られた *trans-4* の比旋光度の符号は一致しなかった。そこで得られた *trans-4* を立体既知の化合物に変換することで絶対立体配置の決定を行い、ルート A が一般則から逸脱していることを確認した。単純な三置換オレフィンに対し、AD-mix 試薬の一般則が逆転する稀有な例と言える。



第一章では、単純なモノテルペン化合物において構造誤推定が相次ぐ事例を見出し、最終的に正しい構造へ導くことが出来た。構造決定の難しさを痛感すると共に、天然物化学に警鐘を鳴らす役目を果たしたと言える。また第二章では、非常に信頼性の高い AD-mix 試薬の選択性逆転現象に遭遇し、信頼性が高い反応においても頭から信用することの危険性を再認識した。

第二部では奄美大島近海に生息する海綿 *Geodia exigua* より単離されたセスキテルペン化合物 (+)-exiguamide の全合成研究を行った。本化合物はウニ胚に作用させると 8 細胞から 16 細胞へ分化する際に不等分裂を阻害するという活性を有しており、その作用メカニズム解明のため、試料供給を視野に入れ、合成を行った。

光学活性な (+)-*cis*-**11** を出発原料とし、 α -ジアゾ- β -ケトスルホン(-)-**12** へ変換後、三員環形成反応、さらにアジドのホモ共役付加反応を立体選択的に進行させることに成功し、得られた (+)-**14** をさらに官能基変換することで(+)-exiguamide の合成を達成した。合成品と比較して天然物は比旋光度の絶対値が小さく、天然物の光学純度が低い可能性が考えられたため、鏡像体である(-)-exiguamide の合成も合わせて行った。現在活性試験を実施しているが、その結果次第では誘導体化の検討も行う予定である。

