

論文の内容の要旨

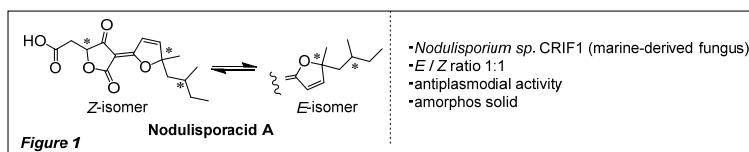
論文題目 : 5員環エーテルを有する天然有機化合物の効率的全合成

氏名 : 角谷龍展

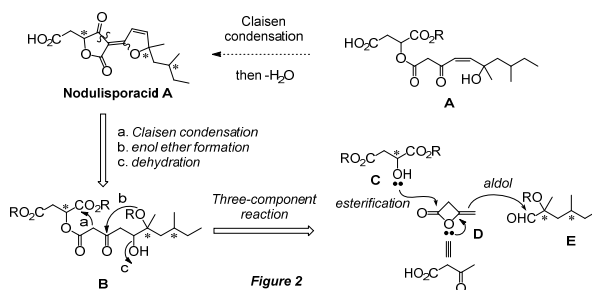
天然有機化合物は多種多様な構造を有しており、その全合成を行う際には数多くのアプローチが考えられる。それらの中から筆者は、比較的単純かつ短工程な『効率的全合成』を目指し合成研究を行った。本論文では、生合成仮説に準じた合成計画を立案することで効率的な合成を達成した Nodulisporacid A および標的分子の構造に即した効率的官能基化により全合成を達成した Urechitol A の 2 化合物に関してその詳細を記す。

<Nodulisporacid A の合成>

Nodulisporacid A は 2008 年、Kittakoop らにより海綿から単離された抗マalaria活性を有するテトロン酸系化合物である(**Figure 1**)¹⁾。本化合物の構造に関しては、その平面構造と、*E*/*Z* = 1 : 1 の平衡混合物であることが報告されているが、相対および絶対立体配置は解明されていなかった。そこで筆者は、Nodulisporacid A の生合成仮説に準じた各立体異性体の簡便な合成ルートの確立、および Nodulisporacid A の絶対立体配置の決定に向けて合成研究を行った²⁾。

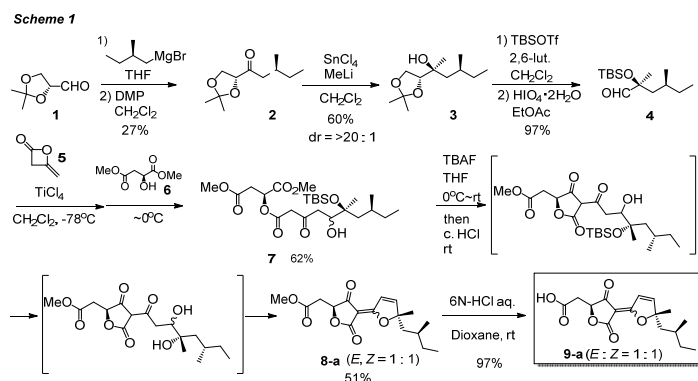


合成計画を **Figure 2** に示す。Nodulisporacid A は **A** のようなポリケチドでエステル化されたリンゴ酸誘導体が分子内 Claisen 縮合によりアシルテトロン酸となった後に、分子内でエノールエーテルを形成することで生合成されていると仮定し、それに準じた合成計画を立案した。すなわち **A** のポリケチド部分はアセト酢酸(等価体としてジケテン **D**)とアルデヒド **E** とのアルドール縮合生成物と考えられるので、リンゴ酸エステル **C** も加えた 3 成分により **B** を調製し、続く 3 工程により Nodulisporacid A を合成するという計画である。



実際の合成を以下に示す(**Scheme 1**)。アセトニドで保護されたアルデヒド **1** に対し Grignard 試薬を用い光学活性な 2-メチルブチル基を導入後、生じた水酸基を酸化しケトン **2** を得た。得られたケトン **2** に対し、文献情報を参考にジアステレオ選択的メチル化³⁾を行い、アルコール **3** に変換した。アルコール

ル 3 をシリル保護した後、過ヨウ素酸による脱保護・ジオール開裂を行い、キラルな α -シロキシアルデヒド 4 を合成した。アルデヒド 4、ジケテン 5、リンゴ酸ジメチル 6 の 3 成分を四塩化チタンを用いて連結させ所望の付加体 7 を収率 62% で得ることが出来た⁴⁾。得られた 7 に TBAF を作用させると Claisen 縮合に続いて TBS 基の脱保護が進行し、さらに反応液に濃塩酸を加えることにより環化・脱水反応が連続して起こり Nodulisporacid methyl ester 8-a¹⁾ を one-pot にて収率 51% で得ることに成功した⁵⁾。最後にエステル部位を加水分解することで Nodulisporacid 9-a (8 種異性体中の 1 種) の合成を達成した。



相対立体配置の決定に向け、同様の手法にて 2-メチルブチル基の立体化学を固定した残り 3 種の Nodulisporacid methyl ester¹⁾ 異性体(8-b ~ 8-d)全てを合成した。文献値との ¹H NMR スペクトルの比較により、その相対立体配置は 8-a に示すものであることが明らかとなった(**Figure 3**)。

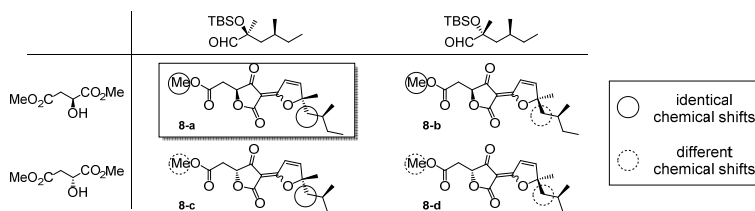
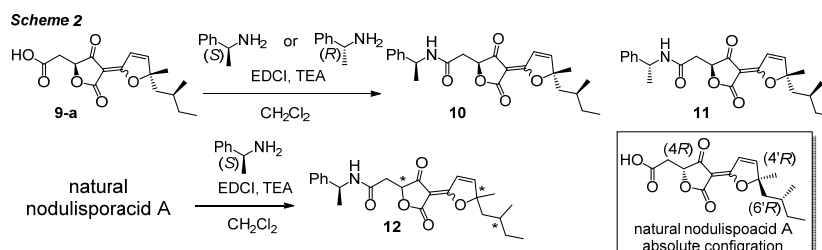


Figure 3

さらに絶対立体配置の決定に向け、合成した 9-a を S および R 体の α -メチルベンジルアミンと縮合し 10 と 11 をそれぞれ合成した。同様に天然の Nodulisporacid A と S 体アミンを縮合した 12 は ¹H NMR において 11 と一致した(**Scheme 2**)。このことより 9-a は *ent*-Nodulisporacid A であり、天然体は 4R, 4'R, 6'R の立体化学を有していることが判明した。この結果を受け、天然型エナンチオマーも合成した。



<Urechitol A の合成>

Urechitol A は 2009 年、Peña-Rodríguez らによりユカタン地方でリーシュマニア症に対する伝承薬 (薬草) として使われる *Pentalinon andrieuxii* の根より単離された化合物であり、X 線結晶構造解析により相対立体配置が解明されている⁶⁾。構造的な特徴として、5 員環エーテルを含む 3 環が籠状に縮環しているユニークな構造が挙げられる。本化合物の合成に向けては、この中心骨格を如何にして合成するかが鍵となるが、筆者はフランとオキシアリルカチオンの [4+3] 付加環化反応⁷⁾を用いる合成計画を立案した。Urechitol A には 2 つの 5 員環エーテルが存在するが、出発原料として各々に対応する置換フランを設定すると route A, B の 2 通りが考えられる (**Figure 4**)。いずれの場合においても [4+3] 付加環化体 **G**, **J** には適切な位置に酸素官能基、及び二重結合が一挙に導入されており、後の変換が容易であると考えた。

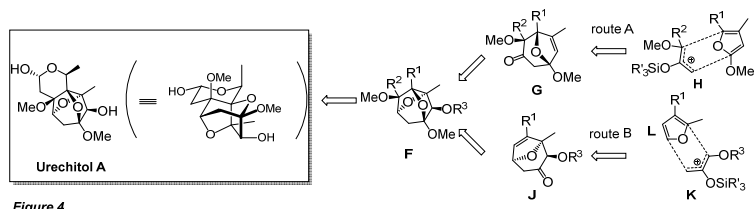
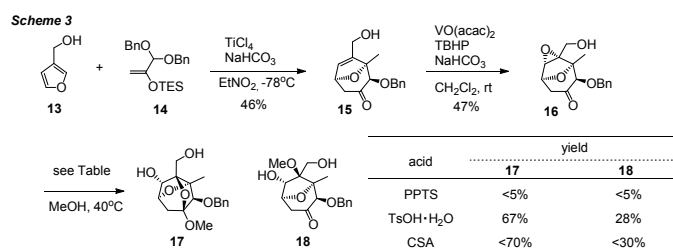


Figure 4

計画した 2 種の合成経路に関してそれぞれ検討を行った結果、route B にて (±)-Urechitol A の全合成を達成することが出来た (**Scheme 3 and 4**)⁸⁾。すなわちフラン **13** とシリルエノールエーテル **14** の共存下に四塩化チタンを作用させ、[4+3] 付加環化体 **15** を得た後、VO(acac)₂ を用いてエポキシ化を行い、化合物 **16** を単一のジアステレオマーとして得た。化合物 **16** に対しメタノール中にて TsOH·H₂O を作用させることで、ケトン部位のアセタール化に続き、エポキシドの開環を伴う架橋エーテルの構築が一挙に進行し、三環性の中心骨格を有する化合物 **17** の合成に成功した。



三環性の中心骨格を構築する際、TsOH·H₂O に替えて CSA を用い、無水条件下にて反応を試みた結果に変化は見られなかった。このことから、水によるエポキシドの開環が骨格形成の引き金になっているのではなく、メタノールのカルボニル基への付加に続くヘミアセタール性的水酸基によるエポキシドの開環が起きていると考えている。化合物 **17** と **18** の生成比に関しては、

- メタノールの付加がエクアトリアル側から優先して起こるため
 - 中間体 **M** と **N** との間での平衡状態が、立体的により安定な **M** に偏っているため
- のどちらかによるものであると考察している (**Figure 5**)。

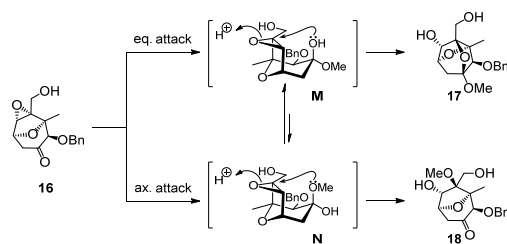
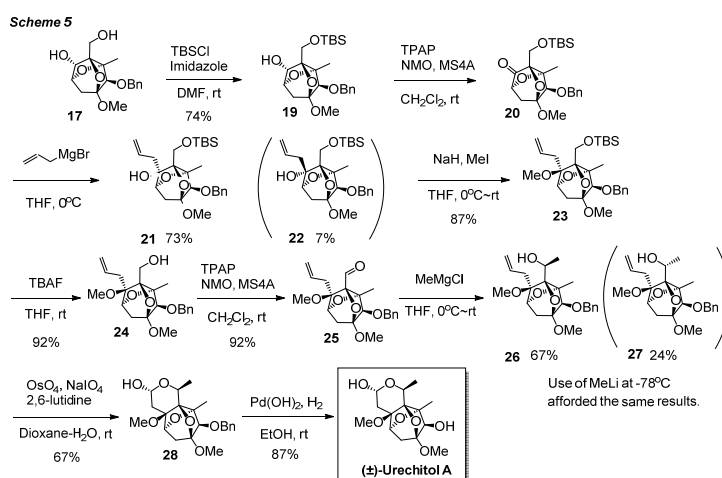


Figure 5

得られた化合物 **17** に対し、9 工程の官能基変換を行うことで(±)-Urechitol A の全合成を総収率 2.4%(12 工程)にて達成した(**Scheme 4**)。合成した(±)-Urechitol A の ^1H , ^{13}C NMR、Mass、および IR スペクトルは天然物と完全に一致した。



以上、筆者はこれまでに合成例がなく、また特異かつ複雑な構造を有する天然有機化合物である Nodulisporacid A および(±)-Urechitol A の全合成を達成した。本研究での試行錯誤が、少しでも有機合成化学の一助となれば幸いである。

References

- 1) Kasettrathat, C.; Ngamrojanavanich, N.; Wiyakrutta, S.; Mahidol, C.; Ruchirawat, S.; Kittakoop, P. *Phytochemistry*, **2008**, *69*, 2621-2626.
- 2) Sumiya, T.; Ishigami, K.; Watanabe, H. *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 2765-2767.
- 3) Mikoshiba, H.; Mikami, K.; Nakai, T. *Heterocycles*, **2000**, *54*, 585-588.
- 4) Izawa, T.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.*, **1995**, 161-164.
- 5) Booth, P. M.; Fox, C. M. J.; Ley, S. V. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1987**, 121-129.
- 6) Yam-Puc, A.; Escalante-Erosa, F.; Pech-López, M.; Chan-Bacab, M. J.; Arunachalampillai, A.; Wendt, O. F.; Sterner, O.; Peña-Rodríguez, L. M. *J. Nat. Prod.*, **2009**, *72*, 745-748.
- 7) a) Murray, D. H.; Albizati, K. F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4109-4112; b) Vidal-Pascual, M.; Martínez-Lamenca, C.; Hoffmann, H. M. R. *Org. Synth.* **2006**, *83*, 61-69.
- 8) a) Sumiya, T.; Ishigami, K.; Watanabe, H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 5527-5528; b) Sumiya, T.; Ishigami, K.; Watanabe, H. *Tetrahedron*, **2016**, *in press*.