

## 論文の内容の要旨

応用生命化学 専攻  
平成23年度博士課程 進学  
氏 名 若森晋之介  
指導教員名 渡邊 秀典

### 論文題目

新規骨格構築法を指向した生物活性物質の効率的合成研究

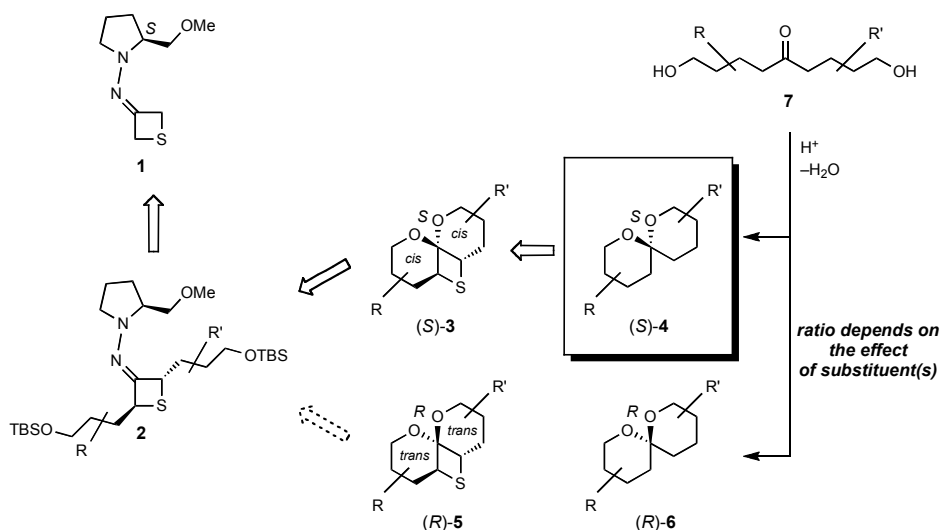
生物活性物質とは「生体内で何らかの作用を持つ物質」のことであり、人類はこれらを上手く利用することでめざましい発展を遂げてきた。以前は天然から単離できる成分をそのまま利用していたが、現在では天然からごく微量しか得られない生物活性物質を人為的に供給する、または天然から単離できるものよりも機能の高い生物活性物質を作ることができるようになった。しかしながら、構造的特徴により合成が困難な生物活性物質も少なくない。そのような生物活性物質の基礎研究や応用研究のためには、新規反応の発見だけでなく新しい合成的手法の開発が望まれている。そこで特異な構造に着目し効率的な構築法を開発を行うことを目的に、特徴的な構造を有する生物活性物質の合成研究を開始した。

#### 1) 新規スピロアセタール立体制御法の開発と応用

スピロアセタールの合成ではスピロ中心の立体選択的な構築に課題が多く、効率的でないことも少なくない。なぜならスピロアセタールにおけるスピロ中心の立体化学の構造にはアノマー効果と置換基の立体化学が大きく寄与しているにも関わらず、置換基の立体化学に依存してスピロ中心を立体制御しようとしているからである。そこで置換基の立体化学に関係なくスピロ中心の立体制御を行い、

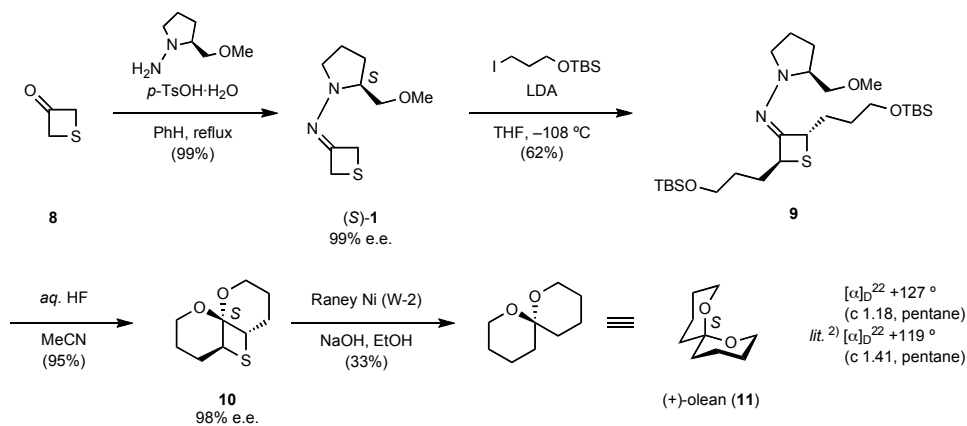
さらに通常は優先して得られないものであっても単一のスピロアセタールを立体選択的に合成できる、スピロ中心の立体選択的な新規構築法の開発を行った。

合成戦略を **Scheme 1** に示す。ケトン **7** を酸処理して得られるスピロアセタールは置換基 ( $R$  と  $R'$ ) とアノマー効果の双方が作用し、新たに生じるスピロ中心の立体化学の比率に影響を与える。その一方で **2** を環化した場合は四員環の立体的制約により *cis* 縮環 (**(S)-3**) のみが得られ、脱硫を行えば、置換基の有無に関わらず *S* のスピロ中心を有する (**(S)-4**) のみ合成できると考えた。環化前駆体 **2** は **1** より Enders 不斉アルキル化を用いることで導けるものとした。



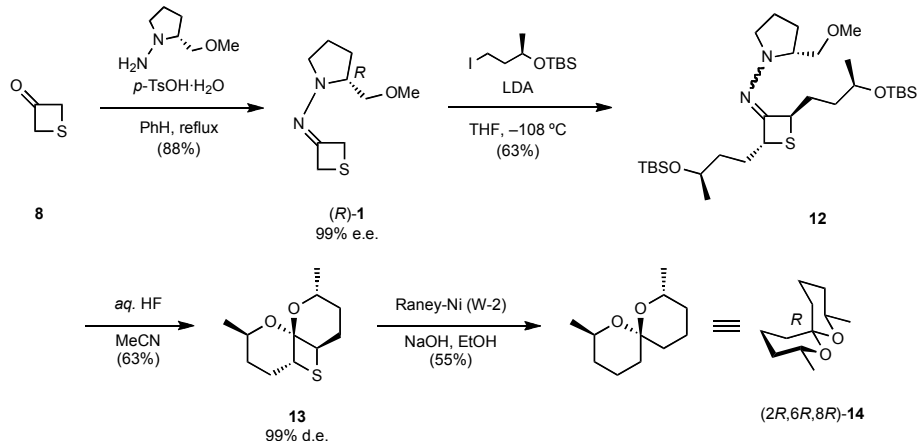
**Scheme 1.** Mechanism of new stereocontrol at spirocenter

置換基に依存せずにスピロアセタールの立体化学を制御するためには、置換基のないもののスピロ中心も制御できなければならない。そのためオリブミバエの性フェロモン<sup>1)</sup>の不斉合成を検討した。その結果、高いエナンチオ純度の (+)-olean (**11**) を得ることに成功した (**Scheme 2**)。



**Scheme 2.** Asymmetric synthesis of (+)-olean (**11**)

また天然に見られる多くのスピロアセタールは置換基を有していることから、置換基を有するもので、さらに通常は酸処理では優先して得られない立体化学を有するスピロアセタールの合成に挑戦した。その結果、ヒメハナバチの集合フェロモン<sup>3)</sup>の異性体であるアノマー効果のない(2*R*,6*R*,8*R*)-**14**の初の不斉合成を達成した(Scheme 3)。



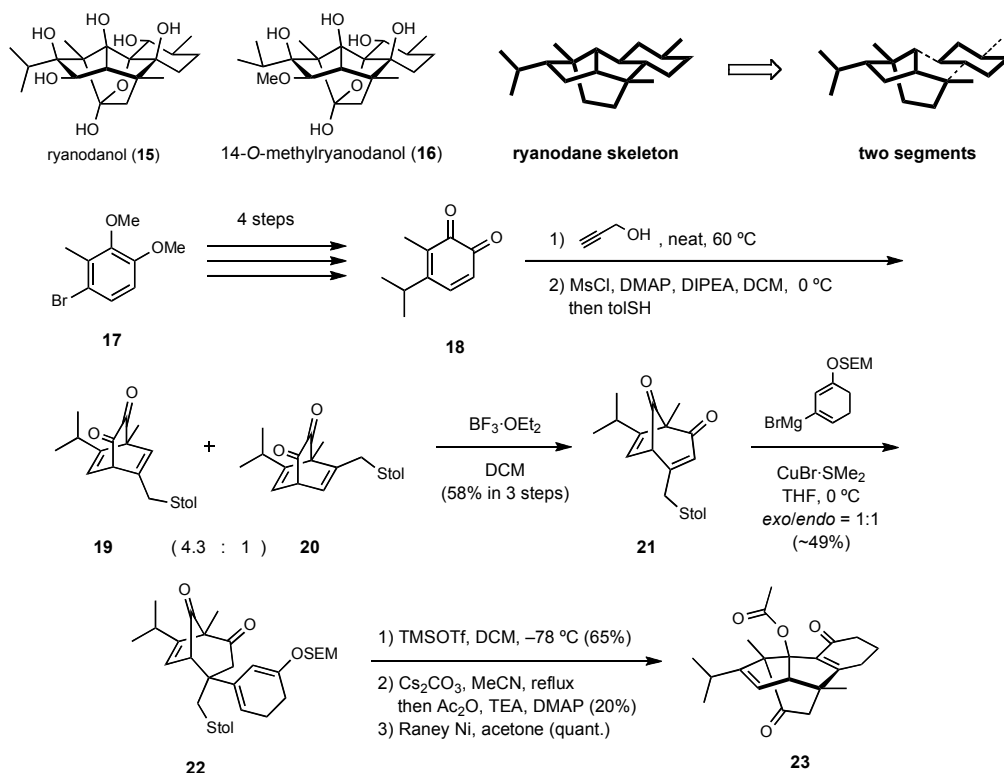
Scheme 3. First asymmetric synthesis of (2*R*,6*R*,8*R*)-**14**

本研究において開発した立体制御法は、他の天然物に見られるような置換基の有するスピロアセタールの立体選択的な合成にも十分適用可能であり、従来のスピロアセタール構築法に対し新しいアプローチを提案できたものと考えている。

## 2) 効率的な炭素骨格構築に基づくリアノダンジテルペンの合成研究

Ryanodanol (**15**) 及び 14-*O*-methylryanodanol (**16**) はコカノキの一種の熟果から単離、構造決定されたリアノダンジテルペンであり、デング熱を媒介するネッタイシマカの幼生に対し殺虫活性を示す<sup>4)</sup>。リアノダンジテルペンは五員環と六員環が複雑に縮環した炭素骨格を有しており、多数の酸素官能基が存在するため、その全合成は困難を極めていた。そこで簡便に炭素骨格を構築した後に酸素官能基を順次導入することで効率的な合成法を開発することを目的とし、リアノダン骨格を二つのセグメントの結合により合成する手法を検討した(Scheme 4)。

既知のカテコール誘導体 **17** を出発化合物とし、イソプロピル基の導入、酸化を経て *o*-キノン **18** を合成した。続いて逆電子要請型 Diels-Alder 反応を行い、トルイルチオ基に置換した **19** 及び **20** に変換した後に、転位によりビシクロ[3.2.1]オクタンジオン **21** を得た。続いて六員環セグメントの共役付加を行い *exo* 体 **22** を合成し、脱保護、分子内アルドール反応、脱硫を経て、メチル基を除くリアノダンジテルペンの全炭素骨格 **23** の構築に全 11 工程で成功した。



Scheme 4. Synthesis of ryanodane skeleton 23

このように既知の反応を巧みに組み合わせ独創的な合成的手法を開発することで、単純で小さな分子の立体制御を行い、また複雑で大きな分子を短工程で構築できたことは、効率的な合成を行えたものと考えている。本研究で開発した合成的手法を用いた応用研究がなされることで、生物活性物質の新たな研究や有機合成化学の更なる発展に貢献できれば幸いである。

#### 引用文献

- 1) R. Baker, R. Herbert, P. E. House, O. T. Jones, W. Franke, W. Reith, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1980**, 52.
- 2) K. Mori, H. Watanabe, K. Yanagi, M. Minobe, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 41, 3663.
- 3) W. Francke, W. Reith, G. Bergstörm, J. Tengö, *Naturwissenschaften* **1980**, 67, 149.
- 4) M. L. Barreiros, J. P. David, J. M. David, L. M. X. Lopes, M. S. de Sá, J. F. O. Costa, M. Z. Almeida, L. P. de Queiróz, A. E. G. Sant' Ana, *Phytochemistry* **2007**, 68, 1735.