



東京大学大学院農学生命科学研究科 森 直 紀

高効率合成を指向したリグナン及びテルペノイドの合成研究

はじめに

天然物合成は全合成を第一の目標とする学問であるが、実際に合成したサンプルは中間体も含めて、化合物の構造決定、作用機序の解明、構造活性相関などに用いられるため、その役割は多岐に渡る。上記いずれの場合においても十分量の試料合成が必須となるため、合成化学者には短工程かつ高収率である「高効率合成」の開発が強く求められている。筆者は以上の観点から「高効率合成」を強く意識し、以下に示すリグナン類とテルペノイドの合成研究を行った。

1. 新規不斉反応によるリグナン類の合成研究

リグナンとはフェニルフロパノイド二分子がC8位同士で結合した化合物群であり、抗酸化作用を示し健康食品としても販売されているセサミン、誘導体が抗がん剤として利用されているポドフィロトキシンなど生物活性の点からも重要な化合物が多い。他のグループによるこれまでのリグナン類の合成研究はラセミ体合成に関するものが多かったため、筆者は光学活性なリグナン類を合成するための新規不斉反応の開発および天然物合成への応用を研究目的とした(図1)。新規不斉反応の開発にあたっては、けい皮酸誘導体の二量化反応に着目した。すなわち、けい皮酸誘導体に不斉補助基としてL-プロリンを導入した**1**を用いることで、**2**に示したような不斉二量化反応を進行させ、光学活性なビスラクトン**3**を得ようと考えた。実際に、3,4,5-トリメトキシけい皮酸についてはa)の二酸化鉛を用いる条件において高収率(64%)かつ高鏡像体純度(>95% e.e.)で

3が得られることを見出した。一方、3,4-メチレンジオキシけい皮酸と3,4-ジメトキシけい皮酸はa)の条件では基質の分解が優先してしまったが、b)の電極酸化の条件を用いることでいずれも80% e.e.以上の鏡像体純度で**3**を得ることに成功した。そして**3**を共通中間体として、フロフランリグナンであるyangambin, sesamin, eudesmin, caruillignan Aとジアリールブタンリグナンであるsauriols A, Bの合成を全て10工程以内の短工程で達成し、本不斉反応の有用性も示すことができた。

2. 生合成経路を模倣した chamobtusin A の合成研究

Chamobtusin Aは2007年にヒノキ科の植物 *Chamaecyparis obtusa* cv. tetragon から単離・構造決定されたジテルペンアルコールイドである。そのユニークな2H-ピロール環構造は合成化学的にもまた生合成的にも非常に興味深い。そこで chamobtusin A の合成に関しては、生合成経路を模倣した短工程合成に挑むことにした(図2)。Chamobtusin A はアビエタンジテルペノイド**6**の芳香環が酸化的に開裂しケトアルデヒド**5**となり、アンモニアとの間で**4**のようにイミンを形成した後、分子内アザマイケル付加反応が進行することによって生合成されていると考えた。実際に、この分子内アザマイケル付加反応を鍵反応とする合成経路を考案し、 β -シクロシトラールより調製可能な**7**から13工程でラセミ体合成を、市販の**8**から12工程で光学活性体合成を達成した。本合成により筆者が提唱した生合成仮説の正当性も示すことができたと考えている。

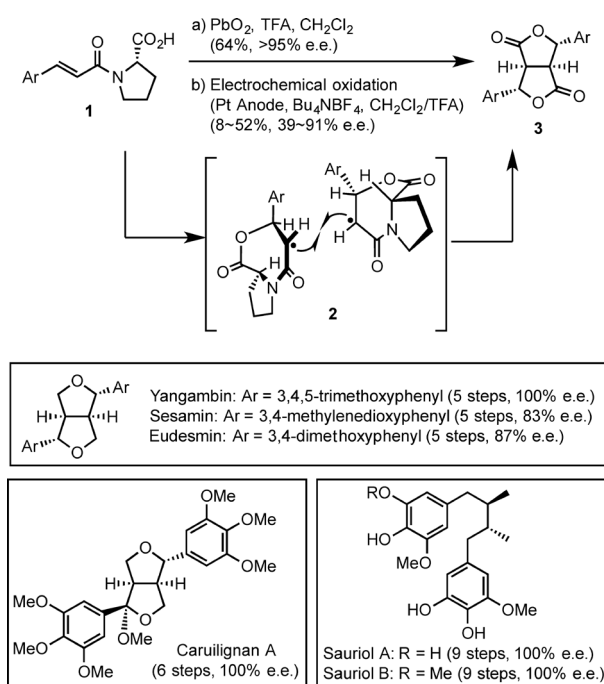


図1. けい皮酸誘導体の新規不斉二量化反応と天然物合成への応用

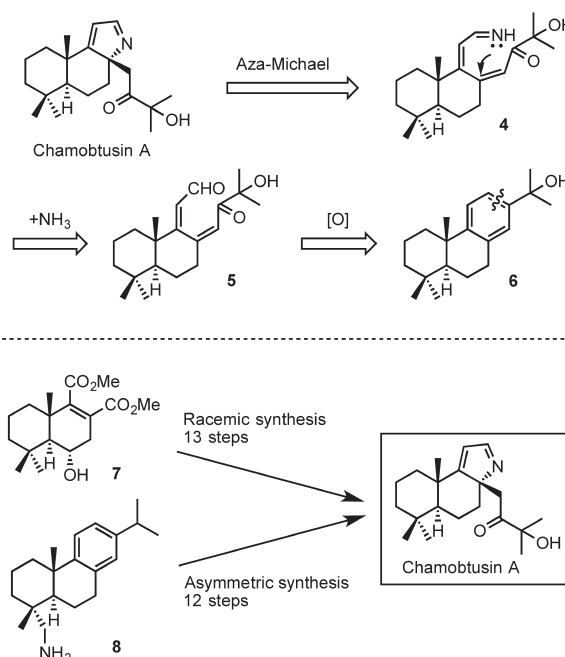


図2. Chamobtusin A の推定生合成経路と実際の合成

3. 昆虫摂食阻害物質 azadirachtin の合成研究

Azadirachtin は 1968 年にインドセンダンの種子から単離されたトリテルペノイドであり、強力な昆虫摂食阻害・成長阻害活性を示す。本化合物は 7 個の 4 級炭素を含む 16 個の連続する不斉炭素を有し、酸素官能基によって高度に酸化された極めて複雑な構造の天然物である。これまで世界中の多くの著名な天然物合成化学者が全合成に挑戦してきたにもかかわらず、成功に至ったのは 2007 年の Ley らのグループのみであった。そこで azadirachtin の合成に関しては純粋な意味での全合成への挑戦、すなわち超難関天然物を如何に美しく効率的に合成するかという課題のもと合成研究に取り組んだ (図 3)。Azadirachtin の合成において最も困難とされるのが非常に混み合った C8-C14 結合の構築である。他のグループは Claisen 転位やラジカル反応を利用して分子内で C8-C14 結合を構築しているのに対し、筆者はあらかじめ C8-C14 結合に相当する結合をアレンとして導入しておき、タンデム型ラジカル環化反応により全炭素骨格を構築する (11→12) という独創的な合成法を考案した。

左側ユニットとなる **9** の合成においては、当初はピロンとジエノフィルのエンド選択的 Diels-Alder 反応による骨格構築を計画したが、予想に反してエキソ付加体が優先して得られた。そこで、Diels-Alder 反応-脱炭酸-Claisen 転位を用いる新たなアプローチを用いて基本骨格を構築し、続いてシクロヘキセノン環の酸化的開裂とアルドール反応による再閉環により正しい立体化学を有する A 環部を構築した。最終的に、既知化合物より 18 工程で **9** を光学活性体として合成することに成功した。右側ユニットとなる **10** の合成は文献既知の光学活性なシクロペンテノン誘導体より開始し、酢酸エチルとのアルドール反応、オゾン酸化による環拡大などを含む 18 工程の変換により合成を達成した。左右ユニット **9** と **10** から 2 工程で **11** を得た後、鍵反応であるタンデム型ラジカル環化反応を行ったところ、期待通り azadirachtin の全炭素骨格を有する **12** を得ることができた。さらに **12** に対し、C 環部の 5 員環ヘミアセタール構造の構築などを行うことで Ley らの合成中間体 **13** へと導くことに成功した。**13** から 9 工程で azadirachtin への変換が可能であるため、ここに azadirachtin の形式不斉合成を達成することができた。筆者が行った azadirachtin の合成は 39 工程であり、これまでに唯一報告されている Ley らの 62 工程の合成と比べても非常に効率的な合成を達成できたものと考えている。

おわりに

以上述べてきたように、筆者は「高効率合成」を指向して、光学活性なリグナン類と 2 種のテルペノイド (chamobtusin A と azadirachtin) の合成研究を行った。いずれの合成においても、工程数、総収率は他の合成例と比べて遥かに優れたものになっており、目標とした「高効率合成」を達成できたものと考えている。最近では、天然物合成は円熟期を迎え容易になりつ

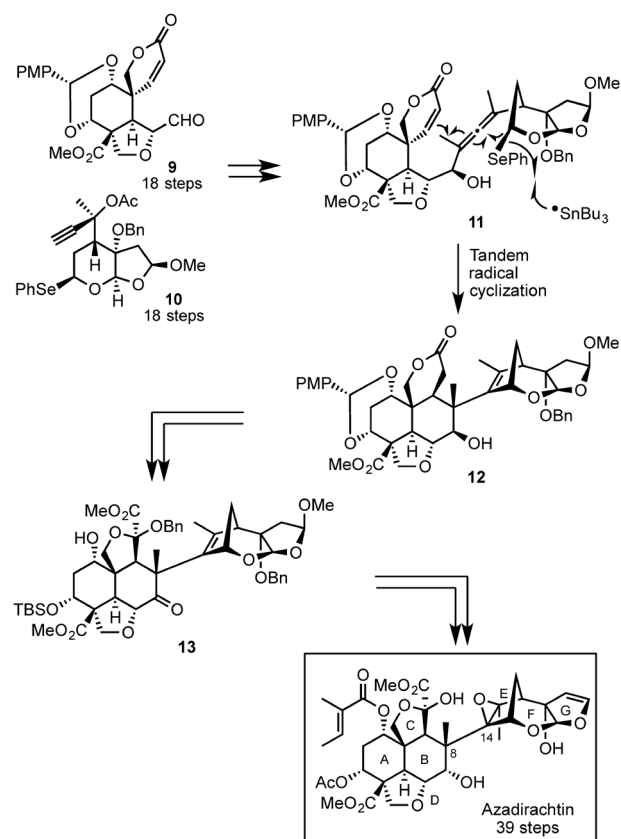


図 3. Azadirachtin の合成

つあるという意見がある一方で、重要な生物活性を有するにもかかわらず複雑な構造のため合成が制限されている天然物が未だに多く存在するのこともまた事実である。今後もそのような魅力的な天然物の効率的な全合成に挑み、合成した化合物を通して化学、生物学の分野に貢献していきたいと考えている。

謝 辞 本研究は東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻有機化学研究室で行われたものであります。先ず始めに、本研究の機会を与えてくださり、卒論配属から現在に至るまでご指導ご鞭撻を賜りました渡邊秀典先生 (東京大学教授) に心より感謝いたします。本研究を行うにあたり、ご指導、ご助言を賜りました森 謙治先生 (東京大学名誉教授)、北原 武先生 (東京大学名誉教授)、石神 健先生 (東京大学准教授) に深く感謝いたします。また、本研究の発展にご協力いただいた共同研究者である伊藤大輔博士 (Azadirachtin の合成研究)、古田亜希子博士 (リグナン類の合成研究)、葛谷一馬氏 (Chamobtusin A の合成研究) に心より御礼申し上げます。最後になりましたが、本奨励賞にご推薦くださいました日本農芸化学会関東支部長・西村敏英先生に厚く御礼申し上げます。