

平成28年4月1日発行(毎月1回1日発行) 通巻779号 昭和15年4月18日第3種郵便物認可 CODEN:KAKYAU ISSN 0451-1964

C H E M I S T R Y

化学

APRIL
2016
Vol.71

4

特集 • Special issue

自然界の神秘に挑む! 天然物の全合成

新連載 • New series

人びとを魅了してやまない
色彩の美と科学



全合成の最先端研究 IV

リアノジン類の統一的全合成

—多様性を志向した共通中間体の設計戦略

長友 優典・井上 将行

東京大学大学院薬学系研究科

PHOTO: samartiw/Shutterstock.com

テルペノイドは最大の天然物群をなし、さまざまな炭素骨格に分類され、かつそれらの共通骨格のなかには酸化度が異なる類縁体が多数存在する。その構造多様性のため、テルペノイドは広範な生物活性を示し、医薬品の発見・開発において重要な役割を果たしてきた。それゆえ、官能基の有無や立体化学および酸化度に左右されない汎用性の高い合成戦略は、構造類縁体を一挙に得るうえで最適な方法である。また天然物に限らず、その構造を基盤とした新たな生物活性分子創製に有効利用できる。このような戦略を実現するためには新しい反応・方法論の開発と応用が肝要となる。

筆者らは、官能基がきわめて密集したテルペノイドである6種のリアノジン類(1~6, 図1)の統一的全合成を達成した¹⁾。本稿ではその戦略の設計と実現について紹介したい。

リアノジン(1)は1-*H*-ピロールカルボン酸エステルとジテルペン構造(2:リアノドール)によって構成される。2は複雑に縮環した5環性骨格(ABCDE環)上に、六つのヒドロキシ基およびヘミアセタールをもち、八つの4置換炭素を含む連続した11の不斉中心が存在する。共通の炭素骨格をもつ類縁化合物1~6は、C1, 2, 3, 15, 18位の酸化度と結合様式が異なるため、それらの生物活性もチャネル開閉制御(1)、殺虫(2~4)、抗補体(4~6)、免疫抑制(6)と多岐に渡る。

筆者らは1~6を統一的に全合成するために、1~5のC2, 3位の置換基を除くすべての炭素骨格ならびに酸素官能基をもつ5環性化合物16を共通中間体として定めた(図1)。さらに、次の三つの戦略を立案した。

- ① 分子の C_2 対称性を利用した2方向同時官能基変換
- ② ラジカル反応による非対称化および4置換炭素構築
- ③ C2, 3位選択的官能基変換を鍵とする統一的全合成

以降で、それぞれの戦略ごとに本合成の概略を述べる。全体像は図1にまとめた。

戦略①: 1~5の分子骨格に内在する C_2 対称性に着目し、2方向同時反応を行うことにより、官能基変換に要する工程数を大幅に減らすことに成功し、AB環部を含む3環性鍵中間体10を効率的に合成した。すなわち、2環性化合物7^{1b,2)}から環拡大反応と酸素官能基導入を含む同時変換で8へと導き、酸が触媒するエンジオール9への互変異性化およびC4, 12位間での渡環アルドール反応³⁾を経て、四つの4置換炭素を含む鍵中間体10を12工程で合成した。

戦略②: C_2 対称分子10のオレフィン部位への酸素官能基導入を経た非対称化、およびC11位4置換炭素構築の双方をラジカル反応の活用で実現し、共通中間体16を効率的に合成した。まず、オレフィン部位のラジカル的過酸素化と脱離反応を組み合わせた新規ケトン形成反応で10の非対称化を実現した。すなわち、10を酸素雰囲気下、2価コバルト触媒とトリエチルシランで処理し、C15位にトリエチルシリルペルオキシドをもつ11を構築した。次に塩基存在下、フッ化物を作用させると、中間体12を経由したアルコキシドの脱離が進行し、C15位にケトンを形成できた。このケトンはすみやかに近傍のC11位ケトンと渡環型の水和を受け、13へと変換された。13の二つのヒドロキシ基を位置選択的に官能基化し、チオ炭酸エステル14を得た。14をラジカル反応の条件に供すると、C11位に生じた α -アルコキシ橋頭位ラジカルがアリルトリブチルスズで捕捉され、立体的にきわめて込み入ったC11位に4置換炭素を構築でき、6連続不斉中心をもつ4環性化合物15が合成できた。続いて、15の末端オレフィンの内部への異性化、C6位への立体選択的5炭素ユニットの導入、閉環メタセシス反応、および生じたC9, 10位オレフィンの立体選択的水和を含む9工程でC環を構築した。これにより、統一的合成戦略の鍵となる5環性共通中間体16の合成を完了した。

戦略③: 立体化学制御因子としてAB環上を覆うかさ高いアセトニド基を利用し、C2, 3位立体選択的官能基化による16からのリアノジン類1~6の統一的全合成を達成した。まず、リアノジン(1)の合成について述べる。16からC2位への立体選択的イソプロペニル基導入を含む5工程で17としたのち、ヒドロキシ基の配向を利用したC3位ケトンの立体選択的還元で18を得た。非常に立体障害の高いC3位への1-*H*-ピロールカルボン酸エステル導入は困難を極めたが、C3位ヒドロキシ基にグリシン保護体19を縮合したのち、2か所の求電子部位をもつ3炭素ユニット20とのピロール環形成反応を行うことで実現した。これで、共通中間体16から12工程の変換で1の初の全合成が達成された。また、18を接

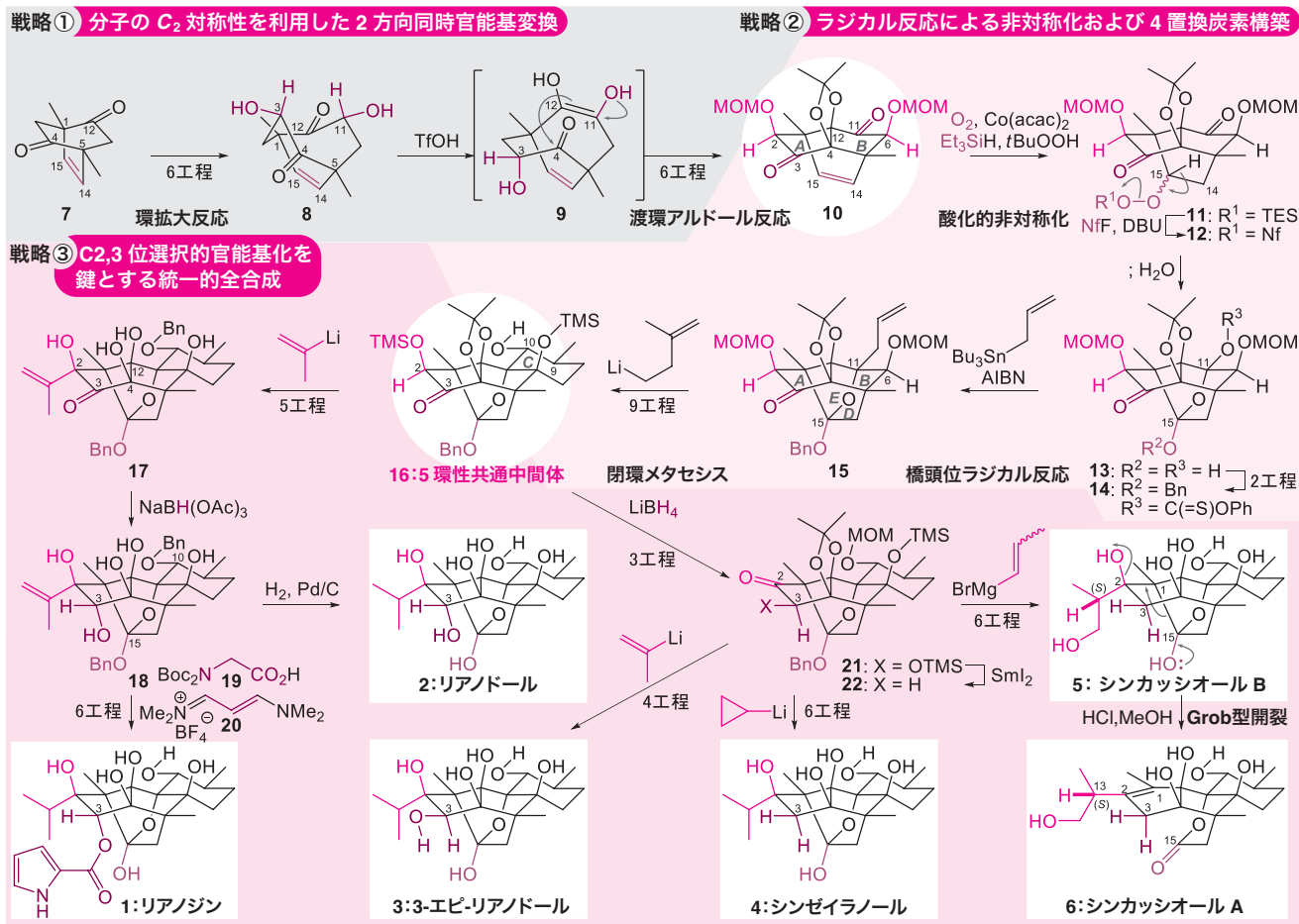


図1 リアノジン類の統一的全合成

触水素化に付すことでリアノドール(2)の全合成も達成した。

次に、C2, 3位の官能基化を変更することで3-エピ-リアノドール(3)およびシンゼイラノール(4)の全合成を達成した。2および3のスペクトル解析の結果、3が天然物からの単離報告がなされていたリアノドール⁴⁾の真の構造であることを明らかにした。

最後に、C2位へのヒドロキシイソプロピル基の導入を経てシンカッシオール B(5)を全合成した。さらに、5を酸性条件に晒すとC2位ヒドロキシ基の脱水を伴って、Groß型のC1-C15結合開裂反応が進行し、シンカッシオール A(6)を与えた。

以上のように、筆者らは新しい合成戦略・鍵反応を駆使して、6種のリアノジン類1~6の統一的全合成を達成した。本成果は、官能基がきわめて密集したテルペノイドの全合成における戦略、および鍵反応開発の重要性を示している。また、本研究で展開した合成戦略は強力な生物活性をもつほか

のリアノジン類の網羅的全合成、および天然物を凌駕する機能を付した人工分子の創出を可能とする。これら分子の詳細な機能評価が、リアノジン類に潜在する新たな生物活性の発見や、生体機能の新しい解析法・制御法の開発へとつながることが期待される。

参考文献

- 1) a) M. Nagatomo, M. Koshimizu, K. Masuda, T. Tabuchi, D. Urabe, M. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.*, **136**, 5916 (2014). b) M. Nagatomo, K. Hagiwara, K. Masuda, M. Koshimizu, T. Kawamata, Y. Matsui, D. Urabe, *Chem. Eur. J.*, **22**, 222 (2016). c) K. Masuda, M. Koshimizu, M. Nagatomo, M. Inoue, *Chem. Eur. J.*, **22**, 230 (2016). d) M. Koshimizu, M. Nagatomo, M. Inoue, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **55**, 2493 (2016).
- 2) K. Hagiwara, M. Himuro, M. Hiraama, M. Inoue, *Tetrahedron Lett.*, **50**, 1035 (2009).
- 3) D. Urabe, M. Nagatomo, K. Hagiwara, K. Masuda, M. Inoue, *Chem. Sci.*, **4**, 1615 (2013).
- 4) A. Gonzalez-Coloma, M. G. Hernandez, A. Perales, B. M. Fraga, *J. Chem. Ecol.*, **16**, 2723 (1990).

ながとも・まさのり ● 東京大学大学院薬学系研究科助教, 2012年東京大学大学院薬学系研究科統合薬学専攻博士後期課程修了, <研究テーマ>天然物合成化学, <趣味>剣道(最近はもっぱら観戦)
いのうえ・まさゆき ● 東京大学大学院薬学系研究科教授, 1998年東京大学大学院理学系研究科博士課程修了, <研究テーマ>天然物合成化学, 生物有機化学, <趣味>サイクリング, 海外ドラマ鑑賞