

# フロラクトン型クレロダンジテルペノイドの合成研究

野 澤 雅 人\*

## Synthetic Study of Furolactone-Type Clerodane Diterpenoids

by Masato NOZAWA

植物成分の中には様々な生理活性をもつ有機化合物が知られているが、これらを化学合成する際に立体化学の制御が大きな問題となる。特に、単環性化合物はコンホーメーションがフレキシブルな為、立体選択的な置換基の導入は難しいと考えられる。一方、双環性化合物は骨格がリジッドであり、立体選択的な制御が容易であると考えられる。著者は立体選択的に合成した双環性化合物の一方の環を開裂し、単環性化合物の立体制御を行うという手法を用い、数種のテルペノイドの全合成に成功した。ここで、出発物質には光学的に純粋な Wieland-Miescher ケトン類縁体を用いた。さらに、より高次のテルペノイドとしてフロラクトン型クレロダンジテルペノイドの全合成を試み、その全合成に成功した。

第一章では、Wieland-Miescher ketone の改良合成について述べた。光学的に純粋な Wieland-Miescher ケトン類縁体は、トリケトン体から、DMF あるいは MeCN 中、フェニルアラニンを経由の不斉反応触媒として、カンファースルホン酸の存在下で反応温度を徐々に上昇させる方法により、高い光学純度で S 体、R 体を作り分けることができる。この化合物は、多くのグループで全合成の出発原料として用いられ成功を収めてきた。しかし、従来法では、不斉源であるアミノ酸とカンファースルホン酸を比較的多量に使うこと、および 1 日に 10 °C の割合でゆっくりと温度上昇を行っていた為、反応時間を要するという問題点があった。これらの問題点を解決

すべく、固相反応やイオン液体を用いた試みを行ったが、収率、光学純度共に従来法を超えるものではなかった。しかし、イオン液体はリサイクルが可能であることに着目し、アミノ酸、カンファースルホン酸を含む反応系のリサイクルを検討したところ、ファーストサイクルにおいては低かった収率が、リサイクル 1 回目以降では向上した。一方、光学純度はリサイクルを繰り返す度に低下した。これは、抽出溶媒にフェニルアラニンが少量分散移行してしまうことが原因であると考えられた。そこで、イオン液体を抽出溶媒であるエーテルとの分離能に優れた [hmim]PF<sub>6</sub> に代え、さらにフェニルアラニンの溶解性を高くする為に、高極性の共溶媒として DMI (1,3-Dimethyl-2-Imidazolidin-one) を添加した。改良後の収率、光学純度は共に MeCN を用いた従来法と同等に高く、さらにリサイクルしても、収率および光学純度の低下がほとんどなかった。

第二章では、Wieland-Miescher ケトン類縁体を用いたシクロファルネサン型セスキテルペノイド (+)-7 $\alpha$ -Hydroxy-6,11-cyclofarnes-3(15)-en-2-one の合成について述べた。Mori らにより天然物のエナンチオマーの全合成が達成され絶対構造が決定されていたが、光学分割によって調製した原料の光学純度は低く、また鍵反応であるオレフィンの MCPBA 酸化では 1 対 1 のジアステレオマー混合物を与えていた。この結果を踏まえて、著者は、独自に、光学的に純粋なシクロファルネサン型セスキテルペノイドの効

\*新潟大学自然科学研究科

現在 デンカ生研株式会社

[新潟大学博士 (工学) 平成20年3月24日授与]

率的全合成を目的に研究を行った。(S)-(+)-Wieland-Miescher ケトン類縁体を出発物質に用い、固相 Baeyer-Villiger 反応を鍵反応として、光学活性体の全合成を検討した。重要中間体であるデカロンをジクロロメタン中での Baeyer-Villiger 反応により、ラクトンへ変換しようと試みたが、非常に低収率であり、原料回収が多かった。そこで、基質と過酸との間の接触頻度を高くする目的で、無溶媒での Baeyer-Villiger 反応を行うと、好収率でラクトンを得ることができた。さらに、系内に炭酸水素ナトリウムを入れて反応を行うと、より短時間で反応を完結させることができた。ラクトンからは、加水分解、メチレン導入等を経て、目的化合物を得た。光学純度は97%eeであった。

第三章では、(-)-Methyl Barbascoate の合成について述べた。Methyl barbascoate は、Wilson らによって1976年、トウダイグサ科の植物 *Croton californicus* より単離構造決定されたフロラクトン型クレロダンジテルペノイドである。全合成の報告が無い事、フロラクトン環の導入に興味を持たれた事などから、2004年、当研究室の浜野らにより立体化学が制御された (-)-Methyl Barbascoate の全合成が検討され、そのラセミ体の合成に成功している。著者は、浜野らの合成法に則り、光学活性な (R)-(-)-Wieland-Miescher ケトン 類縁体 (99%ee 以上) から、反応条件の改良を行いつつ光学活性な 12R-Methyl Barbascoate の全合成を検討し、その全合成に成功した。特に、収率が不満足であった一酸化炭素挿入反応では、溶媒量のメタノール中、Pd(OAc)<sub>2</sub>, n-Bu<sub>3</sub>N, DPPF, 90 °C, 1 h の反応条件にて高収率でカルボキシメチル化を進行させることができた。得られた (-)-Methyl barbascoate の旋光度値は天然物の報告値と一致した。

第四章では、非含窒素幻覚物質 (-)-Salvinorin の合成について述べた。Salvinorin A は、メキシコ産シソ科植物 *Salvia divinorum* より単離された特異なフロラクトン型ネオクレロダンジテルペノイドである。この化合物は既存の有機化合物の中で最強の幻覚作用を示し天然から得られる初めての N 原子を含まない κ オピオイド選択的アゴニストであることが報告された。そのため、LSD など従来の活性物質とは異なる作用機構が期待され、精神病、アルツハイマー病など中枢神経系の疾病治療のリード化合物として注目されている。著者は、特徴的な生理活性および高度に酸化された構造に興味を持ち Salvinorin

類の合成を検討した。Salvinorin A には、7つの不斉中心、5つの異なった酸素官能基が存在するため、立体選択的、位置および化学選択的な合成計画が必要となる。特にフラン環の酸化や容易に進行する 8 位異性化が大きな問題点である。まず、還元的アルキル化によるエステル側鎖の導入を検討した。光学的に純粋な Wieland-Miescher ケトンの酸化により 1-ヒドロキシ体に導き、Li / NH<sub>3</sub> 中ヨード酢酸エチルを用いた還元的アルキル化により、アルキル化体を得た。この時、脱水体も副生したが、反応温度を低く保つことによりその生成を抑えることが出来た。続いて、フリルアルコールの合成と Salvinorin A の合成について述べた。アルキル化体のケタール脱保護を行いビスケトンとした後に、Wittig 反応を試みたところ、2つのカルボニル基が exo メチレン化され、あわせて 1 位アルコールとエステル側鎖がラクトン環を形成した化合物が得られた。これを、LAH 還元によりジオールとし、1 級と 2 級アルコールをそれぞれ TBS, MPM 基として選択的に保護した。続いて、2 個所の exo メチレン部をビスアセタールへ導き、TBS 基の選択的脱保護、ホルミル基への酸化によりアルデヒドとし、3-フリルリチウムを付加させ、12R : 12S = 3 : 2 の比率でフリルアルコールを得た。続いて、12S-フリルアルコールの酸処理を行うと、アセタールの脱保護を経てヘミアセタール化が進行した。MPM 基の脱保護の後、一挙に 3 つの酸素官能基の酸化を行った。その後、メチルエステル化を経て、2-deacetoxyalvinorin A の合成に成功した。さらに TES エノールエーテルへと導き、二相系で Rubottom 酸化することで 2 位へのヒドロキシル基導入に成功した。TES エノールエーテル化において塩基処理の時間を短くする事により、8 位異性化の問題を解決する事が出来た。最後に酢酸を用いた光延反応を行うことで Salvinorin A の全合成を達成した。

まとめとして、著者は光学的に純粋な Wieland-Miescher ケトンを用い、効率的に単環性化合物、及び高次なテルペノイドの全合成に成功した。

謝辞：本研究をおこなうにあたり主指導教員・萩原久大教授、副指導教員・鈴木敏夫教授、星隆先生を中心とした多くの皆様の御指導を賜りました。謹んで御礼申し上げます。