

(+)- オブツセニンの合成研究

上 村 敏 之*

Synthetic Study on (+)-Obtusenyne

by Toshiyuki UEMURA

近年、海洋産天然物の特徴的な化合物として、含ハロゲン中員環エーテル化合物が数多く単離、構造決定されている。その中で、紅藻 *Laurencia obtusa* から単離、構造決定された (+)-Obtusenyne は中員環エーテルの中でも有機合成上、その構築が最も困難であると予想される 9 員環エーテル構造を基本骨格とし、更に、 α, α' -アルキル側鎖が *trans* 配向を有する特異な構造である事から格好の合成ターゲットとなっている天然物である。これまで村井, Crimmins, Holmes らのグループによりその全合成が達成されているが、いずれの合成ルートにおいても、オキソネン骨格の効率的構築、 α, α' -位の立体化学の制御が鍵とされ、それぞれ様々な工夫がなされている。筆者は、独自の合成ルートにより上記の課題を解決し、(+)-Obtusenyne の高立体選択的全合成を行うことを研究目的とした。

第一章では、含ハロゲン中員環エーテル化合物の起源、構造的特徴、生理活性、生合成経路、および化学的研究など本研究の背景について述べた。

第二章では、本研究の合成ターゲットである (+)-Obtusenyne の全合成を達成するための課題を述べた。これまでおこなわれている村井, Crimmins, Holmes らのグループによる合成戦略の特徴、鍵となる反応を解説し、各々の優れた点、改善すべき点を述べた。また、当研究室で行われてきた関連化合物の合成研究に触れ、その中で開発された $\text{Eu}(\text{fod})_3$ を用いるヒドロキシエポキシドの閉環反応による中員環エーテル骨格の立体選択的構築法について述べた。

第三章では、(+)-Obtusenyne の 1 つ目の合成アプローチについて述べた。その合成戦略は、基本骨格

となる 9 員環エーテル構造が有する全ての官能基を予め備えた鎖状化合物を環化前駆体として想定し、第二章で述べた当研究室で開発された独自の中員環エーテル構築法を適用しようというものである。

D-mannitol を共通の出発物質とし、エポキシフラグメントとジエポキシフラグメントを合成した。両者を、山口法を用いてカップリングをおこない、更に数段階を経て必要となる必要となる環化前駆体を立体選択的に合成した。得られた化合物を $\text{Eu}(\text{fod})_3$ で処理し閉環反応をおこなった。しかし、目的とする 9 員環エーテル化合物は全く得られず、原料が回収されるのみであった。この結果から、求核攻撃をうけるエポキシドの近傍の C7 位酸素官能基が閉環反応を阻害していると考えられた。

第四章では、第三章の結果を踏まえ、別ルートによる合成戦略をたてた。即ち、C7 位酸素官能基の導入を、9 員環エーテル構築後に導入することとし、その足がかりとなる官能基として 2 重結合を導入した鎖状化合物を環化前駆体として想定した。

L-Ascorbic acid から導かれるアセチレンフラグメントと (+)-酒石酸ジエチルから導かれるエポキシドフラグメントを、山口法を用いてカップリング反応をおこなった。続く数段階を経て必要となる環化前駆体を合成した。この化合物の閉環反応はスムーズに進行し、目的とする 9 員環エーテル化合物が高収率で得られることがわかった。続いて、C8,9-2 重結合を足がかりとする C7-ホモアリルアルコールの立体選択的導入をおこなった。先に得られた 9 員環エーテル化合物を MCPBA で処理したところ、立体選択的に α -エポキシドが得られた。MM2 計算によ

*エーザイ株式会社

[新潟大学博士 (工学) 平成19年3月25日授与]

り予想される9員環エーテル化合物の最安定立体配座から、convex面である α -側から反応が進行した結果である。続くフェニルセレンルアニオンのエポキシドの開裂反応はC8位から位置選択的に進行し、続く酸化的脱離反応によりアリルアルコールへと誘導した。C9位水酸基の隣接基関与を利用する β -エポキシドの導入は立体選択的に進行した。次に、C9-水酸基の脱離反応をおこなうため、メシラートへの変換を行った。しかし、生成したメシラートは環内エーテル酸素の渡環反応を受け、オキシニウムイオンを経由した副生成物を与えることがわかった。

第五章では、第四章で進行した予想しない渡環反応を抑えるための新しい合成戦略をとり、(+)-Obtusenyneの全合成を達成した。第四章での渡環反応を抑えるための合成設計として、6員環アセドニド部分構造を導入した。この基質変更をおこなった場合、第四章で述べた環化前駆体の1部を変更するだけで、全体の合成戦略と大幅なルート変更を必要としない。また、官能基の立体選択的導入に重要となる安定立体配座も類似のものとなり、同様な高い立体選択性を示すと予想される。実際、閉環反応による9員環エーテルの合成、C8,9-2重結合の α -エポキシ化、エポキシドの位置選択的開裂と脱離反応、続くC9位水酸基の隣接基関与を利用する β -エポキシドの導入は予想通り、高立体選択的に進行した。得られた化合物のC9位水酸基のメシル化をおこなったところ、渡環反応は進行せず、目的とするメシラートを得ることができた。続いて、フェニルセレンル基へと置き換えた後、酸化的脱離をおこないアリルエポキシドを得た。エポキシドの位置選択的

開裂はDIBAL/*n*-BuLiにより達成され、目的とするC7-ホモアリルアルコールの立体選択的導入をおこなった。以上の様に、(+)-Obtusenyne合成に必要な全ての官能基を有する9員環エーテル基本骨格の構築に成功した。続いて、C5-水酸基の除去をおこなった。水酸基をブロム化し、常法により加熱還流下でラジカル還元をおこなったところ、発生したラジカルは環内2重結合への付加反応がおこることがわかった。この問題は、照射下低温でラジカル還元することにより解決することができた。次なる課題は、C15位へのC1ユニットの伸張である。小槻らの方法を用い、トリフラートを脱離基としたメチル化をおこなった。しかし、トリフラート中間体は非常に不安定であり目的とする生成物は全く得られなかった。この問題は、ビストリフルオロメチルフェニルсульフォナートを脱離基とすることにより解決することができ、高収率で目的生成物を得ることができた。続いて、アルデヒドから改良Corey法により得られる1,1-ジプロモオレフィン、上西法により還元しZ-プロモオレフィンへと変換した。次に園頭カップリングをおこないcis-エンイン側鎖を導入した。最後のステップとして、C7位へのクロル基の導入をおこない、(+)-Obtusenyneの立体選択的全合成を達成した。

まとめとして、筆者はEu(fod)₃を用いるヒドロキシエポキシドの閉環反応を基軸とし、全ての立体化学を完全に制御した(+)-Obtusenyneの高立体選択的全合成に成功した。

謝辞：本研究をおこなうにあたり主指導教員・鈴木敏夫教授および副指導教員・萩原久大教授に御指導を賜りました。謹んで御礼申し上げます。