

序論

自然から得られる有機化合物の一部は、人類にとって有益な効果をもたらし、古来より人類の生活に利用されてきた。近年では科学技術の発展に伴い、有用な成分を含む生物から抽出・精製し、質量分析や核磁気共鳴 (NMR)、X線結晶構造解析などにより1つの化合物を単離し、構造決定できるようになった。その中で、様々な生理活性を有する化合物や、ユニークな構造を持つ化合物が得ることができた。

しかし、天然物の正確な構造決定を行うことは度々困難な場合があり、NMRを用いた分析法によって決定した化合物においても構造訂正が報告された例は少なくない。一方化学合成によって構造が決定された化合物の訂正例はわずかであった。これは化学合成が天然物の構造を決定する方法として非常に信頼性が高いことを示している。また当研究室でセコスリキシドの合成研究を行った際、報告された構造が誤りであることが分かり、真の構造を合成しその構造を訂正した (Figure 1)。

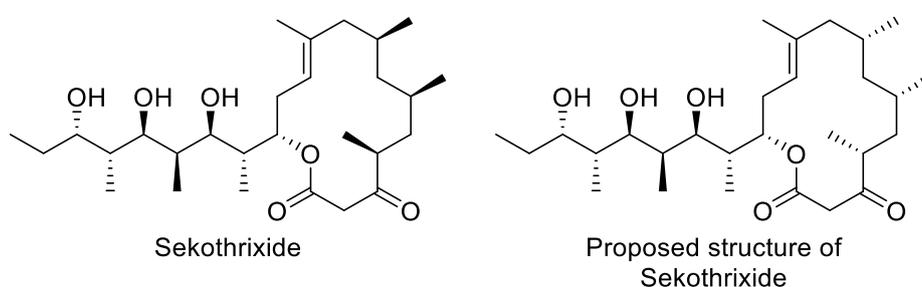


Figure 1

複雑な構造を持つ天然物の全合成では、既知の反応や合成法の組み合わせでは合成できない場合がある。そのため全合成研究は、新たな反応や合成法を見出す挑戦でもある。セコスリキシドの合成研究では、2級エポキシアルコールの位置選択的開環反応を開発した。また全合成で用いた反応の中には、香月シャープレス不斉エポキシ化や、閉環メタセシス反応があり、これらは全合成研究のみならず有機合成化学においてブレイクスルーとなった。

ところで、VenturicidineX や PelorusideA などの生理活性を示す天然物には、不斉中心に隣接した三置換 *Z* アルケンが含まれており、合成するには *Z* アルケンを効率良く構築することが必要不可欠である (Figure 2)。

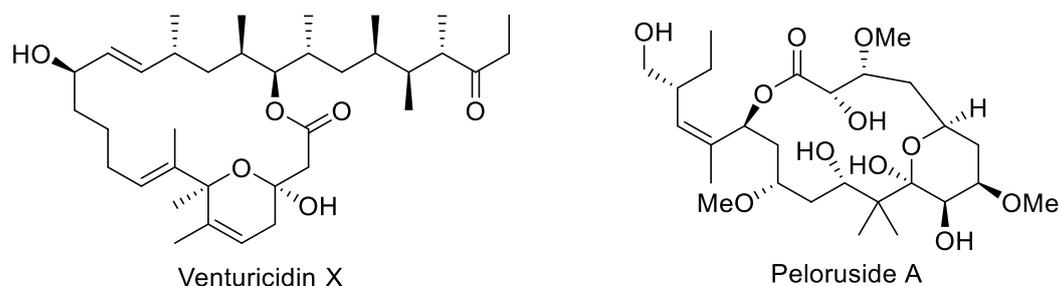
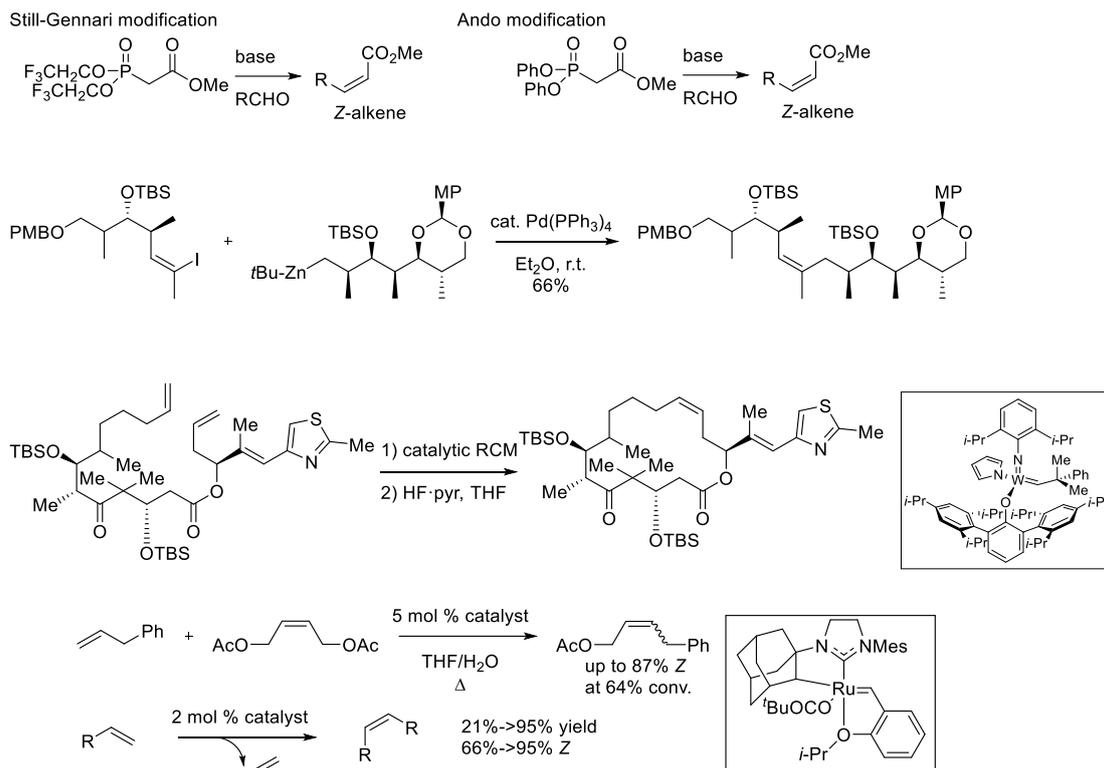


Figure 2

しかし、*Z* アルケンは *E* アルケンに比べ熱力学的に不利であることから、*Z* アルケンの選択的な合成は難しい。そのため、古くから *Z* アルケンの選択的合成法の開発に興味を持たれ、実際にいくつかの合成法が見出された。Still-Gennari 法及び安藤法は *Z* アルケン選択的な共役エステルを合成できる。Pd や Ni によるクロスカップリング反応では、基質に *Z* アルケニルハライドや *Z* アルケニルメタルを用いることで *Z* アルケンを生成する。RCM 反応では、モリブデンやタングステンを用いることや、ルテニウムに改良した配位子を用いると、*Z* アルケン選択的に反応が進行することが近年報告された (Scheme 1)。



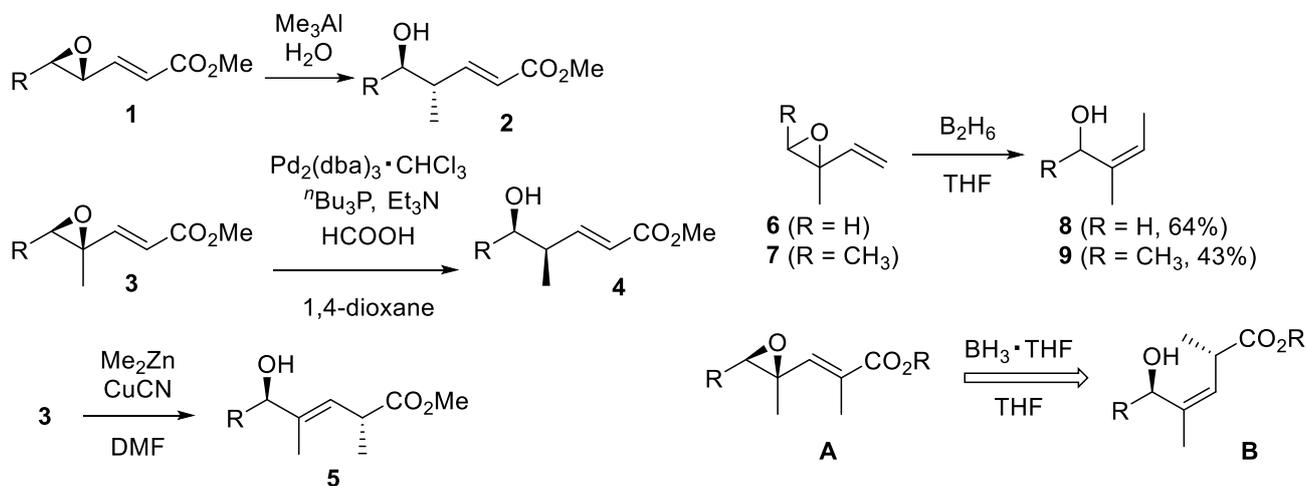
Scheme 1

これらの反応によって Z アルケンの合成自体は簡単なものとなったが、不斉中心に隣接した三置換 Z アルケンを合成するには適しておらず、より簡便な反応を開発することは今なお重要な課題の一つである。

そこで今回著者は、簡便な Z アルケン形成反応の開発と、それを利用した生理活性物質の合成を行った。第一章では、不斉中心に囲まれた三置換 Z アルケンの簡便な合成法を見出したこと、第二章ではこれを鍵工程とした 3 種類の Torrubiellutin 類縁体を合成し構造訂正を行ったこと、さらに TorrubiellutinC の全合成し提唱構造に誤りがあったことを報告する。

第一章 還元的 S_N2' 反応の開発

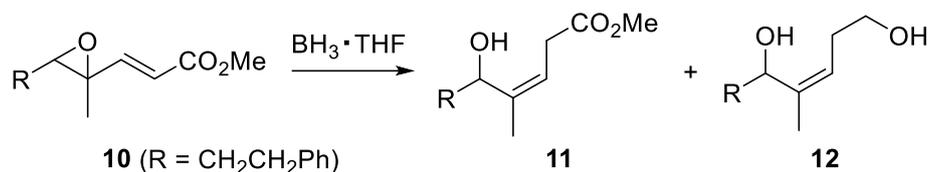
4,5-エポキシ-2-アルケノエートは試薬によって様々な方法の構造変換が可能である (Scheme 2)。特に Me₂Zn/CuCN を用いると S_N2' 反応が進行し、不斉中心に囲まれた *E* アルケン **5** が得られる。これはビルディングブロックとして様々な天然物に利用可能な構造である。同様に、三置換 *Z* アルケンも天然物に含まれる構造として存在している。単純な *Z* アルケンを合成する方法はいくつか開発されたが、不斉中心に隣接した三置換 *Z* アルケンの合成に適したものは非常に数少ない。Zaidlewicz らはビニルエポキシド **6**、**7** からジボランを用いて *Z*-アリアルアルコール **8** および **9** を導いた。S_N2' 反応が進行したものであると思われるが、合成的に生成物の収率や機能が低い。今回私は、4,5-エポキシ-2-アルケノエート からボランを用いることで S_N2' 反応が進行し、不斉中心に隣接した三置換 *Z* アルケンを合成できることを見出したので報告する。



Scheme 2

初めにエポキシエノエート **10** に対し還元的 S_N2' 反応を行った (Table 1)。THF 溶媒中、-40°Cで BH₃·THF を加え、1日反応させると、エステル **11** が50%の収率で得られ、34%の原料回収となった。-15°Cで反応を行ったところ反応速度は速くなり、30分で、エステル

11 とジオール 12 を合わせて 45%の収率で得た。さらに、THF の代わりに CH₂Cl₂ を溶媒に用いると収率が改善し、30 分で *Z*アリアルアルコール化合物を合計 86%の収率で得ることができた。

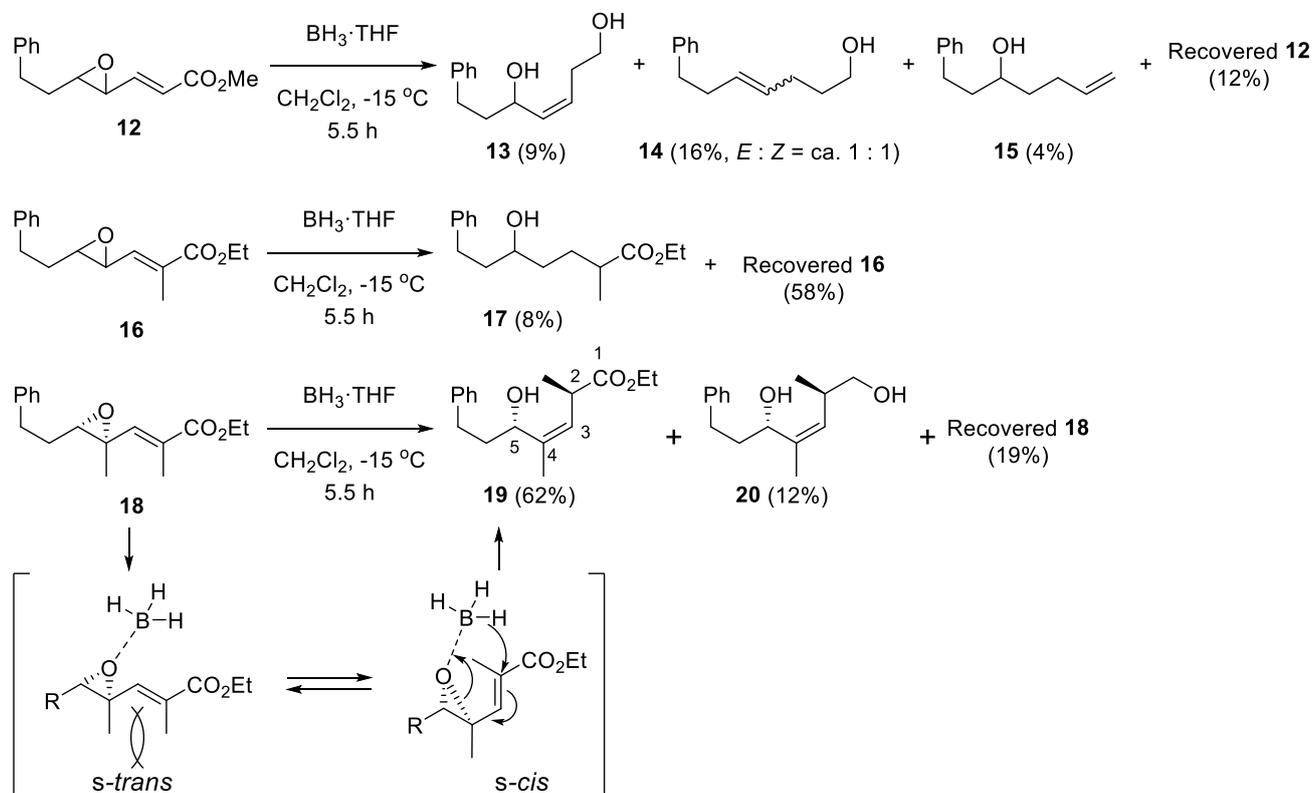


Entry	Additive Solvent Temp.	Time	Yield (%)		
			11	12	Recov. 10
1	THF, -40 °C	1 day	50	0	34
2	THF, -15 °C	30 min	42	3	31
3	CH ₂ Cl ₂ , -15 °C	30 min	71	15	0

Table 1

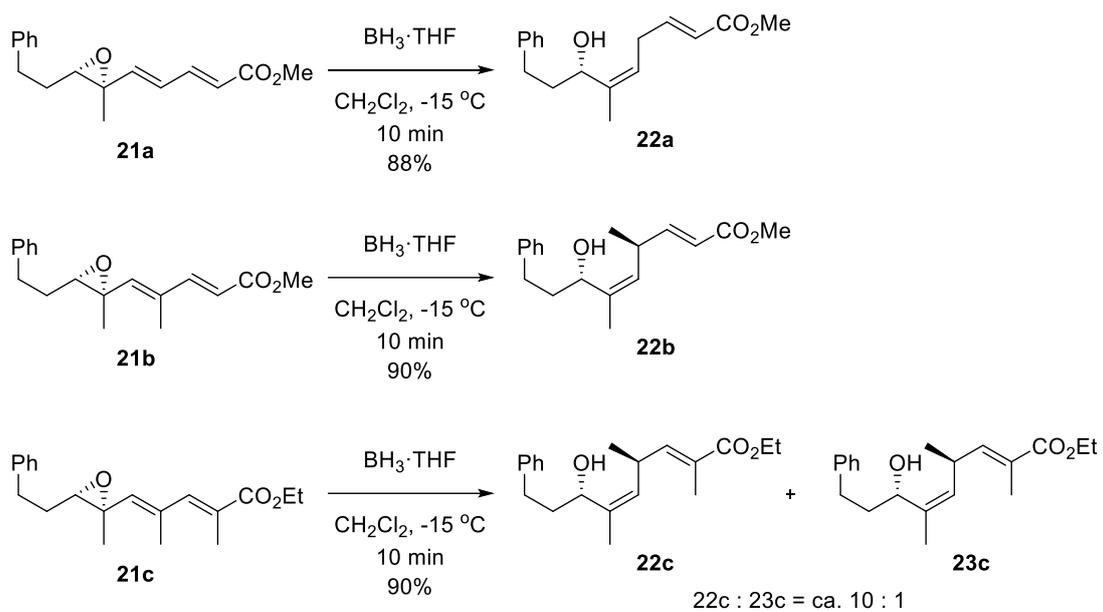
最適な条件を決定したため、エポキシド、アルケンの置換数が異なるエポキシエノエートを用いて本反応を検討した (Scheme 3)。結果として、二置換エポキシドでは *Z*アリアルアルコール構造を構築するには適していないことが分かった。一方で、三置換のエポキシド、三置換の *E*アルケンを持つ 18 では、*Z*アルケンが構築されたことに加え、完全な立体選択性で、エステル 19 とジオール 20 が得られた。この立体選択性および *Z*アルケン選択性は協奏的なメカニズムにより発現する。一般に、ボランは原子に配位することによって還元性が向上する。また、*S-trans* 構造のビニルエポキシドは *S-cis* のものよりもかなり安定である。しかし、これらのエネルギー差は、*S-trans* 配置でのエポキシド及び *E*アルケンのメチル基に由来する大きなアリル反発によって小さくなる。さらに、*S-cis* 構造の時のみ六員環遷移状態によるボランのヒドリド転移が可能となり、S_N2'反応が進行する。その結果、生成物に三置換 *Z*アルケンが構築される。一方で、メチル基のないエポキシドでは *S-trans* 構造が圧倒的に存在しているために S_N2'反応の進行が阻害されている。また、ヒドリドの転移はエポ

キンドと同じ側から進行するため、生成する *Z* アルケンに隣接した不斉炭素原子の相対配置は *anti* 配置となる。



Scheme 3

本反応では原料が回収されることに加え、反応の途中で反応速度が遅くなる場合がしばしば見受けられるため、改善の余地がある。反応を完結させるために、長時間の反応、試薬の当量の増加、反応温度の上昇などを行うと、大抵の場合で過剰反応が進行し、複雑な副生成物を与える。しかし、エポキシジエノエートを基質とすると、反応速度が劇的に早くなり、10分で反応が完結した (Scheme 4)。収率も向上し、88-90%の収率でスキップジエンを生成することができた。これにより、エポキシジエノエステルを基質とした還元的 S_N2' 反応が実用的であることが分かったので、これを鍵工程とした天然物の全合成に応用することにした。



Scheme 4

第二章 Torribiellutin 類の合成研究

Torribierrutin A-C は Pittayakhajonwut らによって、昆虫菌類 *torribiella luteorostrata* BCC 12904 から抽出、単離された 15 員環化合物である (Figure 3)。それらの中で C9 位のみアセチル化された Torribiellutin C は KB、MCF-7、NCI-H187、Vero 細胞株 に対する細胞毒性を示す。これらの化合物は *N*-Me-L-phenyl alanine と 6 つの不斉中心およびトランス-2,3-不飽和アミド、三置換 *Z* アルケンを有している。Torribiellutin C の全合成は未だ達成されていないが、Chandrasekhar らによって類縁体である 5-*epi* 体の合成が報告されている。特筆すべきは、合成類縁体は DU145 と MCF-7 に対して doxorubicin と同等の抗腫瘍活性があるということである。そこで私はさらに別の立体異性体となる 8-*epi* 体を合成し、Torribiellutin C や 5-*epi* 体のような生理活性を持つか調査することにした。

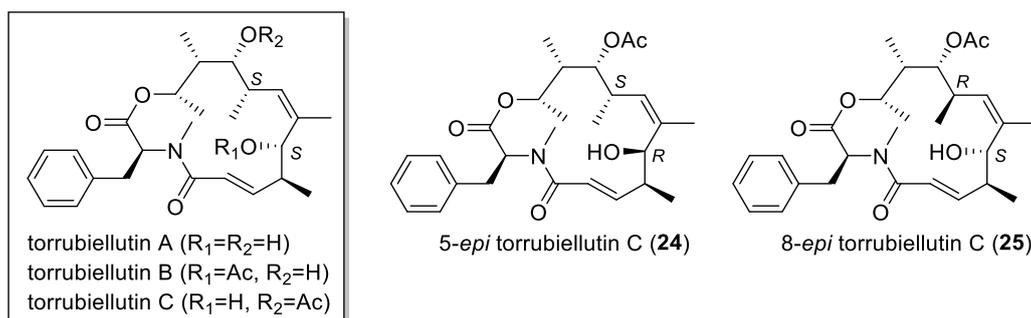
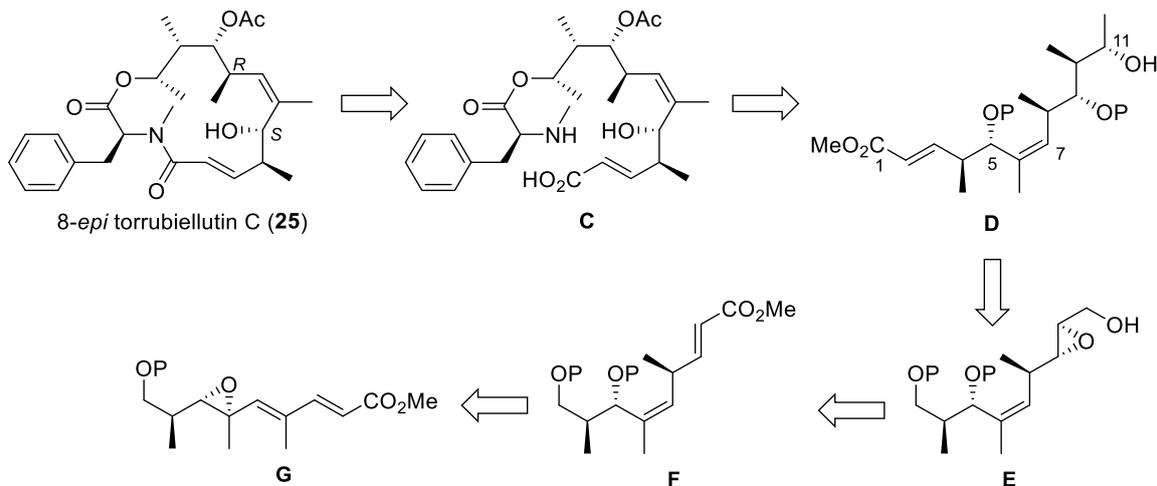


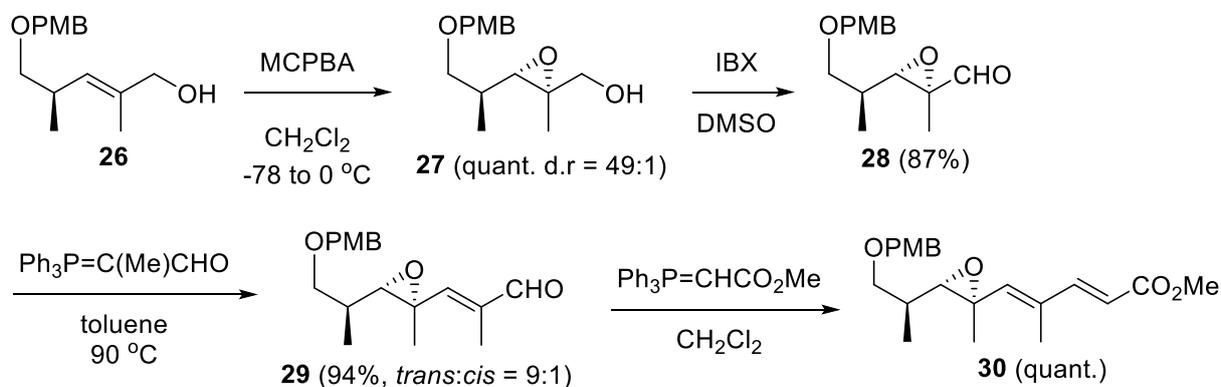
Figure 3

8-*epi* 体の合成計画を示す (Scheme 5)。8-*epi* 体は *N*-Me-L-phenylalanine とポリケチド部 D を縮合した後、マクロラクタム化を行うことで得られるとした。ポリケチド D に含まれる三置換 *Z* アルケンの合成は、エポキシジエノエート G の BH₃·THF による位置選択的 S_N2' 反応で得られるとした。



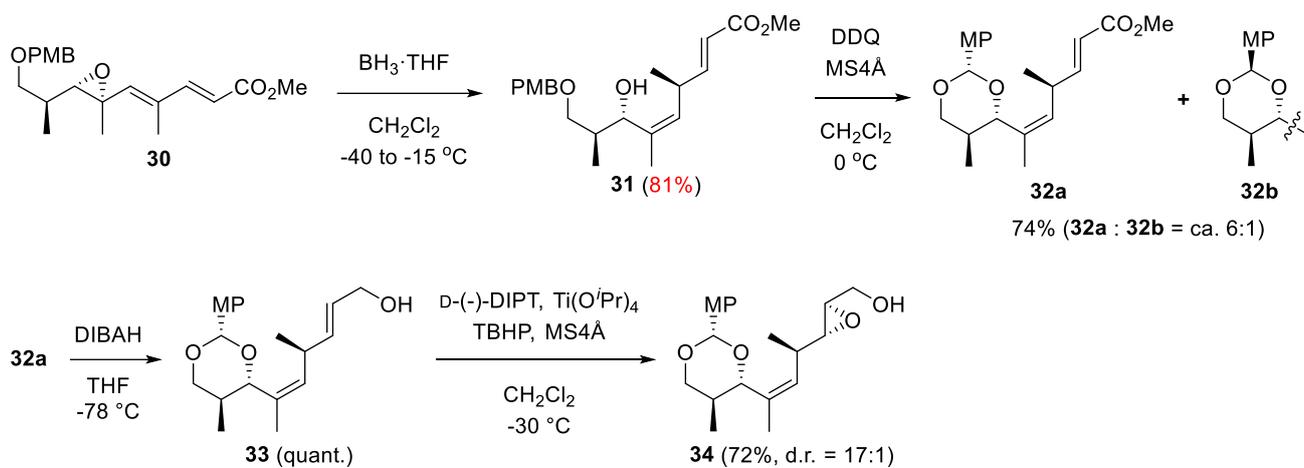
Scheme 5

私はまず不斉中心に隣接した三置換 Z アルケンを導くことから合成研究を始めた。既知のアリルアルコール **26** を MCPBA によりエポキシ化しさらに酸化、2 段階の Wittig 反応によってエポキシジエノエート **30** に変換した (Scheme 6)。



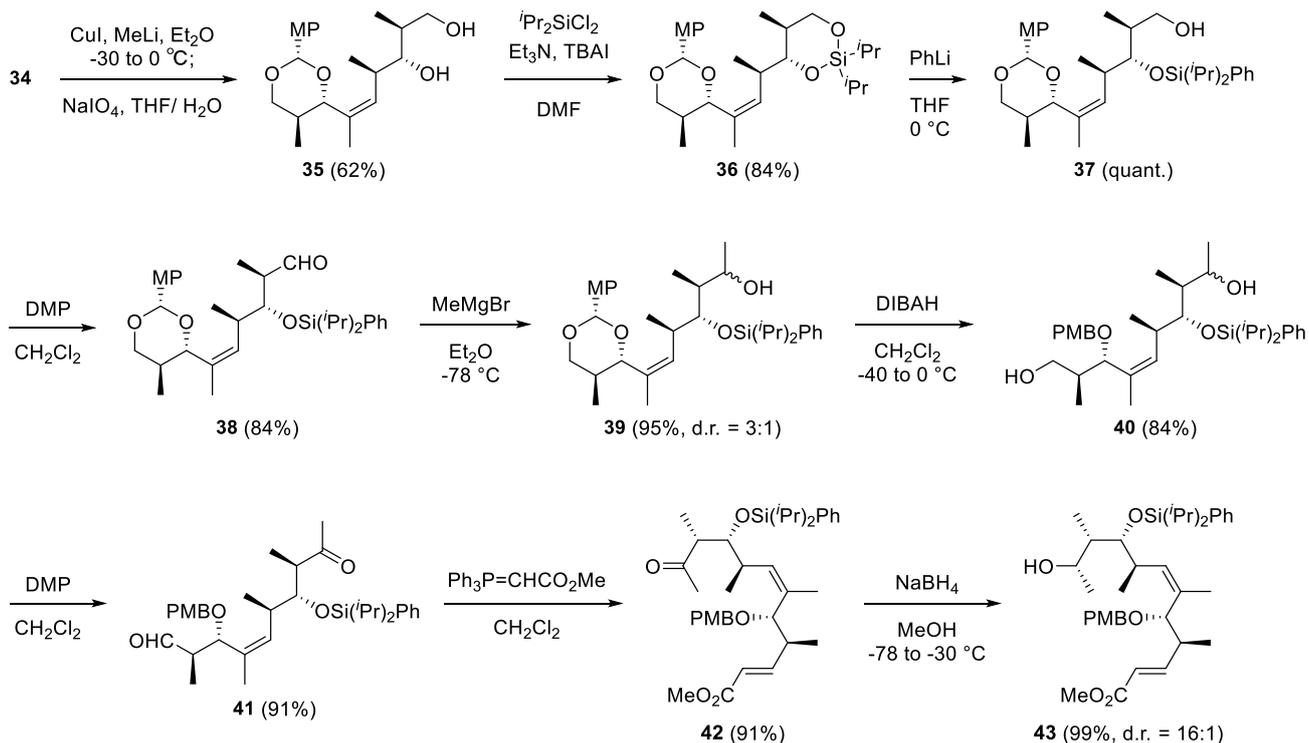
Scheme 6

続いて、鍵工程である還元的 S_N2' 反応を行ったところ、スキップジエン **31** を良好な収率で生成した (Scheme 7)。スキップジエンを DDQ で処理し環状アセタール **32a**、**32b** を得た後、主生成物である **32a** を DIBAH 還元と続くシャープレス酸化によってエポキシアルコール **34** に変換した。



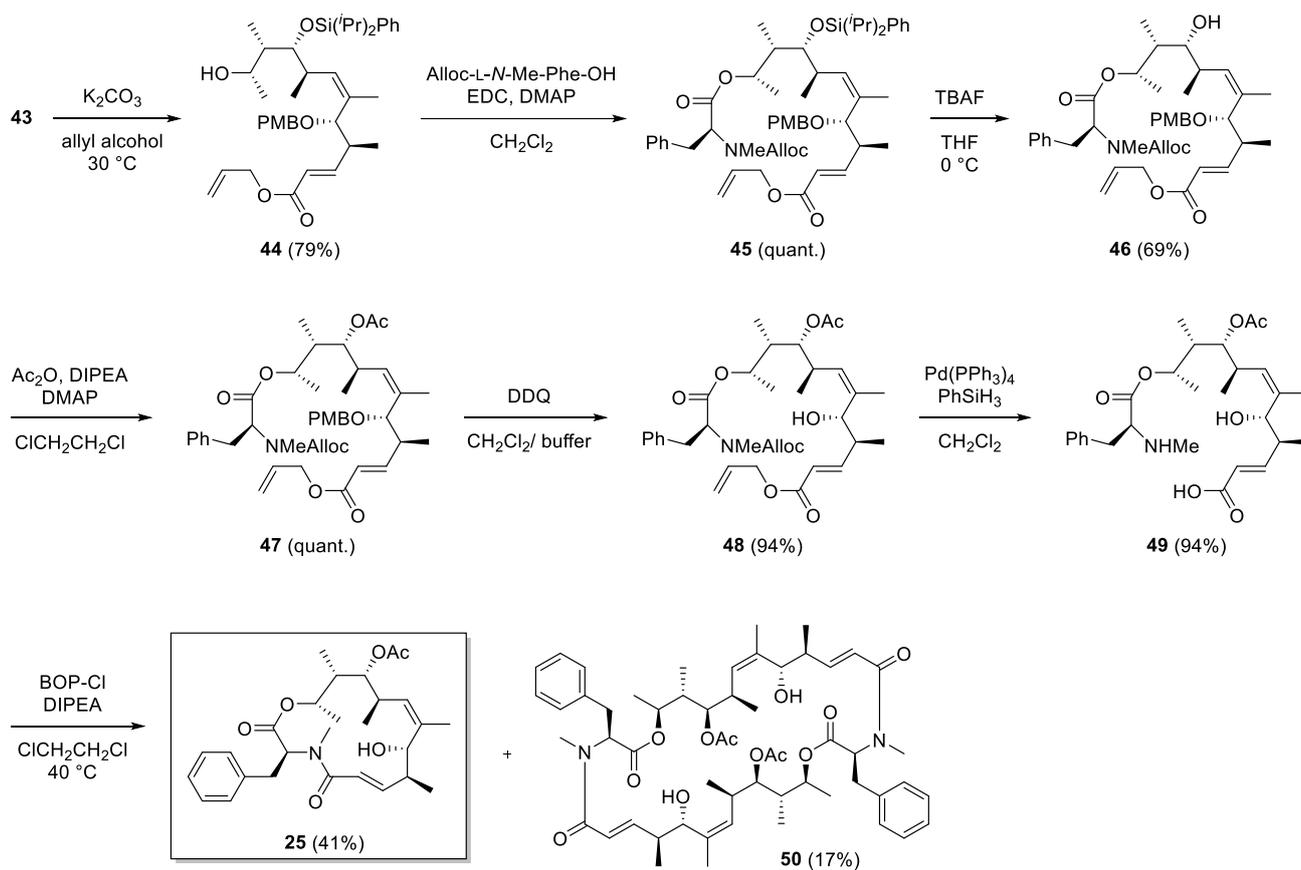
Scheme 7

続くギルマン試薬と NaIO_4 による反応により 1,3-ジオール **35** を得た (Scheme 8)。 **35** に対しジクロロジイソプロピルシランによる保護を行い環状シラケタルとし、 PhLi を用いた位置選択的な開環によって一級アルコールに変換した。 **37** の酸化と MeMgBr とのカップリングを行い、エピマー混合物としてアルコール **39** を得た。 **39** を DIBALH で処理すると、位置選択的に C-O 結合が開裂しジオール混合物 **40** が得られ、これを Dess-Martin 酸化すると、アルデヒド **41** が得られた。さらに Wittig 反応を行ったところ、部位選択的に進行し良好な収率で共役エステル **42** を生成した。 NaBH_4 による **42** の還元は、少量の異性体との混合物として 87% の収率で 2 級アルコール **43** を与えた。



Scheme 8

ポリケチド部を構築したため、*N*-Me-L-phenylalanine を導入することにした (Scheme 9)。43 に対しアリルアルコールによるエステル交換反応を行い、アリルエステル 44 を生成した。これを Alloc 基で保護した *N*-Me-L-phenylalanine と EDC によってエステル化し、59 を得た。TBAF を用いた脱シリル化とアセチル化の後、*p*-メトキシベンジル基を除去し 62 とした。また、Pd(PPh₃)₄ および PhSiH₃ を用いて Alloc および Allyl 基を同時に除去し、鎖状セコアミノ酸 63 を得た。最後に BOP-Cl を縮合剤として 63 のマクロラクタム化を行ったところ、8-*epi*-torrubiellutin C 38 を合成することができた。また、副生成物として二量体 64 が得られた。



Scheme 9

続いて、5-*epi*体の合成を行った。Chandrasekhar らによって5-*epi*体は合成されたが、アミドと共役したアルケンの幾何異性の同定について曖昧さがある。そこで、抗腫瘍活性化合物 torrubiellutin 類縁体の真の構造を決定するために、2種類の異性体を合成することにした (Figure 4)。

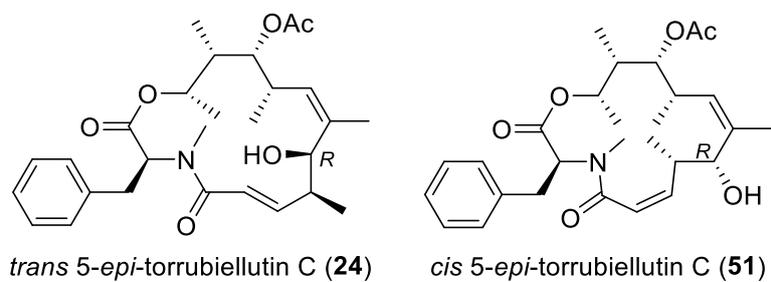
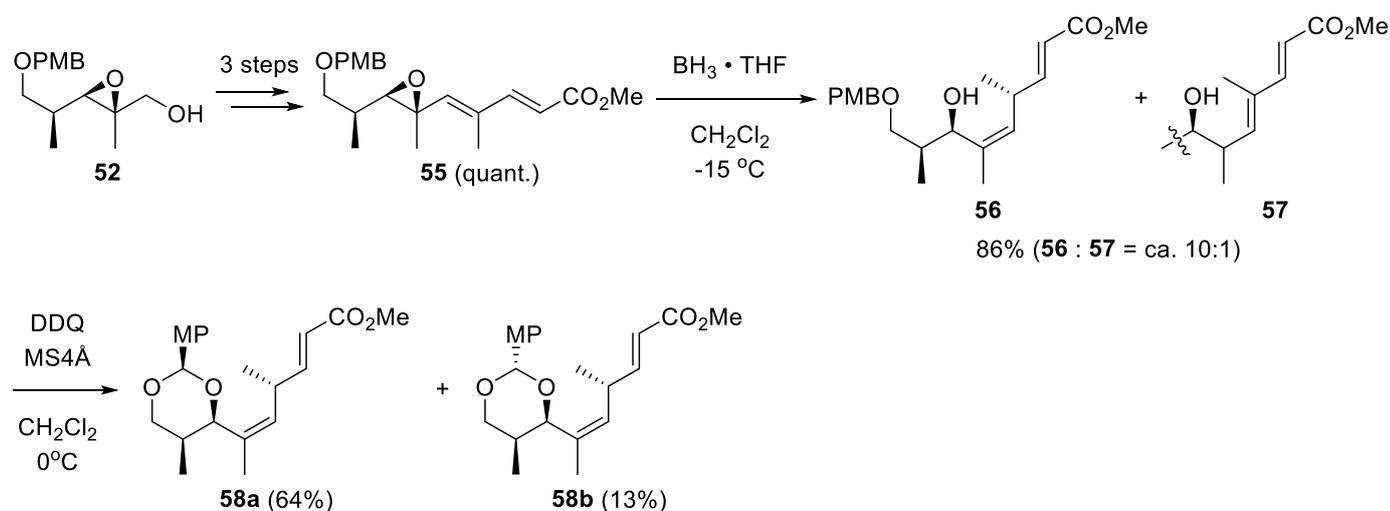


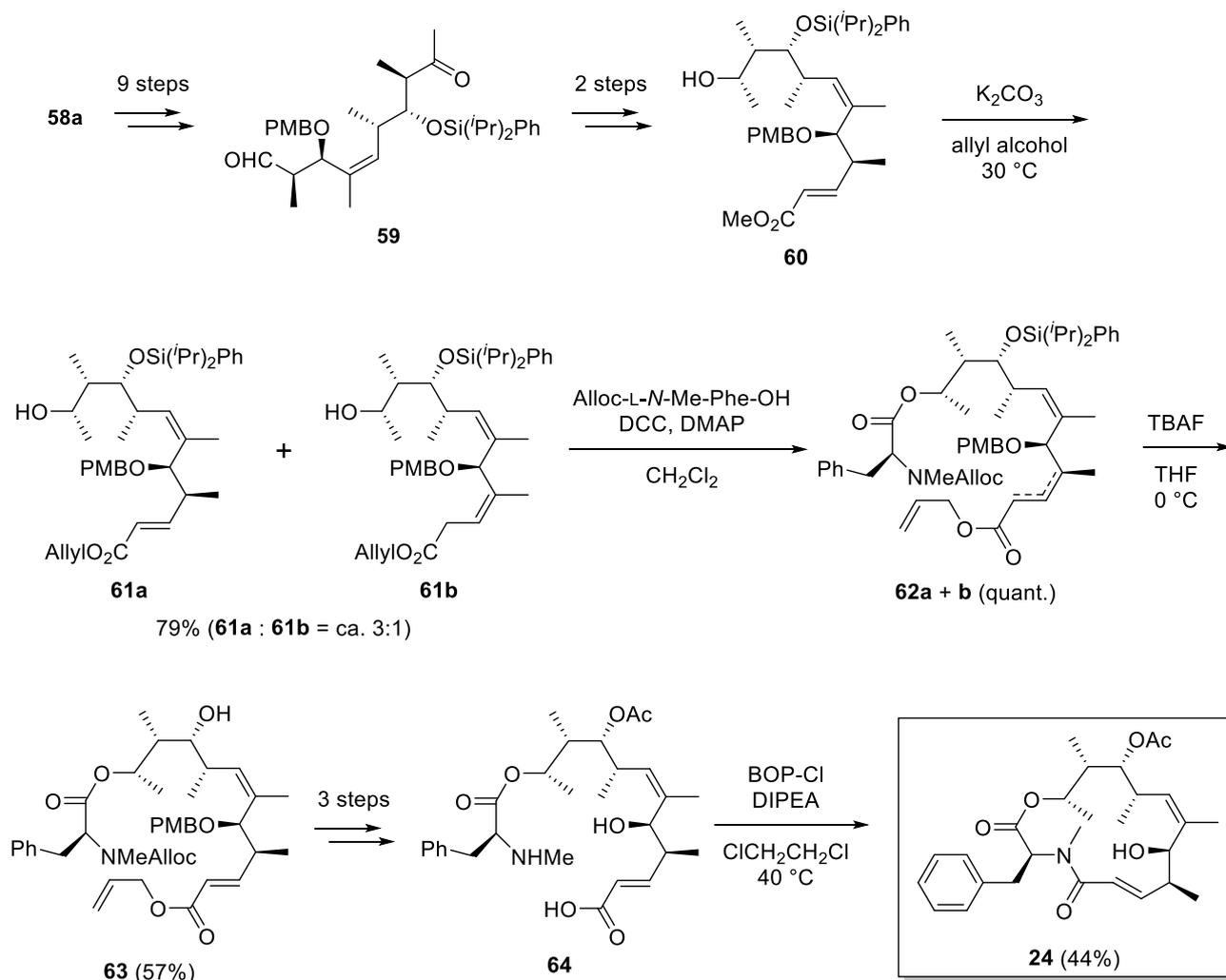
Figure 4

既知のエポキシアルコール **52** から 3 工程でエポキシジエノエート **55** に変換した (Scheme 10)。続いて鍵工程である還元的 S_N2' 反応を行ったところ、選択的に S_N2' 反応が進行しスキップジエン **56** を生成したが、予期せず少量の共役ジエン **57** も生成しており、それらは 10:1 の混合物として得られた。ここでは共役ジエンが分離できなかったが、DDQ で処理しシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行うことで分離できた。



Scheme 10

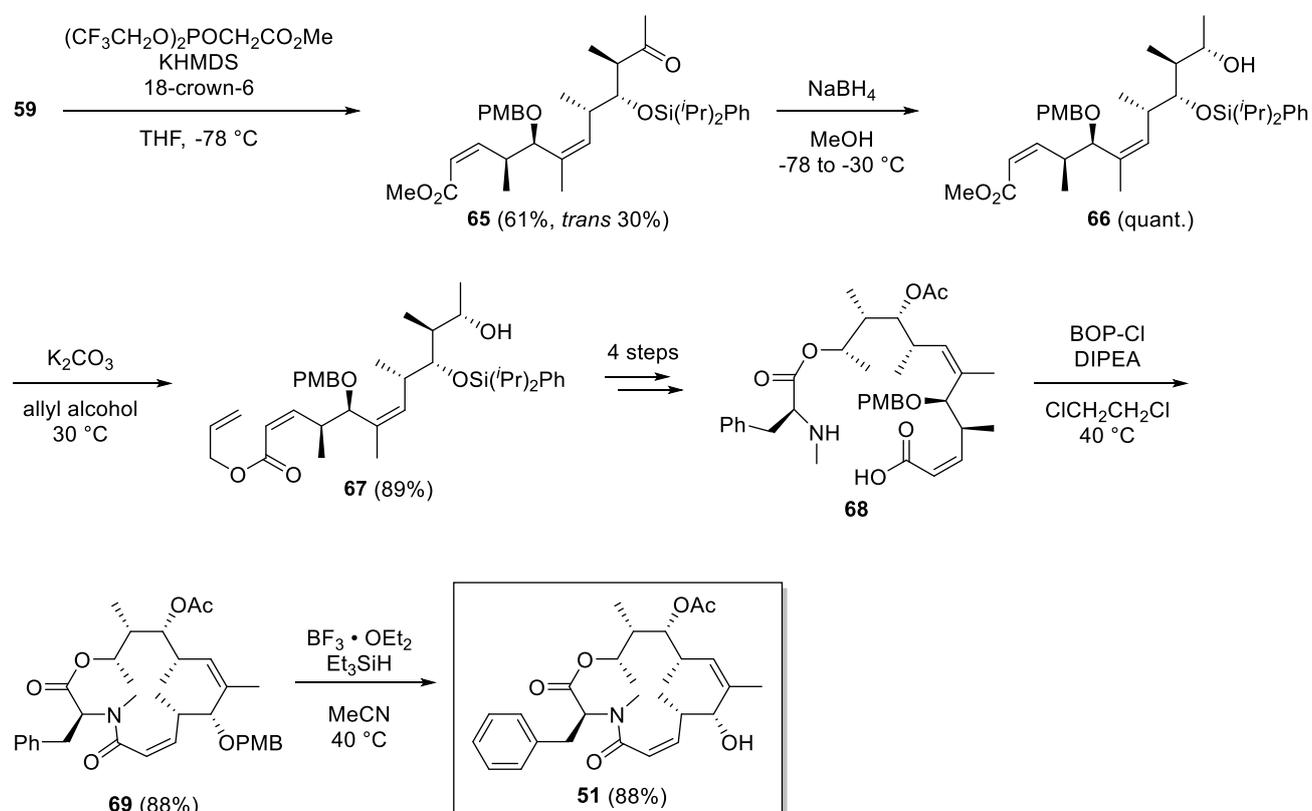
続いて、8-*epi*体と同様のルートにて、5-*epi*体の鍵中間体 **59** を得た (Scheme 11)。*trans*-共役エステル **60** に導いた後、エステル交換反応を行ったところ、**43** を用いた時には見られなかった分離できない非共役不飽和エステル **61b** が、アリルエステル **61a** と 3:1 の割合の混合物として得られた。混合物をアミノ酸ユニットと縮合し、**62a** を **62b** との混合物として得た。混合物に対し TBAF を用いて脱シリル化したところ、予期せず単一化合物として **63** を得ることができた。その後鎖状セコアミノ酸 **64** に導き、最後にマクロラクタム化を行ったところ、提唱構造である *trans*-5-*epi*-torrubiellutin C **24** を合成することができた。合成した **24** の ^1H および ^{13}C NMR スペクトルデータは Chandrasekhar らのグループが合成した類縁体と一致しないことが分かった。



Scheme 11

続いて、2,3-*cis*-5-*epi*-torrubiellutin C の合成を行うことにした (Scheme 12)。鍵中間体 59 に対する $(\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{CO}_2\text{Me}$ を用いた Still-Gennari オレフィン化は部位選択的に進行し、*cis*-共役不飽和エステル 65 を得た (Scheme 12)。エステル交換反応では、60 の反応で観測された C2-C3 二重結合の異性化が起こることなく進行した。その後鎖状セコアミノ酸に導き、マクロラクタム化によって 69 を得た。最後に、PMB 基を除去することにより、2,3-*cis*-5-*epi*-torrubiellutin C 51 を合成することができた。51 の ^1H および ^{13}C NMR は Chandrasekhar らのグループが合成したものと良い一致を示した。そのため、抗腫瘍活性類

縁体は **24** の幾何異性体である **51** であることがわかった。

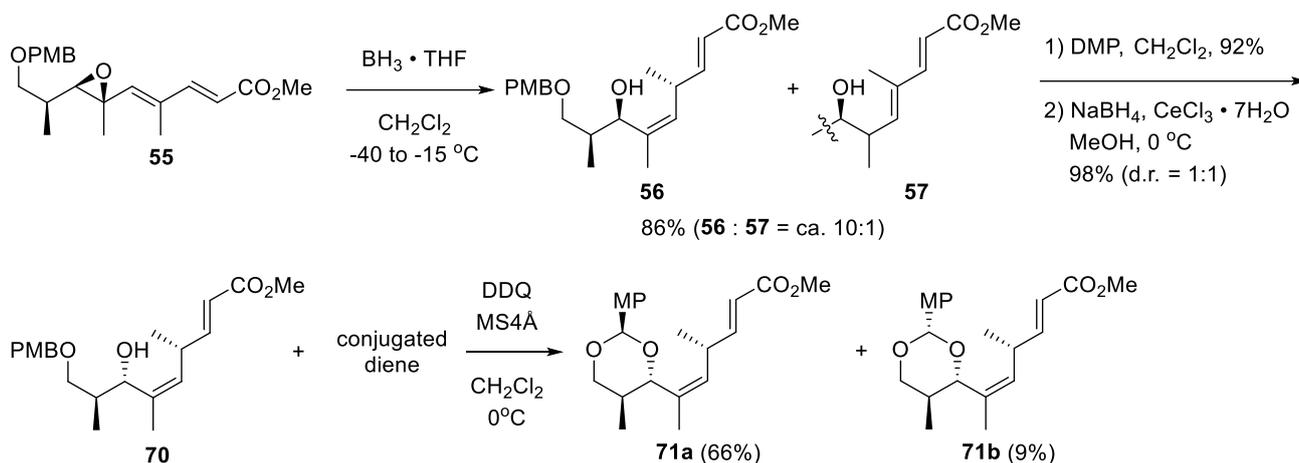


Scheme 12

最後に、天然物である Torrubiellutin C の合成を行った。単離時に測定された各種 NMR チャートを確認したところ、天然物に含まれる三置換 Z アルケンに対する根拠が不確かであることが分かった。よって本天然物を合成し、その構造の真偽について確認することにした。

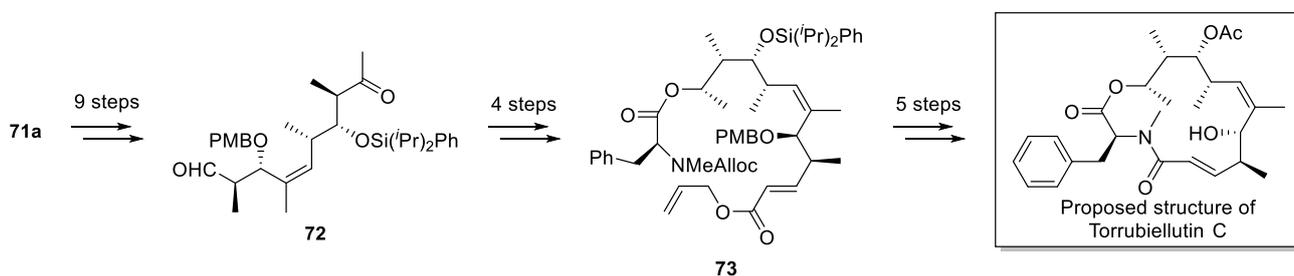
類縁体合成と同様の経路により、三置換 Z アルケン **56** を共役ジエン **57** との混合物として得た (Scheme 13)。提唱構造では、三置換 Z アルケンに隣接している不斉中心は *syn* 配置であるため、**56** に含まれる 2 級アルコールの立体反転を行った。**56** を酸化し、ルーシェ還元 conditions に付したところ、1:1 の選択性でアルコール **70** が得られた。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離し、目的の立体配置を持つアルコール **70** を共役ジエンと

の混合物として得た。もう一方の立体異性体は再度酸化、還元を行うことで目的の立体化学に変換することができるため、その生成は問題ないとした。続いて DDQ で処理し、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィーで共役ジエンと分離し、単一の化合物を得た。



Scheme 13

その後、同様のルートにて Torrubiellutin C の提唱構造体を合成することができた (Scheme 14)。予想通り、合成した化合物の ^1H および ^{13}C NMR は単離文献で得られたものと一致しないことが分かった。



Scheme 14

結論

今回著者は、エポキシエノエートならびにエポキシジエノエートに対する $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ を用いた還元的 $\text{S}_{\text{N}}2'$ 反応の検討を行い、両側が不斉中心に囲まれた三置換 *Z* アルケンを合成できることを見出した。また本反応を用いた tollubierrutin 類縁体の合成を行い、8-*epi* 体、5-*epi* 体および torrubiellutin C の提唱構造体の合成を行った。5-*epi* 体は真の構造を合成し、構造訂正を行った。提唱構造体については構造に誤りがあることが分かった。