



研究ノート

新しい骨格変換法の開発と応用

—海産天然物メディテラネオールの合成研究—

垣内 喜代三*

Development of New Skeletal Transformations and Their Application

—Synthetic Studies on Marine Natural Products Mediterraneols—

Key words : Skeletal transformation, Polycyclic compound,
Synthesis, Mediterraneol

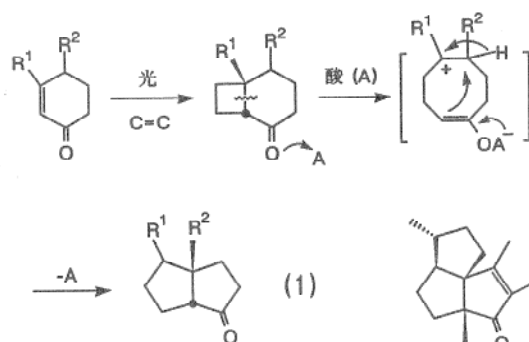
1. はじめに

最近ホットな話題を集めている C_{60} を始めとする多環状有機化合物は、新規材料開発の観点ばかりでなく、医薬農薬として利用できる生理活性を示すものが少なくないことから、多くの関心が寄せられている。従って、これらの有機化合物をいかに効率良く合成するかが、現在の有機合成化学の重要な課題の一つとなっている。次々と優れた合成法が開発されつつある中で、筆者らは骨格変換法に着目した。手に入れ易い化合物から簡単な反応で複雑な多環状化合物を一挙に構築できるこの手法は、手品のようで興味深い。しかしながら、この種の変換反応は目的の方向に選択的に進むことが困難で、これまで一般的な合成法としては評価されていなかった。筆者らは、この変換法の面白さに魅入られ系統的な研究を開始した。その結果、新しい骨格変換法に出くわすとともに、この手法が以外と選択性よく進行し、多環状化合物の合成法として実用に耐え得ることが判明した。さらに、複雑な多環状構造を有する天然有機化合物や生

理活性化合物の合成に本法を応用することでその有用性を示すこともできた。その中で本稿では、最近の架橋8員環骨格を合成するための新しい骨格変換法の開発と、その骨格を含む海産天然物メディテラネオールの合成への応用について述べる。

2. 架橋8員環骨格の新しい合成法の開発

光反応を用いると歪んだ化合物が簡単に合成できる。これを利用して6員環-4員環からなる6-4縮環骨格を構成要素とする多環状化合物を合成し、4員環の環歪みの解放を駆動力と



オキソシルフィバーホレン

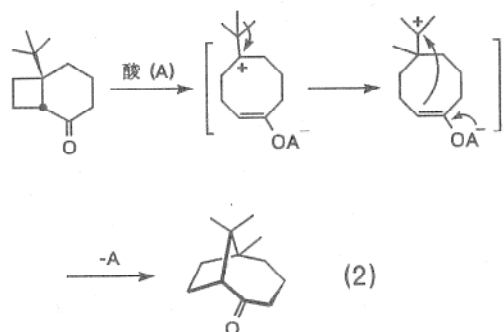


*Kiyomi KAKIUCHI
1955年1月1日生
昭和57年大阪大学大学院工学
研究科修了
現在、大阪大学工学部応用精密
化学科、助手、工学博士、
有機合成化学
TEL 06-877-5111

する骨格変換法について検討した。最近、従来とは全く異なる新しい骨格変換が、電子収容と再放出の仕組みをうまく設計することにより達成できることがわかった¹⁾(式1)。本反応は生成する陽電荷の安定性により制御可能で、8員

環中間体の渡環環化を経る環再編成により5-5縮環型化合物を高収率で与えた。さらに置換基 R^1 と R^2 が手を結び5員環にすると5-5-5縮環型の3環性骨格に効率良く変換でき、キク科植物から単離されたオキソシルフィパーホレンなどの天然物の合成に応用することで、合成法としての有用性を示した^{1), 2)}。

式1の反応経路をじっくり眺めていると、また新たな骨格変換の可能性が出てくる。置換基 R^1 と R^2 を工夫することで、先の中間体の陽電荷を8員環の外へ出せば、その位置での環再編成により、8員環を1炭素で橋掛けした架橋8員環骨格に導ける。この反応設計に基づき、様々の置換基や反応条件を検討した結果、 R^1 が2級あるいは3級のアルキル基で R^2 が水素の場合、塩化アルミニウムなどのルイス酸を用いると本反応がうまく進行することがわかった³⁾。例えば、式2に示すように R^1 が t -ブチル基



では、8員環中間体の陽電荷にメチル基が移動し、新しく生成する陽電荷に二重結合部が攻撃して架橋8員環化合物をほぼ定量的に与えた。本法により、これまで効率の良い合成法がないとされていた架橋8員環化合物の短段階合成が可能となった。

3. メディテラネオールの合成研究

メディテラネオールは、1986年に南仏の地中海沿岸の褐藻類から単離された海産天然有機化合物である⁴⁾。この海藻は、補食するウニに対して強い抵抗を示すことが知られており、その成分のメディテラネオールは、予想どおりウニの精子の移動を制御し受精卵の細胞分裂を阻

害することが明らかになった。しかもP388白血病細胞に対し抗腫瘍活性を示すことも報告された。この海産天然物は、架橋8員環骨格という天然には稀な多環状炭素骨格を有しており、その骨格に結合する側鎖部の立体化学の違いによりメディテラネオールAとB($R=H$)に区別される(図1)。しかしながら、僅かな違いの

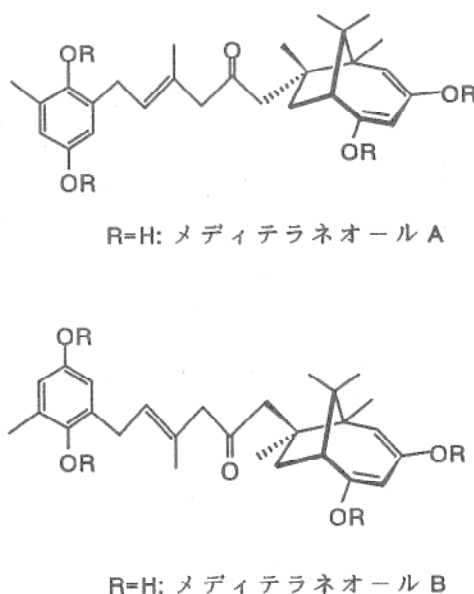


図 1

ために分離精製が困難で、それぞれテトラメチルエーテル体($R=Me$)に導びいて分離され構造決定がなされた。この興味深い生理活性と特異な構造からメディテラネオールは恰好の合成標的と考えられるが、その全合成は未だ達成されていない。筆者らは、上述の新しい骨格変換法で効率良く合成できる架橋8員環骨格がこのメディテラネオールに鍵骨格として含まれることに興味を持ち、新合成法の有用性を示すためにメディテラネオールの合成研究に着手した。

合成に先立ち、1990年度ノーベル化学賞を受賞したコーリー教授による逆合成法(複雑な化合物の構造を分析してより簡単で入手しやすい原料を求める方法)を取り入れ、メディテラネオールBのテトラメチル体を標的とした場合の合成計画を立てた(図2)。まず、側鎖部を切断して二つのセグメントに分け、それぞれをカップリングして構成全炭素を揃えた後、架橋

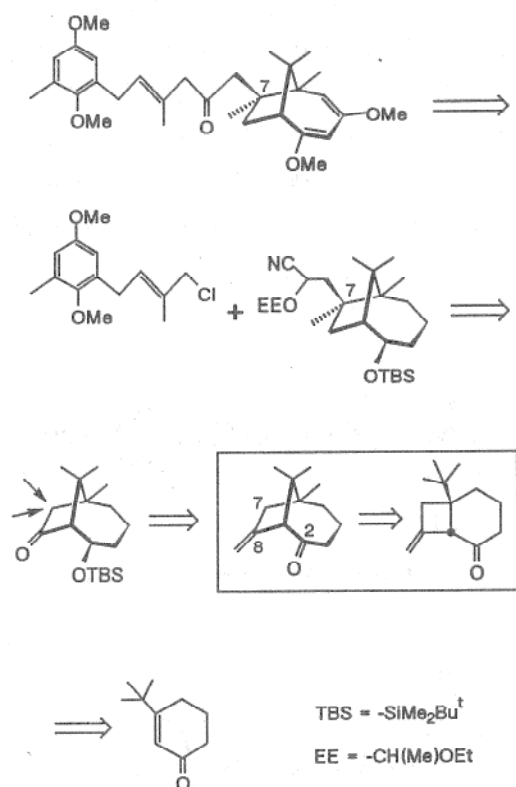


図2 合成計画

8員環骨格内の官能基を整えることにした。左の芳香環を含むセグメントの合成は容易にできる。右の架橋8員環骨格を含むセグメントは、式2の生成物に側鎖とメチル基を持つ化合物なので、中間体のカルボニル基を手掛りに導入できると考えた。この収束的な合成計画で鍵となるのは、枠内の6-4縮環型化合物から上述の骨格変換法を用いた架橋8員環化合物の合成である。この6-4型化合物はt-ブチルシクロヘキセノンとアレンとの光反応で得られる。

方針が決まったので合成に取り掛かった。最初の光反応は問題なく進んだ。鍵となる骨格変換は4員環上の炭素-炭素二重結合の影響で予想がつきにくい。すでに、この種の6-4型化合物が異なる骨格変換を起こすことは報告されていた⁵⁾。しかし、式2の反応経路から考えて用いる酸をうまく設定すれば、目的の化合物への変換は可能となる。こうして最初の難関は越えることができた。

合成を進めて行くと、架橋8員環化合物が奇

妙な立体環境を持つことに気付いた。例えば、枠内の架橋8員環化合物の手前の構造部分(炭素2,8)では、反応試薬が1炭素架橋とは反対側から接近するのに対し、炭素7では常に架橋と同じ側から試薬が導入される。新しく立体化学が生じる場合は、その都度NMRを使ってその配置を決定した。合成計画に従って合成した右のセグメントは、メディテラネオールBと同じ7位の立体配置を持っていることも同様にして確認した。

別途合成した芳香環を含むセグメントと簡単な化合物とのカップリングのモデル実験を行った後に、その最適条件を使って架橋8員環骨格を含むセグメントとの反応を行い、収率良く目的物を得た。ここでメディテラネオールを構成する全炭素を揃えることができた。現在、さらに合成を進めている。

4. おわりに

本稿では、複雑な多環状有機化合物の効率の良い合成法の一つとして骨格変換法を取り上げ、その開発と応用研究について述べた。また、少しの工夫で様々の多環状化合物が合成できる骨格変換法の有用性の一端を示した。今後、面白い骨格変換法が次々と見いだされ、益々複雑な多環状化合物が効率良く合成されることにより、炭素資源の有効利用が行われることを期待する。

本研究を行うにあたり、有益な助言を頂いた基礎工学部戸部義人先生に感謝致します。

参考文献

- 1) K. Kakiuchi et al., J. Am. Chem. Soc., 111, 3707 (1989).
- 2) K. Kakiuchi et al., Chem. Lett., 149 (1990).
- 3) K. Kakiuchi et al., J. Org. Chem., 56, 6742 (1991).
- 4) C. Francisco et al., J. Org. Chem., 51, 1115 (1986).
- 5) M. Fetizon et al., Synthesis, 139 (1981).