



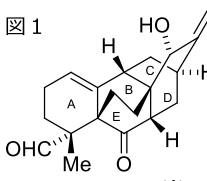
鈴木孝洋

(北海道大学 大学院理学研究院 化学部門)

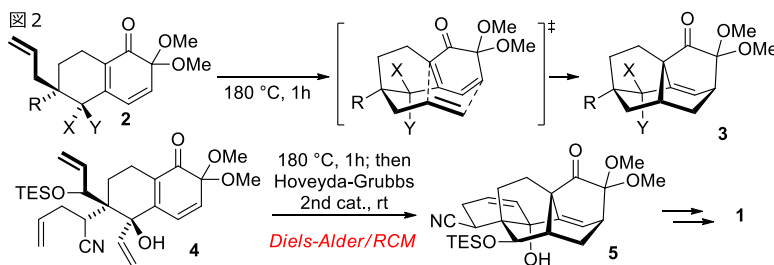
## 「特異な構造の天然物の全合成と拡散的研究展開」

天然物の全合成研究は有機合成化学だけでなく、有機化学全体にとって切り離せないものである。有機化学の成り立ちがヴェーラーの尿素合成やコルベの酢酸合成に端を発していることから明らかであるが、時代が下った20世紀前半における化学工業の発展の背景には、天然物合成の存在があった。例えば、色素や医薬品、香料、農薬などファインケミカルズ関連の産業は、インディゴやカンファー、ムスコン、ピレスロイドなどの天然物合成が嚆矢となった。20世紀の後半には、ウッドワードやコーリーを始めとする世界中の合成化学者によって、生物活性をもつ天然物の全合成が盛んに行われ、有機化合物と生命システムの関係性を明らかにしてきた。このような観点から、純粋なサイエンスとして価値がある天然物の全合成研究を行えば、その後大局的かつ発展的な研究へと展開が可能であり、広く社会に貢献できると考えた。以下、2つの天然物の合成研究について述べる。

### 〈アトロプルプランの合成研究〉

標的化合物の一つである天然物アトロプルプラン(**1**)は、 図1 トリカブト属の植物から単離された非アルカロイド型のジテルペノイドである (図1)。部分構造としてビスシクロ[2.2.2]オクタンが2つ繋がった、新規な4環性炭素骨格テトラシクロ[5.3.3.0<sup>4,9</sup>.0<sup>4,12</sup>]トリデカンを有している点で特徴的な化合物である。この炭素骨格は、中心の4級炭素原子を介してすべてボート型の6つのシクロヘキサン環が繋がっている対称性の高い構造 ( $D_{2h}$ ) をしている。この骨格に関する合成例はおろか構造的な考察も報告例がなく、未知の構造である点に期待し、**1**の全合成研究を開始した。

モデル化合物での検討により、4環性炭素骨格の効率的構築法を確立している (図2)。テトラロンから容易に調製可能なmasked o-benzoquinone (MOB) **2**を用いて分子内逆電子要請型Diels-Alder反応を行うことで、一挙に4環性骨格**3**が構築できる。この知見を用いて、3つの末端アルケンをもつMOB **4**を用いて、Diels-Alder反応を行った後、ワンポットで閉環メタセシス反応を

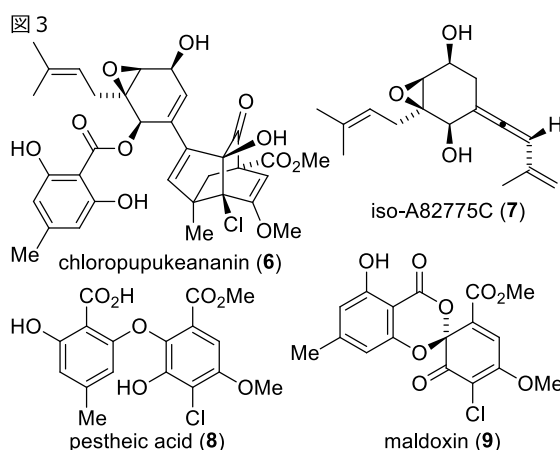


行い、**1**の5環性骨格**5**を一挙に得ることに成功した。その後、必要な官能基変換を行うことで**1**の全合成に成功した。

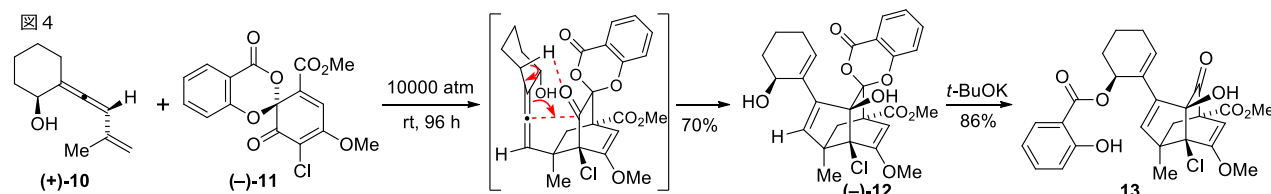
この研究過程で、新規炭化水素であるテトラシクロ[5.3.3.0<sup>4,9</sup>.0<sup>4,12</sup>]トリデカンに興味を持ち、ジバレランと名付け、分子内逆電子要請型Diels-Alder反応を用いてジバレランの合成を達成した。得られたジバレラン骨格の構造解析から、対称性の低下した(C<sub>2</sub>)ねじれ型配座の存在を明らかにした。

### 〈クロロププケアナニンの合成研究〉

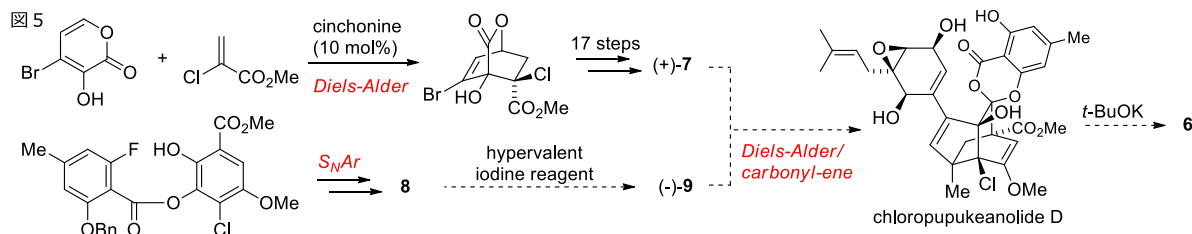
もう一方の標的化合物であるクロロププケアナニン(**6**)は、チャノキの寄生菌の培養液から単離された化合物であり、抗HIV-1活性、抗腫瘍活性、抗菌活性をもつ(図3)。また、iso-A82775C(**7**)とペステ酸(**8**)が同時に単離されており、これらが生合成前駆体と予想されている。構造的特徴としては、トリシクロ[4.3.1.0<sup>3,7</sup>]デカン骨格を有している点が挙げられるが、その骨格は高度に官能基化されており、その生合成に興味を持たれている。そこで、**6**の生合成経路について独自に考察し、**8**のマルドキシン(**9**)への酸化的脱芳香環化と、分子間Diels-Alder反応を含む4段階で合成されていると推定した。



生合成前駆体のモデル化合物として光学活性なモデル化合物(+)-**10**、(-)-**11**を用いたところ、超高压条件下で分子間Diels-Alder反応と分子内カルボニル-エン反応が進行し、一挙にトリシクロ[4.3.1.0<sup>3,7</sup>]デカン骨格を有する化合物**12**を得ることに成功した(図4)。さらに**12**を塩基で処理することでサリチル基の転移が進行し、**6**のモデル化合物**13**の合成に成功した。



そこで天然物の全合成に向けて、生合成前駆体**7**、**8**の合成に着手した(図5)。シンコナルカロイドを触媒とした不斉Diels-Alder反応を鍵反応として、(+)-**7**の全合成を達成した。



謝辞：本研究は北海道大学大学院理学研究院化学部門有機化学第二研究室で行われたものであり、谷野圭持教授のご協力に深く感謝申し上げます。また研究の一部は、小林 進名誉教授(東理大薬)のご指導、ご支援の元で行われました。改めて感謝致します。特に、日々実験に邁進してくれた学生諸氏をはじめとする共同研究者の皆様へ厚く御礼申し上げます。