

氏名(本籍)	高橋 俊哉
学位の種類	農学博士
学位記番号	農博第 391 号
学位授与年月日	平成元年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 1 項該当
研究科専攻	東北大学大学院農学研究科 (博士課程) 農芸化学専攻
学位論文題目	六員環炭素骨格を有するテルペン系天然 生理活性物質の合成研究

論文審査委員 (主 査)

教授 山下 恭平

教授 一島 英治

教授 目黒 熙

# 論文内容要旨

## <第1章 序論>

最近のめざましい機器分析の進歩とあいまって、おびただしい数の天然有機化合物が、陸上の動植物のみならず、海産生物からも単離、構造決定されている。それらは多種多様な生理活性を示し、実に様々な炭素骨格を有する化合物が知られている。中でも、六員環炭素骨格：1,1,3-trimethyl-2(or 3)-cyclohexenyl system (1) は、カロチノイド系 及び一部のセスキテルペノイド系天然有機化合物に共通して見られる炭素骨格であり二重結合の位置異性により $\alpha$ 環、 $\beta$ 環と呼ばれている。(Figure 1) この母格を持つ生理活性天然有機化合物としては、Vitamin A<sub>1</sub>(2) やAbscisic acid (ABA,3) 等が良く知られた存在であり、これらについてはすでに多数の合成例(工業的合成も含め)が報告され、詳細な化学的研究がなされている。

一方、代謝産物類に多く見られる特徴ではあるが、その環上のメチル基の一部が酸化されて酸化段階の高い置換様式となった化合物も存在する。前述の単純なトリメチル置換基を持つものに比べて、この化合物群に対する化学的研究は、その量的制限 及び不安定性の為もあって十分に成されていない。このような観点から、著者は、以下に述べるような酸化段階の高いより複雑な構造の炭素六員環 system (1) を有する生理活性天然有機化合物を研究の対象とした。

Trisporic acid(4)類は、接合菌類に属するBlakeslea trispora 及びMucor mucedo の有性生殖に関与している有名な性ホルモンであり、光や酸素に対して非常に不安定な化合物であることが良く知られている。そのC-1位の絶対立体配置については、プロホルモンであるところの trisporol B(5) も含めて、生合成的な考察とCDスペクトル分析の結果のみから(1S)配置と推定されているが、光学活性体合成の報告が無いため、合成化学的な証明が待たれていた。

Drummondones A,B(6,7)は、豆科植物:Sesbania drummondiiより見いだされた ABAカタボライトである。天然物としては他に類を見ない特異なこの構造は、合成目標として恰好のターゲットであるばかりでなく、その量的制限の為、生物活性試験が行えないとの原報記載からも、この化合物の全合成とその生物活性に興味を持たれた。

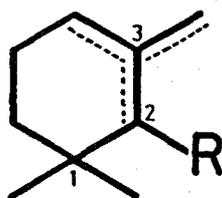
Phaseic acid(8)は、ABA同様広く高等植物中から見いだされている代表的な ABAカタボライトである。しかし、天然物はいずれも微量ずつしか単離されないことから、絶対構造確定のために、光学活性体を合成する必要があり、更に生物活性の解明のために実用的合成法の開発を行なうことは意義のあることと考えられた。

よって 本研究においては、共通の原料より実用性の高い合成ルートでこれら代謝物の合成を行ない、その合成品を用いて生理活性試験を行なうこと、更にこの分野で

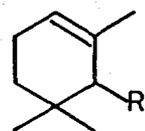
はまだ未開拓であり有機合成化学の見地からも興味深い光学活性体の全合成とそれによる絶対構造の確定を目的に研究を行なった。

(Figure 1)

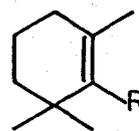
六員環炭素骨格：1,1,3-trimethyl-2(or 3)-cyclohexenyl system



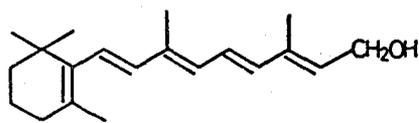
(1)



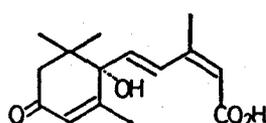
$\alpha$ -Ring



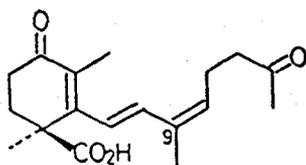
$\beta$ -Ring



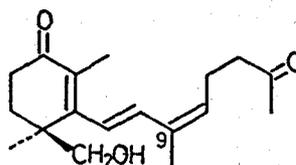
vitamin A<sub>1</sub> (2)



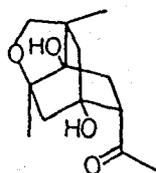
abscisic acid (3)



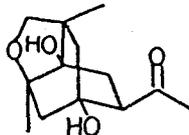
trisporic acid B (4)  
(also (9E)-form)



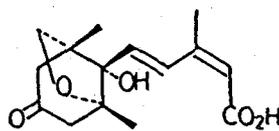
trisporol B (5)  
(also (9E)-form)



drummondone A (6)



drummondone B (7)



phaseic acid (8)

＜第2章 テルペノイド系生理活性物質合成のための有用なビルディング  
ブロック(±)-6-hydroxymethyl-2,6-dimethyl-2-cyclohexen-1-one  
を用いる天然物合成と生理活性＞

まず、テルペノイド系生理活性天然物合成のための有用な原料である新規な(±)-hydroxymethyl ketone(9)の実用的な合成法の開発を行なった。(scheme 1)市販の安価なプロピオン酸メチル(10)を用い Claisen縮合、Robinson annelation を経て新規なβ-ketoester(11)を作った。これを LiAlH<sub>4</sub>還元、更にMnO<sub>2</sub>酸化をすることで目的とする(±)-6-hydroxymethyl-2,6-dimethyl-2-cyclohexen-1-one(9)を合成した。全収率は(10)より約60%であった。この原料を用いて代謝産物類の合成を行なった。

第1節 (±)-Trisporol B の合成と (±)-trisporic acid B の形式的全合成

ターゲット分子をシクロヘキサン環部分と側鎖部分に切断して考え、環部分の原料として(9)を用いることとした。(scheme 2) 先ず(9)の遊離の水酸基を保護した後 acetylene THP ether 誘導体(12)とカップリング反応を行ない高収率で目的物(13)を得た。シクロヘキサン環上にカルボニル基を導入するため、(13)をpyridinium chlorochromate(PCC)で酸化し、更に脱保護を行ない enone(14)とした後、引き続き官能基変換により有用中間体である acetoxo diketone(15)を合成した。これを、低温下で(16)と位置選択的なWittig反応を行ない、更に保護基を除去して(±)-(7E,9Z)-trisporol B(5)及びその(9E) isomer(17)を合成した。合成品の各種スペクトルデータは文献値のものと完全に一致した。また、(5)より(4)への変換は既知であるので(5)の合成は(4)の形式的全合成をも意味する。

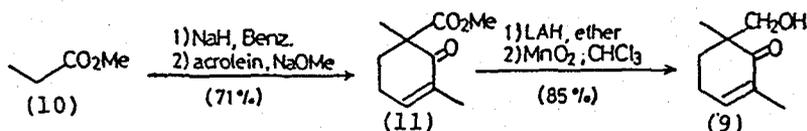
第2節 分子内酸アルドール反応を利用した(±)-drummondones A,B の合成と  
その植物生理活性

この特異なoxaisotwistane型の母格を構築するために、retrosynthetic scheme に示すようにdiketone(18)の分子内アルドール反応を利用することとした(scheme 3)。(18)は(9)より得られる oxoacetal(19)とbutane誘導体(20)から作られると考え合成を行なった。

Hydroxymethyl ketone(9)の4位へカルボニル基を導入した後、選択的アセタール

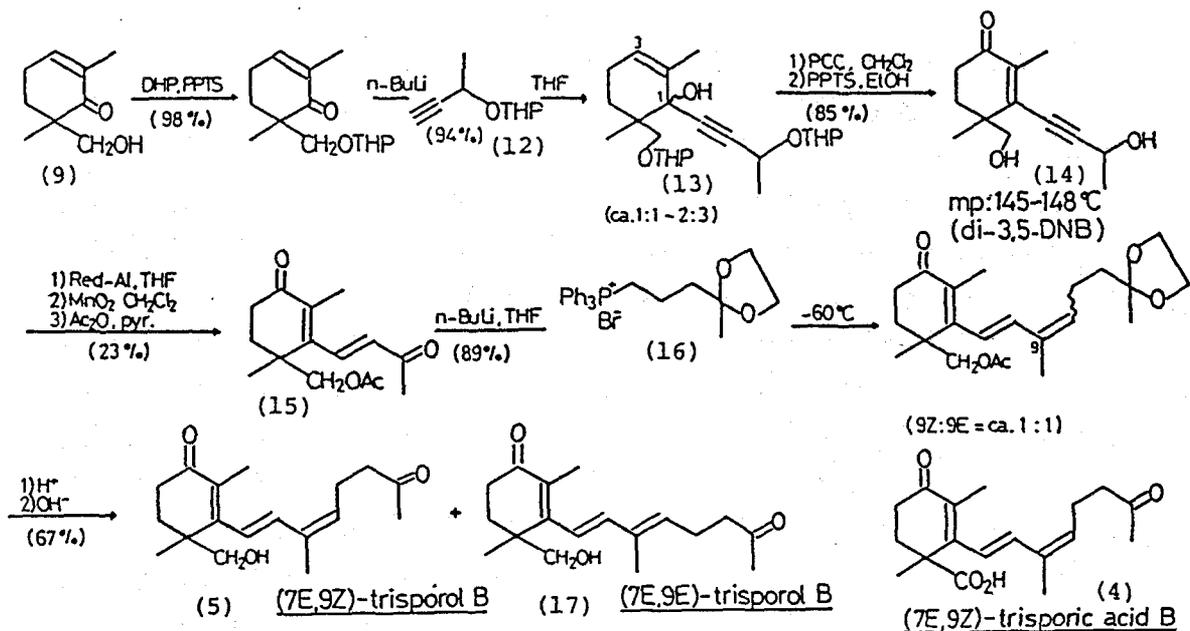
(scheme 1)

Practical Synthesis of (+)-6-Hydroxymethyl-2,6-dimethyl-2-cyclohexen-1-one



(scheme 2)

Total Synthesis of (+)-Trisporol B and  
Formal Total Synthesis of (+)-Trisporic acid B



化と保護基の変換により oxoacetal(19)を取率良く合成した(scheme 4)。(19)のカルボニル基へ種々の求核試薬の付加を試みたが、結局(12)との反応が最も実用であった。得られた(21)及び(22)はシリカゲルクロマトグラフィーにより容易に分離することができた。それぞれの立体化学は NMRスペクトル分析と反応機構から決定した。

(21)は酸処理すると 脱保護と同時に遊離の水酸基の共役カルボニル基への 1,4付加が進行し望む tetrahydrofuran環を有する ketoneが合成でき、このものを  $MnO_2$ 酸化することで diketone(23)を結晶として得ることができた。(23)の三重結合部分を還元するため Pd/C触媒を用いて水素添加を行なったところ、単離されたものは目的とする(18)ではなくそのhemiacetal体(24)であった。そこで、この(24)から drummondones A, B(6, 7)を合成するため 幾つか条件を検討したところ、(24)を THF中 HClで処理すると望む酸アルドール反応が進行し drummondones A, B(6, 7)の初めての全合成が達成できた。このうち、drummondone A(6)は結晶で分離することができた。合成品の各種スペクトルデータはいずれも天然物のそれらと良く一致した。

また、(±)-drummondone A(6)の植物生理活性試験を検討した。(Figure 2) その結果(6)の植物(イネ、レタス)に対する活性は弱いものであることが分かった。

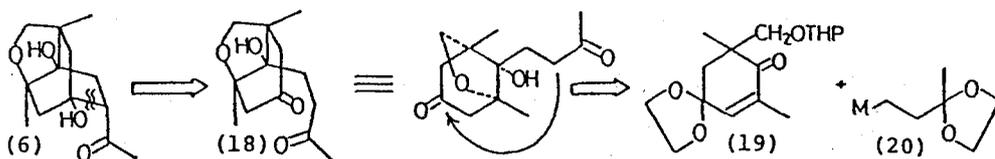
### 第3節 (±)-Phaseic acid 及び(±)-epi phaseic acid の合成と その植物生理活性

Drummondone 類の合成で用いた oxoacetal(19) を利用すれば、導入する側鎖部分を変えることで phaseic acid(8) が合成できるものと考えた。(scheme 5) すなわち、oxoacetal(19) と acetylene TBDMS ether(25) を THF中でカップリング反応に供すると高収率で生成物が得られた。このものも TLC上2成分から成り、各々はシリカゲルクロマトグラフィーにより容易に分離された。これらの構造は各種スペクトル分析により(26)及び(27)であると決定された。それぞれを、アルカリ加水分解、還元、酸化そして脱保護反応に供することで 目的物の phaseic acid(8) 及びそのエピマー(28)が合成できた。これらの各種スペクトルデータは文献値と良く一致した。

また、(±)-phaseic acid(8) 及び(±)-epi phaseic acid(28)の植物生理活性試験を検討した。(Figure 2, 3) その結果、これらの植物(イネ、レタス)に対する活性は、ABA(3)自身と比較すると弱いものであることが分かった。しかし、これらには、弱いながらもツユクサの気孔閉鎖活性があることが認められた。

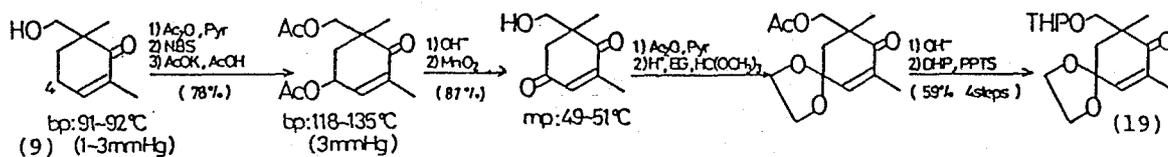
(scheme 3)

Retrosynthetic scheme

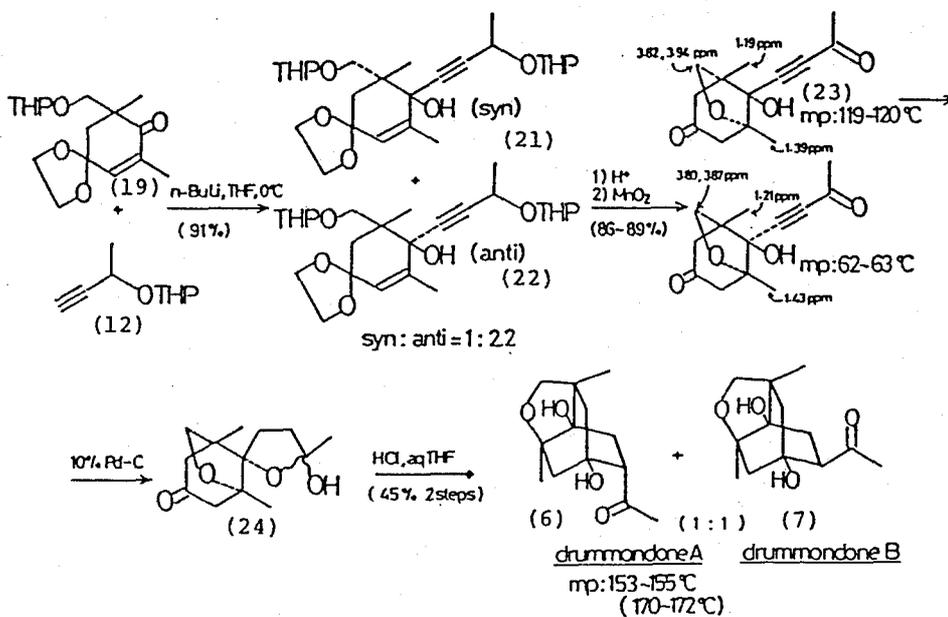


(scheme 4)

Synthesis of (+)-Oxoacetal from (+)-Hydroxymethyl ketone

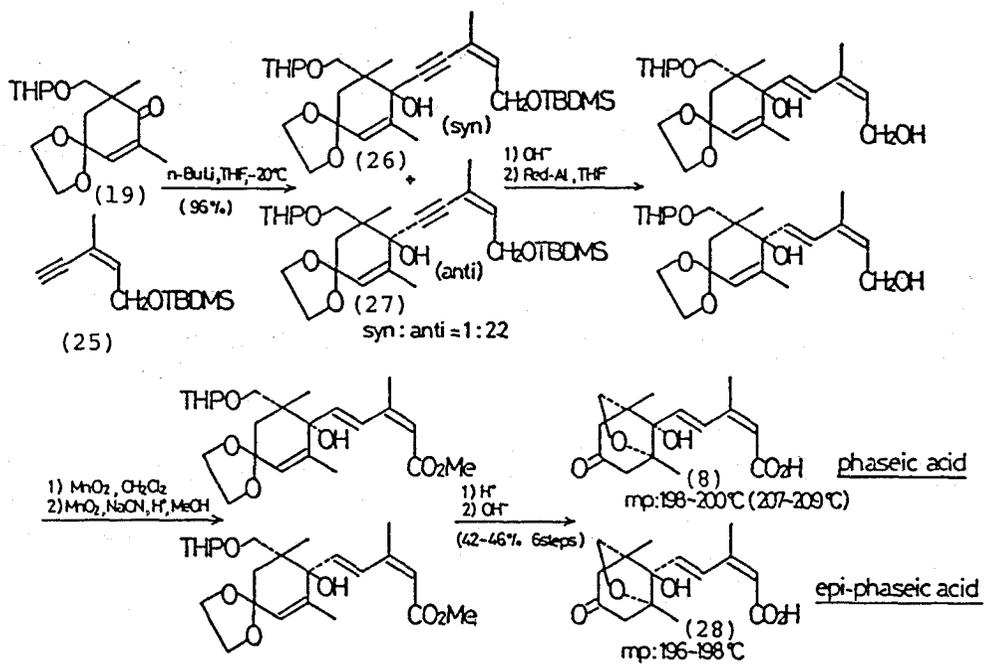


Total Synthesis of (+)-Drummondones A, B



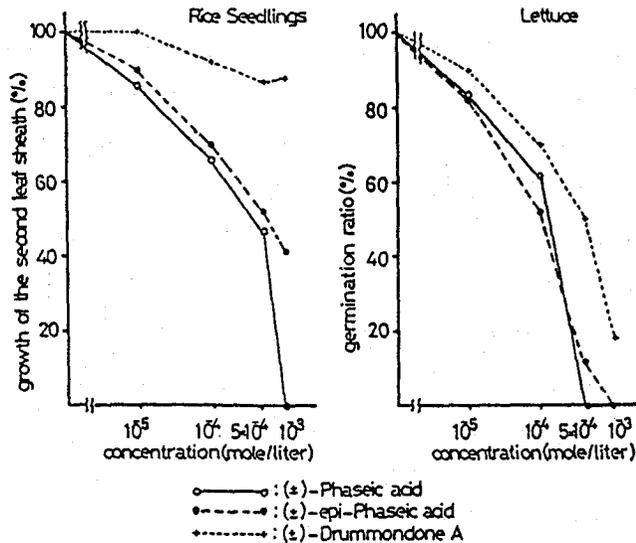
(scheme 5)

Total Synthesis of (+)-Phaseic acid and (+)-epi Phaseic acid



(Figure 2)

The Growth Inhibitory Activity and Germination Inhibitory Activity of (±)-Phaseic Acid, (±)-epi-Phaseic Acid and (±)-Drummondone A

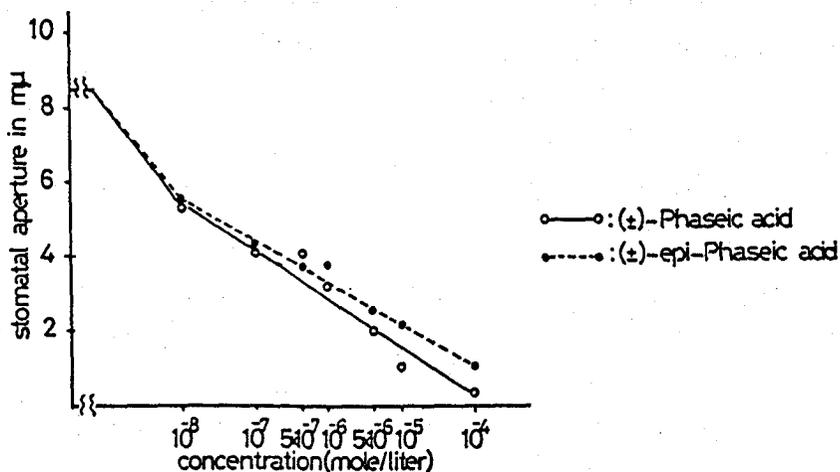


The length of the second leaf sheath of Sasaminori (an ordinary variety of *Oryza sativa*) was measured after growing for 5 days at 27°C (6000 lux) in 0.7% agar solution.

Lettuce (*Lactuca sativa* L. var. Great Lakes). Percentage of control germination after incubating at 27°C (6000 lux) for 5 days. (control = 100, complete inhibition = 0).

(Figure 3)

Effect of (±)-Phaseic Acid and (±)-epi-Phaseic Acid on Stomatal Opening of Isolated Epidermis of *Commelina communis*



Apertures of stomata were measured under a microscope after incubation for 3hr at 24-25°C under illumination with various concentrations of test acids in 0.01 M citrate buffer, pH 5.6.

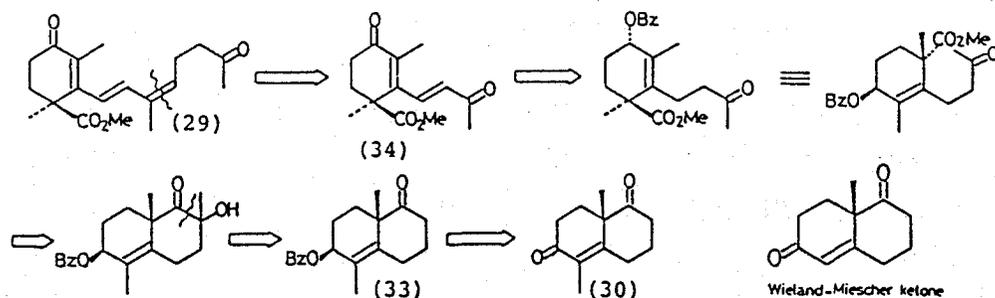
<第3章 (+)-Methyl trisporates B の全合成と(+)-trisporic acid B の絶対構造の確定>

ラセミ型 trisporic acid 類の合成については現在まで幾つかの報告があるが、光学活性体合成に関するものはなかった。これは、不斉炭素が1個であるにも拘わらず vinylogousな  $\beta$ -ketoester構造を含む構築の困難な4級炭素であるためと考えられた。そこで絶対構造の確定を目的に光学活性な methyl trisporate B(29) の全合成を行なった。出発原料としては、絶対構造が既知で、都合の良い官能基群を具えている光学活性な Wieland-Miescher ketone のホモログ(30)を用いることとした。Retrosynthetic scheme(scheme 6)に示したように、ターゲット分子の持つ $\beta$ -vinylogous ketoester 構造は化学的に活性であり反応性に富むため、合成の後半段階までこの部分をマスクしておくことが必要と思われたので、enone部分はallyl benzoate esterとして保護しておくことにした。また、key stepは decaline環のB環部分の切断により $\beta$ -ionone framework を構築することであった。

著者がこの合成を始める前には、光学純度の高い(30)の効率的な合成法はなかった。そこで合成法を幾つか検討した結果、類似の系について宇田らにより報告されているジメチルホルムアミド中、L-phenylalanine, d-camphorsulfonic acid の条件を応用することで triketone(31)より高光学純度、高収率で (8aS)配置を有する(30)の不斉合成(環化)に成功した。なお、(30)の光学純度は そのMTPAエステル(32)の<sup>1</sup>H-NMRスペクトル分析により94% e.e.以上であると決定された。次に、(30)の持つ2個のカルボニル基のうち飽和カルボニル基のみを位置選択的還元、保護により区別し、不飽和カルボニル基部分は allyl benzoate ester として保護した後、再び飽和カルボニル基を再生して(33)を収率良く合成した。(33)のカルボニル基を用いてB環部分を修飾し、key stepの酸化開裂反応を経て中間体の dioxoester(34)とした。このものは、キラルなシフト試薬(Eu(hfc)<sub>3</sub>)を用いた<sup>1</sup>H-NMRスペクトル分析から 94% e.e.以上の光学純度を有していることが確認された。これは、キラルな(30)からその光学純度を損なうことなく合成されたことを示すものであった。(34)から ほぼラセミ体の合成ルートに従うことによって(+)-(7E,9Z) methyl trisporate B(29) とその(9E)-isomer(35)を合成した。(1S)配置を有する合成品はいずれも正の旋光性を示し、天然物自身と同符号であることより天然の trisporic acid B (4) の絶対立体配置を(1S)配置と合成化学的に初めて確定することができた。

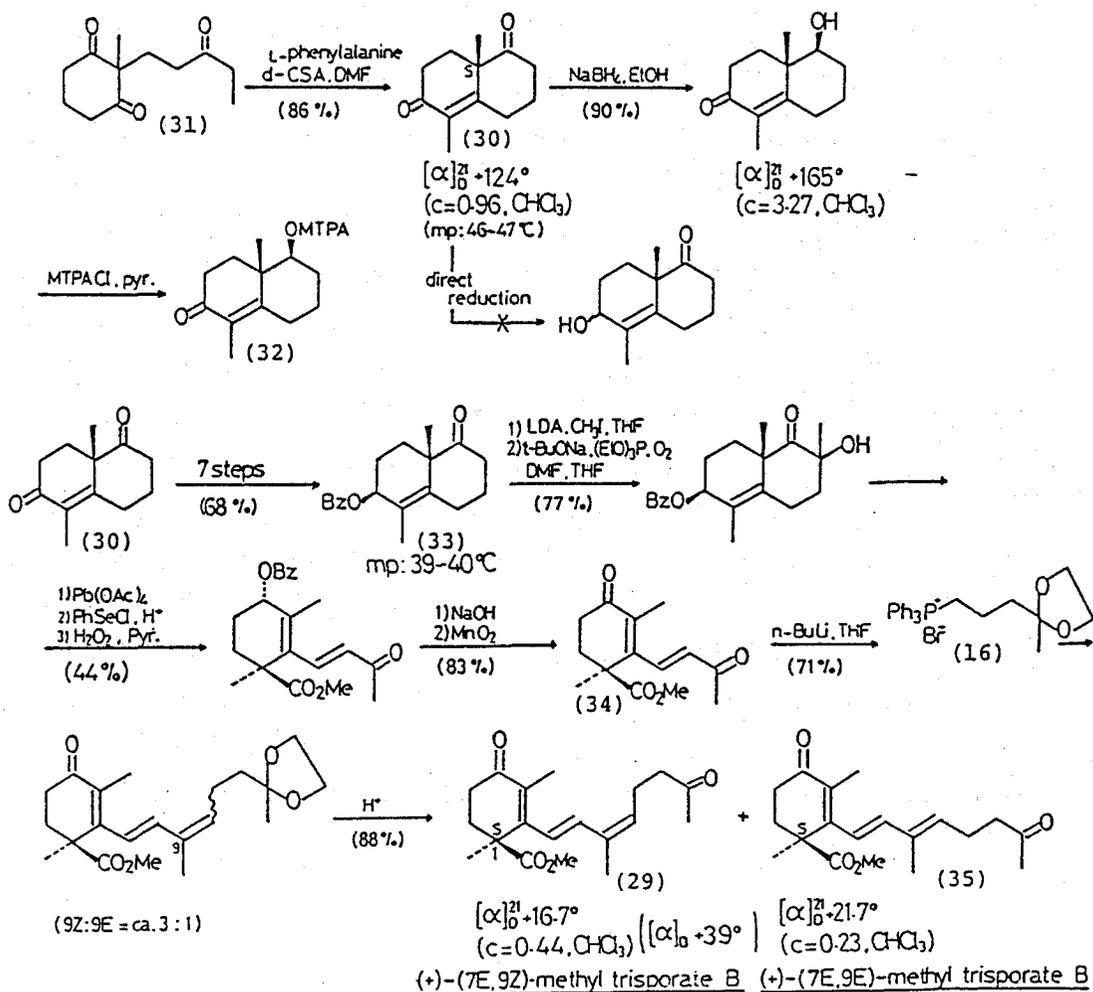
(scheme 6)

### Retrosynthetic scheme



(Scheme 7)

### Total Synthesis of (+)-Methyl Trisporate B



<第4章 (-)- $\beta$ -Pinene より (+)-methyl phaseate の全合成と

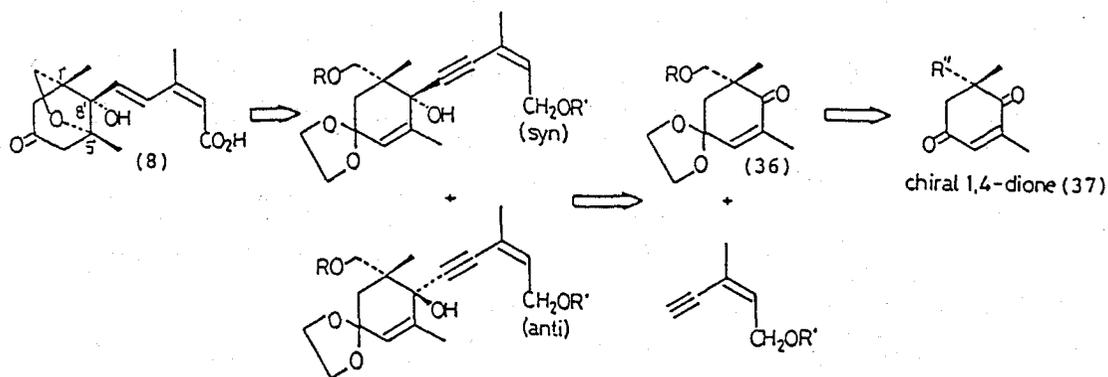
(-)-phaseic acid の絶対構造の確定>

Phaseic acid(8) の絶対構造は ABA(3) との関連から(1'R,5'R,8'S) 配置と推定されていたが確認されていなかった。そこで、絶対構造の確定のため、絶対構造既知のものを原料として光学活性なphaseic acid類の合成を行なった。Phaseic acid(8) には3個の不斉中心があるが先のラセミ体合成の知見によると8'位の不斉は1'位の不斉から誘導されるものと考えられた。よって、絶対構造の確定しているキラルな oxoacetal(36)が合成できれば、この目的が達成されるものと考えられた。従って、(36)の前駆体となる不斉4級炭素を有するキラルな1,4-diketone(37)の効率的な合成法の開発が必要であった。(scheme 8)

ここでは、天然物として大量に入手可能な(-)- $\beta$ -pinene(38) を用いて全合成を行なうこととした。(scheme 9) (-)- $\beta$ -Pinene(38) より高収率で得られる(3R)配置を持つ $\beta$ -keto ester (39)を酸処理してisopropylidene esterとした後、1炭素増炭してmethylketone(40)を合成した。(40)をオゾン分解して得られる1,4-diketoneの環内に二重結合を導入すると望むキラルな1,4-diketone(41)が収率良く得られた。(41)から官能基変換を行なうことにより(6S)配置を有するキラルなoxoacetal(42)が高収率で合成できた。これ以降は、ラセミ体の合成ルートに従い acetylene TBDMS ether(25)とのカップリングと引き続く官能基変換により(+)-methyl phaseate(45)とそのepimer(46)が合成できた。合成品(45)の絶対立体配置は(1'S,5'S,8'R)配置であり正の旋光性を示した。一方、小清水教授らが分離した天然物の(-)-methyl phaseate は負の旋光性 ( $[\alpha]_D -46^\circ$ ) を示すとのことであった。従って、合成品は天然物の enantiomerであることが明らかとなり、よって天然(-)-phaseic acid (8)の絶対構造は(1'R,5'R,8'S) 配置で表されるものであることを合成化学的手段により初めて明らかにした。なお、合成品と天然物の旋光度の値に差が見られたが、合成品の光学純度はキラルシフト試薬(Eu(hfc)<sub>3</sub>)の添加による<sup>1</sup>H-NMRスペクトル分析より、少なくとも94% e.e.以上の光学純度を持つことも確かめられた。このことは、原料の(-)- $\beta$ -pinene(38)から光学純度を損なうことなく全合成が達成されたことを示すものである。

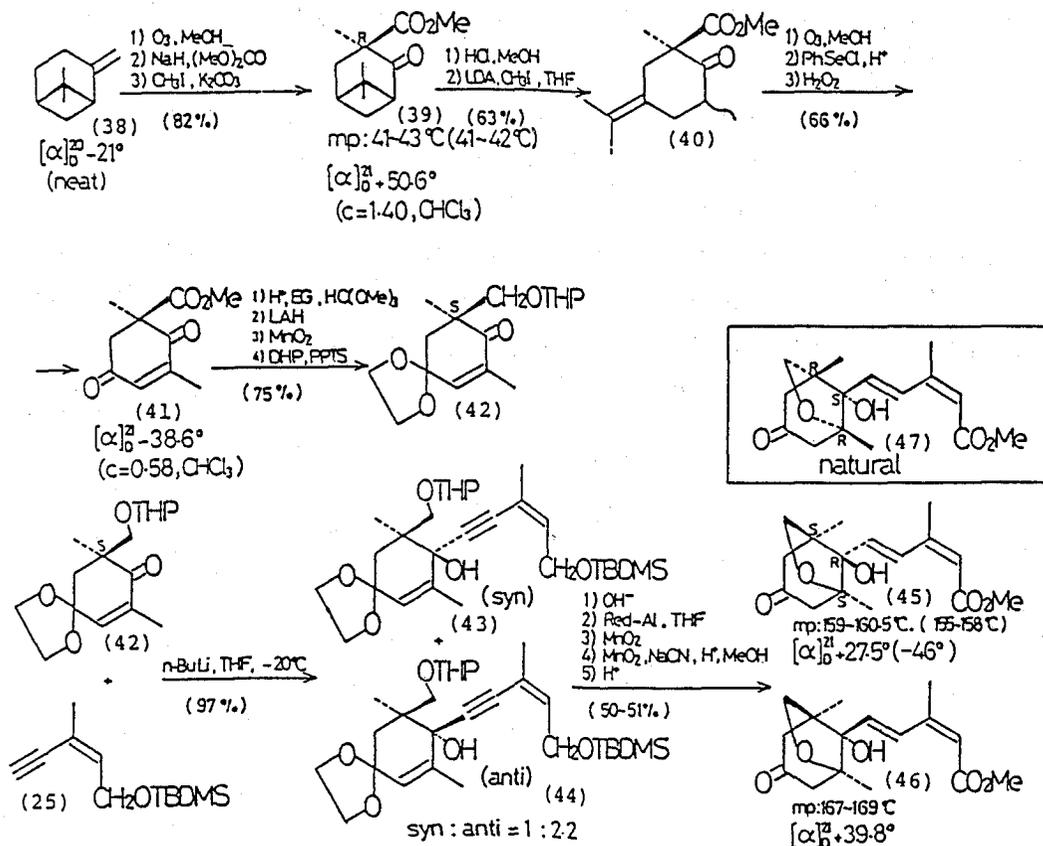
(scheme 8)

Retrosynthetic scheme



(scheme 9)

Total Synthesis of (+)-Methyl Phaseate from (-)- $\beta$ -Pinene



## <第5章 要旨>

- 1) 市販の安価な原料を用いて、テルペノイド系天然物合成のための有用なビルディングブロックである新規な ( $\pm$ )-hydroxymethyl ketone の実用的合成法の開発に成功した。
- 2) ( $\pm$ )-Hydroxymethyl ketoneを用い、3級アリルアルコールの酸化的転位反応を利用して菌の性プロホルモンである ( $\pm$ )-trisorol B の合成、及び性ホルモンである ( $\pm$ )-trisoric acid B の形式的全合成に成功した。
- 3) ( $\pm$ )-Hydroxymethyl ketoneを用いて、天然物としては他に類を見ない特異な骨格を有する ABAカタボライトである ( $\pm$ )-drummondones A, B を分子内酸アルドール反応をkey stepとして初めて合成することに成功した。さらに、合成品を用いた植物生理活性試験によりこれの植物に対する活性は弱いことを明らかにした。
- 4) ( $\pm$ )-Hydroxymethyl ketoneを用いて ABAメタボライトである ( $\pm$ )-phaseic acid の効率的な全合成ルートの開発に成功した。さらに合成品を用いて植物生理活性試験を行ない、このものは弱いながらも幅広い濃度でツユクサの気孔閉鎖活性があることを明かとした。
- 5) 不斉合成により高光学純度で得たキラルな naphthalenedione を原料として、(+)-methyl trisorate B の全合成に成功し、(+)-trisoric acid類の絶対構造を合成化学的に初めて確定することに成功した。
- 6) (-)- $\beta$ -Pinene の橋かけイソプロピル基を利用してキラルな1,4-diketoneを作りこれより (+)-methyl phaseateの全合成に成功し、天然の(-)-phaseic acidの絶対構造を合成化学的手法により初めて確証した。

## 審査結果の要旨

六員環炭素骨格を有し、環上メチル基の一部が酸化された形の天然生理活性物質の一群の中には生物活性に興味を持たれているものが多いにも拘わらず不安定なために合成されていないものや、立体化学の明らかでないものもあり、合成法の開発が待たれていた。本論文はかかる生理活性化合物群の合成法の開発と立体化学の解明、更に生物活性に関する知見を取りまとめたものである。

先ず、これら化合物群の共通の母格原料として使えるヒドロキシメチルケトンの実用的合成法を開発した。

Trisporol Bは接合菌の性プロホルモンであるが、上記原料ケトンを用いて、酸化的転位反応を利用してラセミ型の合成に成功した。これは性ホルモン trisporic acid の型式的全合成をも意味している。

豆科植物より単離された drummondones A, B は植物ホルモン、アブジン酸のカタボライトであり、特異な構造を持っている。上記原料ケトンから分子内アルドール反応を key step として初めての全合成に成功し、さらに合成品の植物生理活性が弱いことを明らかにした。

アブジン酸代謝産物である (±) - phaseic acid の効率的合成ルートを開発し、合成品が弱いながらも幅広い濃度でツユクサの気孔閉鎖活性を持つことを明らかにした。

更に、不斉合成により高光学純度で得たキラルなナフタレンジオンから、(+) - methyl trisporate B の初めての全合成に成功し、(+) - trisporic acid 類の立体化学を合成化学的に確定した。

又、(-) -  $\beta$  - pinene の開環を経てキラルな 1, 4 - ジケトンを作り、これより (+) - methyl phaseate の全合成に成功し、天然 (-) - phaseic acid の絶対構造を合成的に確定した。

以上、本論文は複雑なテルペン系生理活性天然物の合成法の開発と立体構造の解明に成功し、天然物化学の分野に多くの新知見を加えたものであり、審査員一同は著者が農学博士の学位を授与される資格があると判定した。