セコプレジザン型セスキテルペン Jiadifenolide の全合成研究

大好 孝幸

Total Syntheses of Jiadifenolide, a seco-Prezizaane-type Sesquiterpenoid

Takayuki Ohyoshi

Jiadifenolide is a seco-prezizaane-type sesquiterpenoid isolated from the pericarps of the Chinese plant *Illicium jiadifengpi* in 2009. Jiadifenolide has shown potent activities in promoting neurite outgrowth. The structural features of jiadifenolide are pentacyclic ring system and seven contiguous stereocenters. In this review, total syntheses of jiadifenolide reported by four groups are described.

はじめに

Jiadifenolide(1)は、2009年に徳島文理大学の福山らによって、中国産シキミ科の植物である *Illicium jiadifengpi* から単離・構造決定されたセコプレジザン型セスキテルペンである(図1)¹⁾。1は神経栄養因子様活性を有し、アルツハイマー病を含む神経変性疾患の予防および治療薬として期待されている。また、高度に酸化された5つの縮環および7つの連続した不斉中心を有しており、有機合成化学的にも非常に興味深い化合物である。多くの有機合成化学者によって合成研究がなされ、これまでに4つのグループによって全合成が達成されている。本稿ではその4つのグループの1の全合成における鍵反応を中心に紹介する。

jiadifenolide (1)

Fig. 1 Structure of jiadifenolide (1).

1. Theodorakis らによる初の全合成

Theodorakis らは、E 環ラクトン構築に酸を用いたカスケード反応を利用し1の初の全合成を達成した(スキーム1)²⁾。塩基性条件下、2の不飽和ラクトン部位を立体選択的にエポキシ化し3を得た。次に、末端オレフィンを Lemieux-Johnson 酸化および Jones 酸化により酸化すると、生じたカルボン酸によりエポキシドが開環し、ラクトン4を与えた。続いてエポキシ化、Dess-Martin 酸化を行うことで望みのE環を有するラクトン5を合成した。この反応は、C1位ヒドロキシ基によってエポキシ化がβ面から立体選択的に進行し、Dess-

Martin 試薬によってC1位がケトンへと酸化された後、反応系中の酸によって望みのトランスラクトン化が進行したと考えられる。

Scheme 1 Key steps in Theodorakis's synthesis.

2. Sorensen らによる全合成

Sorensen らは、Sanford らが開発した直接的な C-H 酸化³⁾を初めて天然物合成に利用し1の全合成を達成し

Scheme 2 Key steps in Sorensen's synthesis.

た(スキーム 2)⁴⁾。6 に *gem*-ジメチル基を導入後、4 段階を経て三環性化合物 8 とした。8 の 6 位カルボニル基をオキシムへと変換後、Pd(OAc)₂-PhI(OAc)₂ を用いてジアステレオ選択的に C-H 酸化しアセタート 9 を合成した。本酸化反応は低収率ではあるがメチル基を選択的に酸化でき、中間体合成が容易になる利点がある。

3. Paterson, Dalby らによる全合成

Paterson, Dalby らは、SmI₂ を用いた還元的環化反応を鍵反応に 1 の全合成を達成した(スキーム 3)⁵⁾。アルデヒド 10 とブテノライド 11 を、ボロンアルドール反応によって連結しアルドール 12 を得た。生じたヒドロキシ基を Dess-Martin 酸化後、SmI₂ を用いた還元的環化反応に付したが望みの環化体 16 は得られなかった。そこで、11 位ヒドロキシ基を TES 基で保護し 14 とした後、同様の環化反応条件に付したところ、環化体 15 が単一の生成物として得られた。その後、2 段階を経てケトラクトン 16 へと誘導した。この環化反応は 17 のようなボート型の遷移状態を経由していると考えられ、11 位の立体化学も本環化反応には重要な役割をしている。

Scheme 3 Key steps in Paterson's synthesis.

4. Shenvi らによる全合成

Shenvi らは、2 つのブテノライドの連続的な分子間および分子内マイケル付加反応によって、1 の全合成を 8 段階と短工程で達成した(スキーム 4)⁶⁾。キラルなブテノライド 18 とブテノライド 19 とのマイケル付加反応を行うと環状エノールエーテル 21 が得られた。これは、中間体 20 が分子内オキシマイケル付加反応した化合物である。種々の検討を行い、20 を形成後、Ti(OiPr)₄ と LDA を添加すると望みの分子内マイケル付加反応が進行し、1 の ABCE 環を一挙に構築できた。続いて、ケトラクトン 22 の活性な α 位を *m*CPBA によって酸化し

た後、Me₄NBH(OAc)₃ によるアンチ還元によりジオール 23 とした。最後に E 環のプロモ化、Davis 酸化を行うと分子内アセタール形成が進行し、1 の全合成を達成した。本手法は原料合成を含め 8 段階と短工程で達成されており、生物活性試験等の量的供給にも適した合成経路である。

Scheme 4 Shenvi's total synthesis of jiadifenolide.

おわりに

このように、jiadifenolide は単離からわずか 5 年ほどで 4 つの全合成報告があり、その合成アプローチも様々であり有機合成化学者にとって非常に興味深い。また、Shenvi らによって実用的な合成経路が確立されたことから、医薬分野へのさらなる発展にも期待したい。

文 献

- 1) M. Kubo, C. Okada, J.-M. Huang, K. Harada, H. Hioki, Y. Fukuyama, *Org. Lett.*, **11**, 5190 (2009)
- 2) J. Xu, L. Trzoss, W. K. Chang, E. A. Theodorakis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **50**, 3672 (2011)
- 3) L. V. Desai, K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 9542 (2004)
- 4) D. A. Siler, J. D. Mighion, E. J. Sorensen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**, 5332 (2014)
- 5) I. Paterson, M. Xuan, S. M. Dalby, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**, 7286 (2014)
- 6) H.-H. Lu, M. D. Martinez, R. A. Shenvi, *Nat. Chem.*, **7**, 604 (2015)

(2015 年 10 月 15 日受理)

大好孝幸 筑波大学数理物質系化学域・助教
[所属研究室教授] 木越英夫
[経歴] 2011 年筑波大学大学院数理物質科学研究科博士後期課程修了(木越英夫教授), 2011 年日本学術振興会特別研究員, 2012 年筑波大学グローバル教育院・助教(木越英夫教授), 2013 年筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構(WPI-IIS)・助教(長瀬博教授), 2015 年より現職。[研究テーマ] 天然物化学, 有機合成化学。
[連絡先] e-mail: ohayoshi@chem.tsukuba.ac.jp