複雑な炭素骨格の構築法 —リアノドールの全合成—

若森晋之介

The Construction of a Complex Carbon Skeleton —Total Syntheses of Ryanodol—

Shinnosuke Wakamori

Ryanodine is a ryanodane diterpene isolated from *Ryania speciosa* in 1948. This compound has an agonist activity for ryanodine receptor (RyR) as the calcium channel. Moreover, ryanodol is known as the hydrolysis analogue of ryanodine. The structural features of these compounds are a unique complex ring system with highly oxygenated carbon skeleton. Thus, it is important to construct pentacyclic rings and introduce oxygen functions efficiently for the synthesis. In this review, the total syntheses of ryanodol reported by three groups are described.

はじめに

Ryanodine(1)は、1948年にヤナギ科の樹木 *Ryania speciosa* から単離されたりアノダンジテルペンである(図1)¹⁾。本化合物は、筋細胞や神経細胞におけるカルシウムイオンチャネルであるリアノジン受容体(RyR)と結合し、カルシウムイオンを放出させることで、持続的に筋収縮させることが明らかとなっている。また、1の加水分解体である ryanodol(2)が知られている。

構造的特徴として、高度に酸素官能基化され、A環からE環が複雑に縮環した、特異な炭素骨格が挙げられる。そのため、多くの有機合成化学者の興味を引きつけてやまない。これらの合成では、効率のよいA-E環の構築と酸素官能基の導入が鍵となるが、独創的な全合成が3例報告されているので、その骨格構築に焦点を当てて紹介する。

Fig. 1 Structures of ryanodine (1) and ryanodol (2).

1. Deslongchamps らの全合成

Deslongchamps らは、A, B, C環を分子内 aldol 反応で構築することで、(+)-2の初の不斉全合成を報告している(スキーム1)²⁾。すなわち、3とエノンとの逆電子要請型 Diels-Alder 反応により4を調製した。続いて、水酸化ナトリウムを用いることで、ケトンの α 位の異性化を伴いながら二度の aldol 反応を経てA環を構築し5に導いている。次に6に変換後、オゾン酸化と分子内 aldol 反応によってB, C環を形成し7を合成している。D環の構築の後、anhydroryanodol(8)に導き、エポシ

キドの形成、Birch還元を経て(+)-2の不斉合成を達成した。

Scheme 1 Key steps in Deslongchamps' synthesis.

2. 井上らの全合成

井上らは、 C_2 対称なA, B環を有する中間体を巧みに非対称化することでD, E環を構築し、最後にC環を導入して(+)-1および(+)-2の不斉全合成を達成している(スキーム2)³⁾。すなわち、ビシクロ[2.2.2]オクタン(+)-9を両面から同時に変換を行い、環拡大を行うことでA, B環を構築して、10を合成した。続いて、コバルト(II)錯体を用いて酸化し11へと導き、フッ化ノナフルオロブタンスルホン酸(NfF)でD環を構築し、ベンジ

ルアセタール 12 を得ている。次に、橋頭位ラジカルにより側鎖伸張した 13 へ変換し、閉環メタセシスによって C 環を構築した 14 を経て (+)-2 の全合成を達成した。また、14 から選択的にピロールエステルを導入した (+)-1 の初の不斉全合成を達成した。

Scheme 2 Key steps in Inoue's synthesis.

3. Reisman らの全合成

Reisman らは、C, D 環から Pauson-Khand 反応を行い A, B 環を構築し、(+)-2 の短工程不斉全合成を達成している(スキーム 3)⁴⁾。すなわち、出発原料の (S)-pulegone (15) から 4 工程で 16 に変換した。続いて、エトキシエチニル基を導入し、銀(I)触媒を用いたラクトン化によって D 環を構築し 17 を合成した。次に、ビニル基の立体選択的な共役付加反応の後、Pauson-Khand 反応により A, B 環を構築し、19 を高ジアステレオ選択的に得ている。複数の酸素官能基の導入では、二酸化セレンと MS 4A を用い一挙に導入し、トリフラート化を行い 20 を合成している。ここで MS 4A を添加しない場合、4 位の酸化が進行しなかった。目的の 20 が得られたので、イソプロペニル基を導入し、ケトンの還元と水素添加により anhydroryanodol (8) へと導いている。その後は Deslongchamps らと同様の変換により、(+)-2 の不斉合成を計 15 工程で達成している。

おわりに

以上のように、炭素骨格から対称性の発見や、複数の酸素官能基の一挙導入など独自のアプローチで全合成がなされており、第一世代合成から大幅に効率化されてい

Scheme 3 Key steps in Reisman's synthesis.

ることは興味深い。

文 献

- 1) E. F. Rogers, F. R. Koniuszy, J. Shavel, Jr., K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 3086 (1948)
- 2) (a) P. Deslongchamps, A. Bélanger, D. J. F. Berney, H.-J. Borschberg, R. Brousseau, A. Doutheau, R. Durand, H. Katayama, R. Lapalme, D. M. Leturc, C.-C. Liao, F. N. MacLachlan, J.-P. Maffrand, F. Marazza, R. Martino, C. Moreau, L. Ruest, L. Saint-Laurent, R. Saintonge, P. Soucy, *Can. J. Chem.*, **68**, 115 (1990); (b) *idem, ibid.*, **68**, 127 (1990); (c) *idem, ibid.*, **68**, 153 (1990); (d) *idem, ibid.*, **68**, 186 (1990)
- 3) (a) M. Nagatomo, K. Hagiwara, K. Masuda, M. Koshimizu, T. Kawamata, Y. Matsui, D. Urabe, M. Inoue, *Chem. Eur. J.*, **22**, 222 (2015); (b) K. Masuda, M. Koshimizu, M. Nagatomo, M. Inoue, *Chem. Eur. J.*, **22**, 230 (2015)
- 4) K. V. Chuang, C. Xu, S. E. Reisman, *Science*, **353**, 912 (2016)

(2017 年 2 月 13 日受理)

若森晋之介 関西学院大学大学院理工学研究科・博士研究員 博士(農学)〔所属研究室主宰者〕山田英俊教授
〔経歴〕2009 年早稲田大学理工学部化学科卒業(指導教員: 鹿又宣弘教授), 2011 年東京大学大学院農学生命科学研究科修士課程修了, 2014 年東京大学大学院農学生命科学研究科博士後期課程修了(指導教員: 渡邊秀典教授), 2012 年より日本学術振興会特別研究員, 2014 年 4 月より信越化学工業(株)合成技術研究所研究員, 2016 年 6 月より現職。
〔専門〕有機合成化学, 天然物化学。〔連絡先〕e-mail: ftp67617@kwansei.ac.jp