アレロパシー活性セスキテルペノイド, ヘリアンヌオール類の合成

亀井 智代
森本 幸恵
尖戸 宏造*

Synthetic Studies on Heliannuol Sesquiterpenoids with Allelopathic Activity

Tomoyo Kamei, Sachie Morimoto, and Kozo Shishido*

Heliannuol sesquiterpenoids have been isolated by Macias from the extracts of cultivated sunflowers (*Helianthus annuus* L. SH-222) and are believed to be involved in the allelopathic action of sunflowers. The characteristic phytotoxic activity, coupled with their unique structural features, has made these terpenoids desirable targets for synthetic chemists. In this article, the total synthetic studies on heliannuol sesquiterpenoids have been reviewed mainly focusing on our experimental endeavor. In the first part, the first enantioselective total syntheses of (–)-heliannuol D and (+)-heliannuol A have been mentioned. Alternative synthesis of (+)-heliannuol D, the natural enantiomer, has also been described. In the next chapter, syntheses of optically active heliannuols A, K, G, H and L were shown. Interestingly, the structures of heliannuols G and H were revised by our total synthesis. In the last chapter, the syntheses of heliannuols E and C and determination of their absolute structures were described.

Key words: sesquiterpenoid, heliannuol, allelopathy, phytotoxicity, total synthesis, intramolecular cyclization, ring closing metathesis, cross metathesis, palladium catalysis, dihydrobenzofuran

はじめに

ヒマワリは世界各国で盛んに栽培が行われている重要な農作物である。古くより、ヒマワリが生育する周辺では雑草、特に双子葉植物の生育が抑制されることが経験的に知られていたが、その原因物質は不明であった。1990年代初頭、Cadiz大学(Spain)のMaciasらは、ヒマワリ(*Helianthus annuus* L. cvs. SH-222 and VYP)の葉の水溶性抽出画分より heliannuol と総称される一群のセスキテルペノイドを単離¹⁾、これらに強い植物-植物間相互作用、いわゆるアレロパシー活性²⁾(植物他感作用)があることを明らかにした。Heliannuol 型セスキテルペノイドは現在までにA-Lの12種が単離・構造決定されており、ヒマワリの雑草駆除原因物質としての可能性が示唆されている。爾来、heliannuol 類は、その活性発現機構や環境調和型農薬としての可能性といった点で、植物生理学者のみならず多くの科学者の注目を集めている。これらは、ヒマワリの葉6 kg からわずか数mgしか得られず、その量的供給は困難であり、アレロパシー活性発現機構解明や新規農薬の開発研究の大きな

障害となっている。Heliannuol 類は、従来の天然物には例を見ない特徴的な炭素基本骨格構造を有することから、大変魅力的な合成ターゲットであり、世界各国の研究グループによってその合成研究が活発に行われている。我々もここ数年来、heliannuol 類の特異な構造と生物活性、特に潜在的な薬理活性に興味を惹かれ、真に実用的なエナンチオ選択的合成ルートの開発を目指し研究を展開してきた。この総合論文では、筆者らの合成を中心に、これまでの合成研究について紹介する。

1. 構造および生合成

1.1 構造的特徴

Heliannuol 類は、ベンゼン環と含酸素6,7および8員環が融合した基本骨格を有している。本総合論文では、解説の都合上、含酸素7員環構造を持つもの(heliannuol B^{1b)} 1, D^{1b)} 2, F^{1d)} 3, I^{1d)} 4, J^{1d)} 5)をType I, 8員環を含むもの(heliannuol A^{1a)} 6, G^{1d)} 7, H^{1d)} 8, K^{1d)} 9, L^{1e)} 10)をType II, ベンジル位にビニル基を有し生合成的に関連する2種(heliannuol E^{1c)} 11とC^{1b)} 12)をType IIIと分類する。Heliannuol 類は、ベンジル位およびそれと1,2-, 1,3-あるいは1,4-の関係にある位置に1-3個の3級不斉中心を有している。構造決定の段階で相対配置は明らかにされていたが、絶対立体配置はすべて未決定であった(図1)。

* 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部

* Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokushima ()

Type I

Type II

Type III

Fig. 1 Heliannuols A-L.

1.2 生 合 成

Heliannuol 類の生合成に関しては、研究が全く行われていないが、Macias らによって 2 つの仮説が提唱されている^{1b)}。Heliannuol A 6 と D 2 については、スキーム 1 に示すように、ピサボレン型セスキテルペノイド 13 を前駆体とし、キノン 14 を経てエポキシヒドロキノン 15 へと変換される。これを共通中間体として、[8-endo]環化(ルート a)により heliannuol A 6 が、[7-exo]環化(ルート b)を経て heliannuol D 2 が生合成されるというものである。さらに彼らは、6 を 5% NaOH 水溶液中で処理すると 6 と 2 の混合物が得られると報告しており、これは中間体 15 の介在を実証したも

Scheme 1 Proposed biogenesis of heliannuols A and D.

のであり注目に値する(スキーム 1)。

Heliannuol C 12 と E 11 については、まず heliannuol A 6 が酸化され 16 となり、渡環反応により 3 環性オキソニウムイオン中間体 17 が生成する。これがカチオン転位、脱プロトン化を経て heliannuol C 12 となり、さらにスキーム 1 の場合と同様にエポキシヒドロキノン 20 を介して heliannuol E 11 となるというものである^{1b)}。最近、20 と類似のエポキシフェノールの分子内環化が、酸と塩基を使い分けることによって制御できる³⁾ことが示されたが、11 と 12 の相互変換は確認されていない(スキーム 2)。

2. Type I Heliannuol 類の合成

このタイプに属する天然物の中では、heliannuol D 2 の合成のみが、光学活性体で 2 例^{4, 5)}、ラセミ体で 5 例⁶⁻¹⁰⁾報告されている。本章では、我々の光学活性体の合成 2 例と Macias のラセミ合成について述べる。

2.1 (一)-Heliannuol D および(+)-Heliannuol A の合成⁴⁾

我々は、生合成仮説に沿った合成計画を立案し、その化学的実証と未決定の絶対立体構造の決定を目的に、heliannuol D および A のエナンチオ選択的全合成を目指し検討を行った。まず、合成計画において重要な中間体となる抗菌活性天然物 curcuhydroquinone 21 の合成¹¹⁾を行った。小笠原らの方法¹²⁾に従い、ヨウ化ベンゼン誘導体 22 と環状アセタール 23 を Heck 反応に付し 24 へと変換後、オゾン酸化、還元により σ 対称性分子 2-アリール-1,3-ジオール 25 を合成した。種々の酵素と酢酸ビニルを用いて非対称化¹³⁾を検討した結果、酵素として porcine pancreas lipase (PPL) および *Candida antarctica* lipase (CAL) を用いた場合に最も良好な結果を与え、それぞれ光学活性アルコール 26 が 84% ee, エナンチオマー 27 が > 99% ee で得られた。収率、光学純度ともに優れた 27 を 3 工程操作でアルコール 28 へと誘導後、畑法¹⁴⁾によりスルフィドとし、さらにスルホン体 29 へ導いた。続いてプレニル化、脱ベンゼンスルホン

ル化を行い 30 とした後、 $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ (CAN) でキノンへと酸化後、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ で還元するという 2 工程操作で *p*-ジメチルエーテルの脱メチル化を行い、ヒドロキノン(+)-21 を合成した。その比旋光度は、天然物である (*R*)-(一)-curcuhydroquinone¹⁵⁾ 21 と符号が逆であったことから、アルコール 27 の絶対配置は *S* であることがわかった(スキーム 3)。

Scheme 2 Proposed biogenesis of heliannuols C and E.

Scheme 3 Synthesis of (S)-(+)-curcuhydroquinone.

Scheme 4 Syntheses of heliannuols A and D.

このようにして合成した(S)-21のフェノール性水酸基をTBSエーテルとして保護した後、AD-mix- $\alpha^{\circledast}$ を用いる不斉ジヒドロキシル化反応¹⁶⁾に付したところ、ジオール31が94% deで得られた。生じた2級水酸基の絶対配置は、楠見-Mosher法¹⁷⁾によりSと決定した。続いて31をメシル化後、アルカリ処理したところ、32と33が4:1の混合物として71%の収率で得られた。両生成物は分離困難であったため、混合物のまま保護基の交換を行い、MOM基で保護されたエポキシフェノール34, 35(75%)とし、さらに混合物のまま5% NaOH水溶液中室温で処理したところ、7員環エーテル36と8員環エーテル37が34からそれぞれ54%, 4%の収率で得られた。この段階で両者を分離後、酸処理により heliannuol D 2 および heliannuol A 6 へと導き、両者の初めてのエナンチオ選択的全合成を達成した。合成品のスペクトルデータはいずれも天然物のそれらと一致したが、比旋光度の符号が逆であったことから、我々の合成したものは非天然型エナンチオマーであり、天然物の絶対立体配置が明らかとなった。この合成ルートでは、2および6を同時に合成できるが、6の低収率が最大の欠点である。そこで、生合成仮説(スキーム1)を考慮し、34の酸による[8-endo]型環化の可能性を探った。種々条件を変えて検討を行ったが8員環化体37は全く得られなかった。この問題を解決し、6の量的供給を可能にした別ルートによる合成については3.1で述べる。なお、我々が合成した6を5% NaOH水溶液中室温で攪拌すると、6と2の混合物を与え、先にMaciasが報告した結果^{1b)}と一致した(スキーム4)。

2.2 (+)-Heliannuol Dの合成⁵⁾

2.1で heliannuol Dの絶対立体構造が明らかになったので、我々は別ルートによる天然型エナンチオマー(+)-heliannuol D 2の合成を行った。鍵中間体として抗菌活性をはじめとする種々の興味深い生物活性を示す天然物(-)-xanthorrhizol¹⁸⁾ 41を選択し、これより2への誘導を検討した。先と同様な方法で合成したプロキラルジオール38をPPLと酢酸ビニルで非対称化を行

Scheme 5 Synthesis of (+)-heliannuol D.

Scheme 6 Syntheses of (±)-heliannuol D and its diastereomer 50.

うと、*R* の絶対配置を持つ 39 が収率 95%，83% ee で得られた。これを先と同様操作で 40 とした後、L-Selectride[®] を用いる脱メチル化¹⁹⁾により (-)-xanthorrhizol 41 へと導いた²⁰⁾。水酸基を MOM で保護した後、AD-mix-β[®] を用いる不斉ジヒドロキシル化反応に付しジオール 42 (85% de) へと変換した。続いて 42 を臭素化し 43 とした後、ホスフィンリガンドとして 44²¹⁾ を用い、Pd(OAc)₂ と Cs₂CO₃ 存在下に分子内エーテル化反応²²⁾に付すと、期待どおり 7 員環化体 45 が 32% の収率で得られた。同時に C₁₀ エピマー (6%) と C₁₀ ケトン体が少量ながら副生した。最後に 45 を酸加水分解に付し天然型エナンチオマー (+)-heliannuol D 2 の合成を完結した (スキーム 5)。分子内エーテル化を経る本ルートは、他の heliannuol 類の合成にも有用であり、我々は後述の heliannuol E 11 の合成に適用した (4.3)。

2.3 (±)-Heliannuol D の合成 — Macias synthesis⁸⁾

Macias らは、エポキシヒドロキノン 48 の分子内環化を鍵反応とした (±)-heliannuol D の簡便合成を報告した。彼らが提唱した生合成仮説の化学的証明であり、本合成ルートは、短工程、高収率 (市販品より 8 工程、総

収率 61%) が特徴である。2-メチルヒドロキノンよりスタートし、アセトフェノン誘導体 46 を経てジエン 47 へ変換後、位置選択的エポキシ化、水素添加により 48 と 49 をそれぞれ 57% と 43% の収率で得た。最後に 5% NaOH 水溶液中で処理することにより (±)-heliannuol D 2 およびそのジアステレオマー 50 を合成した。この合成は、立体選択性には欠けるものの、46 より 5 工程と極めて短いルートであることから注目に値する。しかし、後に我々は光学活性エポキシヒドロキノン 48 を合成し、同様条件で環化を試みたが、環化体 (+)-2 はごく少量 (< 5%) しか得られず、生成物のほとんどは対応するキノン体であった (スキーム 6)。

3. Type II Heliannuol 類の合成

含酸素 8 員環を有する Type II では、heliannuol A^{23, 24)} 6, K^{25, 26)} 9, G²⁷⁾ 7, H²⁷⁾ 8 および L²⁶⁾ 10 に関する合成が報告されている。ここでは、我々が行った heliannuol A²⁴⁾, K²⁵⁾, G²⁷⁾ および H²⁷⁾ の光学活性体の合成、Grimm の (±)-heliannuol A の合成²³⁾、さらに Ollivier による heliannuol K, L の合成²⁶⁾を紹介する。

3.1 (一)-Heliannuol A および (一)-Heliannuol K の合成^{24, 25)}

2.1 で述べたように、我々は光学活性 heliannuol A の合成を行い、天然物の絶対構造を決定した。しかし、先のルートでは heliannuol A は副生成物としてわずかにしか得られず、新たな効率的合成法の確立が望まれた。先に得た (*R*)-26 よりスタートし、7 工程でラクトン 52 へと変換後、DIBAH 還元と、続く Wittig 反応によりアルケニルフェノール 53 を合成した。これに対し、パラジウム触媒存在下、混合炭酸エステル 54 と反応させると、ジエン 55 が 82% の収率で単一生成物として得られた。この反応は、1 段階で高収率、高選択的にフェノール性水酸基をジメチルアリルエーテル化することができる優れた方法²⁸⁾である。次いで 55 を第二世代 Grubbs 触媒 56 を用い、塩化メチレン中、閉環メタセシス反応 (RCM)²⁹⁾に付すと期待どおり 8 員環化が起こり、57 が 88% の収率で得られた。次にオレフィンに対する立体選択的エポキシ化を検討した。まず、MOM 基をメチル基に置き換えたモデルを用いてコンホメーション解析を

Scheme 7 Syntheses of (–)-heliannuol A and (–)-heliannuol K.

3.2 (±)-Heliannuol A の合成 — Grimm synthesis²³⁾

方, 64 のエステル部をアルデヒド 66 へと変換後, 分子内 Julia カップリングによっても 65 を得ることができた。このようにして合成した 65 を脱スルホン化, NaSEt を用いる脱メチル化に付し, (±)-helian-nuol A 6 の初の全合成を達成した(スキーム 8)。

3.3 (一)-Heliannuol G および (+)-Heliannuol H の合成²⁷⁾

ルとして選択的に保護した。この段階で両ジアステレオマー **69a, b** が分離できたが、立体化学の決定はできなかった。各々をジメチルアリルエーテル化し **70a, b** へと変換後、第二世代 Grubbs 触媒 **56** を用い RCM により 8 員環を構築し、最後に脱シリル化を行い目的の **8** および **7** へ導いた。なお、**70a** の場合、反応の順序を逆にすると、すなわち脱保護の後に RCM を行ったところ、収率の向上、閉環反応時間の短縮、触媒回転効率の上昇をはかることができた。**8** は、X 線結晶構造解析により、提示された構造であることを確認した。このようにして合成した **7** および **8** のスペクトルデータを天然物のものと比較したところ両者ともに一致せず、heliannuol G と H の構造は誤りであることが判明した(スキーム 9)。

そこで、Macias らの単離文献^{1d)}を詳細に検討したところ、天然物のオレフィンプロトンの結合定数は 15.5 Hz と 15.7 Hz と報告されていることから、*trans* オレフィンであることが強く示唆された。なお、我々が合成した 8 における *cis* オレフィンプロトンの結合定数は 11.2 Hz である。他のスペクトルデータも併せて検討した結果、ジヒドロベンゾフラン骨格を有する化合物が候補として浮上した。そこで、種々の可能性の中から 75 と 76 をターゲットとして選択し、合成を行った。先に得た 68 を混合炭酸エステルへと変換後、酸化、還元によりヒドロキノン 71 とした。これを 0 価パラジウムを触媒とする環化反応³¹⁾に付すと、ジヒドロベンゾフランが 2:1 のジアステレオマー混合物として得られた。両者は分離不能であり、混合物のままシリル化し 72 へと導いた後に、2-メチル-3-ブテン-2-オール 73 と第二

Scheme 8 Synthesis of (±)-heliannuol A.

Scheme 9 Syntheses of proposed structures for heliannuols G and H.

Scheme 10 Syntheses of natural heliannuols G and H.

世代 Grubbs 触媒 56 を用いるクロスメタセシス反応(CM)³²⁾に付すと、74 がほぼ定量的に得られた。最後に、脱シリル化を行い 95% の収率、1 : 2 の比で 75 および 76 を得ることができた。両者は、液体クロマトグラフィーによって分離した。化合物 76 の構造は X 線結晶構造解析により決定した。このようにして合成した 75 および 76 のスペクトルデータは、天然物のものと完全に一致し、ここに両者の正しい構造を決定することができた³³⁾(スキーム 10)。

3.4 (±)-O-Me-Heliannuol K, (±)-O-Me-Heliannuol L および(−)-Heliannuol L の合成 — Ollivier synthesis²⁶⁾

Ollivier らは(±)-O-Me-heliannuol K 82 および(±)-O-Me-heliannuol L 83 の合成を報告している。2-メトキシトルエンより 4 工程で導いた 77 を、Claisen 転位、アルキル化により 78 へと変換後、Kulinkovich 反応³⁴⁾によりシクロプロパン化を行い、79 をジアステレオマー混合物(1 : 1)として得た。次いで、塩化第二鉄を用いるシクロプロパン環の酸化的開裂³⁵⁾を行うことで 8 員環

エーテル 80 を合成した。得られた 80 を脱塩化水素により 81 とした後、水素添加に付すことで 82 へ導いた。一方、83 の合成は、81 をエポキシ化後、位置選択的還元、DIBAH 還元により達成された(スキーム 11)。

さらに、彼らはプロキラル化合物 81 を Jacobsen 法³⁶⁾(a)もしくは Shi 法³⁷⁾(b)を用いて不斉エポキシ化反応に付すことで、光学活性エポキシド 84 へ収率 19% および 43% で変換した。両者ともに光学純度は 91% ee であった。次に、加水素分解によりエポキシドを位置選択的に開裂し、さらに 2 工程を経て(−)-heliannuol L 10 へと導き、初のエナンチオ選択的全合成を達成した(スキーム 12)。

4. Type III Heliannuol 類の合成

Type III に属する heliannuol E と C については、これまでに光学活性体³⁸⁻⁴¹⁾、ラセミ体^{3,42)}併せて 5 例の合成が報告されている。いずれも興味深いものであり、ここではすべて

Scheme 11 Syntheses of (±)-O-Me-heliannuols K and L.

Scheme 12 Total synthesis of (-)-heliannuol L.

紹介する。

4.1 (–)-Heliannuol E の合成³⁸⁾

(–)-Heliannuol E および C は、ベンジル位にビニル基を有することから、我々は、両者の合成に際し共通の不斉合成素子として、3-アリール-1,5-ペンタンジオール 87 もしくは対応するジアセテート 88 の酵素化学的不对称化により得られる (*R*) および (*S*)-アルコール 89 を選択した。(+)–89 は、87 の immobilized lipase PS on diatomite と酢酸ビニルを用いるアセチル化により 24% の収率、>99% ee で得ることができた。この場合、ジアセテートが副生するが、加水分解によりジオール 87 へと変換、再利用でき、これを考慮すると反応は定量的

Scheme 13 Chemoenzymatic desymmetrization of 87 and 88.

である。一方、(–)-89 は、88 をリン酸緩衝液中 lipase AK 存在下での加水分解反応に付すことにより収率 75%、89% ee で得られた。絶対立体配置は、後述するフェニルグリシンメチルエステル (PGME) 法⁴³⁾により (–)-89 は、(*S*) 体であると結論づけた (スキーム 13)。

このようにして合成した (*S*)-89 を 4 工程操作で 90 へと変換後、3 工程を経てメチルエーテルをシリルエーテル 91 に変え、*m*CPBA 酸化によりエポキシド 92 を分離不能なジアステレオマー混合物 (1:1) として得た。これを混合物のままメタノール中 K₂CO₃ で処理すると環化が起こり 6 員環エーテルが得られ、直ちにフェノール性水酸基を MOM エーテルとして保護し 93 とした。この時点で、2 種のジアステレオマーを分離した。立体化学の決定は、93b において C₂ および C₅ プロトンと C₄ メチンプロトン間に n.O.e. が観測されたことより、93b は (2*R*, 4*R*) 体、93a は (2*S*, 4*R*) 体であると決定した。次に 93a のシリルエーテルを脱保護後、西沢-Grieco 法⁴⁴⁾を用いてビニル基を導入し 94 とし、最後に酸加水分解により (–)-heliannuol E 11 へと導いた。比旋光度を含むスペクトルデータは天然品のそれらと一致し、11 の全合成が完成し絶対立体構造が明らかになった (スキーム 14)。

しかしながら、11 の絶対構造は次に述べる西山らの合成³⁹⁾により、我々が示した (2*S*, 4*S*) ではなく (2*R*, 4*R*) であることが明らかにされた。我々の誤りの原因は、以下の図 3 に示すように、(+)–89 からカルボン酸 95 を経て 5 工程で導いた (*R*)–および (*S*)-PGME アミド 96 における ¹H NMR のケミカルシフトの差 ($\Delta\delta$) の符号分布が、当初測定溶媒として用いた CDCl₃ 中ではランダムであったことに起因していた。溶媒を CD₃OD に変えて測定⁴⁵⁾すると、その分布が明瞭になり、(+)–89 は (*S*) 体であることが判明した。

しかしながら、11 の絶対構造は次に述べる西山らの合成³⁹⁾により、我々が示した (2*S*, 4*S*) ではなく (2*R*, 4*R*) であることが明らかにされた。我々の誤りの原因は、以下の図 3 に示すように、(+)–89 からカルボン酸 95 を経て 5 工程で導いた (*R*)–および (*S*)-PGME アミド 96 における ¹H NMR のケミカルシフトの差 ($\Delta\delta$) の符号分布が、当初測定溶媒として用いた CDCl₃ 中ではランダムであったことに起因していた。溶媒を CD₃OD に変えて測定⁴⁵⁾すると、その分布が明瞭になり、(+)–89 は (*S*) 体であることが判明した。

さらに、我々は、(+)–89 を 6 工程を経て先に合成し絶対立体配置が確定しているカルボン酸 51²⁴⁾へと誘導することで、その絶対立体配置を確認した。

Scheme 14 Synthesis of heliannuol E.

Fig. 3 $\Delta\delta$ Distribution of PGME amide 96.

Scheme 15 Synthesis of (+)-heliannuol E.

4.2 (+)-Heliannuol E の合成 — Nishiyama synthesis^{39b)}

西山らは、 σ 対称ジエステル 97 の porcine liver esterase (PLE) を用いる不斉加水分解により光学活性カ

ルボン酸 98 を合成し、(*R*)-フェニルエチルアミンと縮合しアミド 99 とした。この時点で光学純度は 85% de、ベンジル位の絶対立体配置は、X 線結晶構造解析により *S* と決定された。これを 2 工程を経てラクトン 100 へと変換後、さらに 3 工程でアルケン 101 とした。これに対し、AD-mix- α [®] を用いる不斉ジヒドロキシル化、脱ベンジル化、臭素化を行い 102 とし、電解酸化により 68% の収率でスピロジエノン 103 へと導いた。次いで、ルイス酸触媒転位反応に付すと 104 とその位置異性体 105 が得られ、混合物のまま 3 工程で官能基変換を行い 106 と 107 (9:2) とし、この段階で分離した。所望の立体化学を有する 106 はビニル基へと変換後、脱保護により、当初我々が提示した絶対立体構造を有する 11 へと導いたが、比旋光度の符号が (+) であったことから天然物の絶対立体構造は (2*R*, 4*R*) であることが明らかになった。なお、彼らは 100 より天然型エナンチオマー (–)-11 の合成も行っている (スキーム 15)。

4.3 (–)-Heliannuol E の合成⁴⁰⁾

4.1 で述べたように、我々は、エポキシフェノールの [6-*exo*] 環化を鍵とする (–)-heliannuol E 11 の合成を行ったが、そこでの問題はアルケン 91 のエポキシ化における立体選択性の欠如 (1:1) にあった。そこで、より効率的な新規合成ルートの開拓を目的に検討を加えた。スキーム 13 と同様な方法で合成したプロキラルジオール 109 を lipase AK と酢酸ビニル存在下にエーテル中室温で反応を行うと、光学的に純粋なアルコール 110 が収率 53% (> 99% ee) で得られた。これも先と同様、111 を経て (*R*)-および (*S*)-PGME アミド 112 へと誘導し、¹H NMR より 110 の絶対立体配置を *S* と決定した。アルデヒド 111 は、Wittig

反応の後、AD-mix- β [®] を用いる不斉ジヒドロキシル化によりジオール (78% de) へと変換、さらに臭素化により 113 とした。新たに生じた不斉中心の立体配置は、楠見-Mosher 法により所望の *R* であることを確認した。

Scheme 16 Synthesis of (-)-heliannuol E.

次に、113をPd(OAc)₂、ホスフィンリガンド114⁴⁶⁾およびCs₂CO₃存在下、トルエン中90℃に加熱すると、環化体116とケトン体115が各々49%および24%の収率で得られた。116は、先と同じ4工程操作により(-)-heliannuol E 11へと導いた。このルートは、鍵となる環化反応の収率に若干問題を残すものの、所期の目的を達することができた(スキーム16)。

4.4 (-)-Heliannuol C の合成⁴¹⁾

Heliannuol C 12は、heliannuol E 11と共通する構造単位としてベンジル位にビニル基を有することから、11の場合と同じ出発原料、(S)-(+)-89からスタートした。まずアセトキシ基側にビニル基を導入し117とした後、ヒドロキノンの水酸基の一方を区別して保護しフェノール118へと導いた。これに対し、3.1で述べたパラジウム触媒を用いるジメチルアリルエーテル化を行い119へと誘導後、第二世代Grubbs触媒56を用いる閉環

メタセシスに付し、ほぼ定量的に環化体120を得た。これに対し、メチルトリフルオロメチルジオキシランを用いて酸化を行うと、立体障害の少ないα面から選択的にエポキシ化が起こり121が得られた。この結果は、先と同様3D分子モデルによる考察によって予測された。LiAlH₄還元は期待とおり立体障害の少ない側から起こり、エポキシドの位置選択的開裂が起こった。続く脱MOM化により122へと誘導後、脱水、脱シリル化を連続的にを行い(-)-heliannuol C 12の初めての全合成が完結し、同時に絶対立体構造も確定した(スキーム17)。

4.5 (±)-Heliannuol C および(±)-Heliannuol E の合成 — Vyvyan synthesis³⁾

Vyvyanらは、生合成仮説(スキーム2)を考慮したルートによる(±)-heliannuol E 11および(±)-heliannuol C 12の合成を行った。フェノール123とアルコール124を光延法により縮合し125とした後、ルイス酸触媒存在下Claisen転位に付し126とした。続くエポキシ化

Scheme 17 Synthesis of (-)-heliannuol C.

は、3置換アルケンに対して選択的に起こり127がジアステレオマー混合物(1:1.5)として得られた。これを混合物のままメタノール中K₂CO₃で処理すると選択的に[6-*exo*]環化が進行し、128が得られた。脱メチル化は2工程操作により行われ、(±)-heliannuol E 11および(±)-epi-heliannuol E 129がほぼ1:1の比で生成した。また、127をTHF中、SnCl₄と反応⁴⁷⁾させると今度は[7-*endo*]環化が起こり130と131の混合物を与えた。両者は分離可能であり、各々脱メチル化によりheliannuol C 12と(±)-epi-heliannuol C 132へと導かれた。この合成は生合成を考慮に入れ、共通の中間体127よりheliannuol EとCを作り分けた例として興味深い(スキーム18)。

Scheme 18 Syntheses of (±)-heliannuols E and C.

まとめ

ヒマワリが産生する heliannuol 型セスキテルペノイドの合成研究について、我々の成果を中心に述べてきた。その合成戦略は、一貫して σ 対称性プロキラル分子の酵素化学的非対称化によって得られる不斉合成素子を活用し、両エナンチオマーの合成が可能なルートの確立を目指したものである。構造的には比較的シンプルで合成標的として取っ付きやすい印象を与える化合物群であるが、いずれも一筋縄ではいかず、いろいろ想像を超えた面白いことに遭遇した。特に、ベンゼン環と融合した 8 員環化合物 (Type II) の合成ならびに反応性、物性は興味深い。これからの課題としては、未合成のものを含め heliannuol 類の真に実用的な不斉合成 (エナンチオ制御合成) 法の確立を筆頭に、含酸素複素環上の立体制御、新たな環化戦略の開発等があげられる。さらに、Type III heliannuol 類の生合成も興味深い問題であり、解決すべき課題はまだ十分に残されている。今後我々は、この合成研究を機軸とする類縁化合物ライブラリーの構築と、広汎なバイオアッセイを通して heliannuol 類を含むアレロケミカルに潜む有用な薬理活性を見出し、新たな医薬品シーズの開発、創薬研究へと展開していきたい。また、heliannuol 類のアレロパシー活性発現機構の解明も重要かつチャレンジングな研究テーマであり、これらに向け地道な研究を続けていきたい。

謝辞 Heliannuol 類のスペクトルデータをご恵与いた

だいた F. A. Macias 教授 (University of Cadiz, Spain) に感謝いたします。ホスフィンリガンドをご提供いただいた S. L. Buchwald 教授 (MIT) ならびに林民生教授 (京都大学大学院理学研究科) に御礼申し上げます。ここで述べた我々の成果は、文献中に記載された学生諸君の昼夜を分たぬ献身的な努力の結果であり、ここに深謝いたします。また有意義なディスカッションをしていただいた徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部、楠見武徳教授、新藤充助教授 (現、九州大学先端物質化学研究所)、吉田昌裕助教授に感謝いたします。本研究の一部は、科学研究費補助金 (日本学術振興会) の支援を受けたものであり、ここに記して感謝いたします。

(2006 年 5 月 31 日受理)

文献

- (a) F. A. Macias, R. M. Varela, A. Torres, J. M. G. Molinillo, F. R. Fronczek, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 1999 (1993); (b) F. A. Macias, J. M. G. Molinillo, R. M. Varela, A. Torres, F. R. Fronczek, *J. Org. Chem.*, **59**, 8261 (1994); (c) F. A. Macias, R. M. Varela, A. Torres, J. M. G. Molinillo, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 4725 (1999); (d) *idem*, *J. Nat. Prod.*, **62**, 1636 (1999); (e) F. A. Macias, A. Torres, J. L. G. Galindo, R. M. Varela, J. A. Alvarez, J. M. G. Molinillo, *Phytochemistry*, **61**, 687 (2002)
- F. A. Macias, R. M. Varela, A. Torres, J. M. G. Molinillo, *J. Chem. Ecol.*, **26**, 2173 (2000); 「アレロパシー他感物質の作用と利用」, 藤井義晴, 農文協, 2000
- J. R. Vyvyan, J. M. Oaksmith, B. W. Parks, E. M. Peterson, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 2457 (2005)
- K. Takabatake, I. Nishi, M. Shindo, K. Shishido, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2000, 1807
- H. Kishuku, T. Yoshimura, T. Kakehashi, M. Shindo, K. Shishido, *Heterocycles*, **61**, 125 (2003)
- J. R. Vyvyan, R. E. Looper, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 1151 (2000)
- K. Tuhina, D. R. Bhowmik, R. V. Venkateswaran, *Chem. Commun.*, 2002, 634
- F. A. Macias, D. Chinchilla, J. M. G. Molinillo, D. Marin, R. M. Varela, A. Torres, *Tetrahedron*, **59**, 1679 (2003)
- S. K. Sabui, R. V. Venkateswaran, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 983 (2004)
- S. K. Sabui, R. V. Venkateswaran, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 2047 (2004)
- T. Yoshimura, H. Kishuku, T. Kamei, K. Takabatake, M. Shindo, K. Shishido, *ARKIVOC*, 2003, 247
- S. Takano, K. Samizu, K. Ogasawara, *Synlett*, 1993, 393
- 「生体触媒を使う有機合成」, 太田博道, 講談社, 2003
- I. Nakagawa, K. Aki, T. Hata, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1983, 1315
- F. McEnroe, W. Fenical, *Tetrahedron*, **34**, 1661 (1978)
- K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K. S. Jeong, H. L. Kwong, K. Morikawa, Z. M. Wang,

- D. Xu, X. Zhang, *J. Org. Chem.*, **57**, 2768 (1992)
- 17) I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman, H. Kakisawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 4092 (1991)
 - 18) H. Rimpler, R. Hansel, L. Kochendoerfer, *Z. Naturforsch.*, **25**, 995 (1970)
 - 19) G. Majetich, Y. Zhang, K. Wheless, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 8727 (1994)
 - 20) K. Sato, T. Bando, K. Shishido, *Heterocycles*, **50**, 11 (1999)
 - 21) J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 12051 (2000)
 - 22) M. Polucki, P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 10333 (1996); K. E. Torraca, S. Kuwabe, S. L. Buchwald, *ibid.*, **122**, 12907 (2000)
 - 23) E. L. Grimm, S. Levac, L. A. Trimble, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 6847 (1994)
 - 24) H. Kishuku, M. Shindo, K. Shishido, *Chem. Commun.*, **2003**, 350
 - 25) H. Kishuku, S. Morimoto, M. Shindo, K. Shishido, 未発表データ
 - 26) F. Lecornue, J. Ollivier, *Synlett*, **2004**, 1613; F. Lecornue, R. Paugam, J. Ollivier, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 2589
 - 27) S. Morimoto, M. Shindo, K. Shishido, *Heterocycles*, **66**, 69 (2005)
 - 28) 海宝龍夫, 横山辰郎, 森春樹, 藤原純也, 昇忠仁, 小高秀夫, 神谷譲二, 丸山正彦, 菅原達朗, 特開平 平 6-128238
 - 29) T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.*, **34**, 18 (2001)
 - 30) D. Yang, M. K. Wong, Y. C. Yip, *J. Org. Chem.*, **60**, 3887 (1995)
 - 31) J. Tsuji, *Tetrahedron*, **42**, 4261 (1986); J. Tsuji, I. Minami, *Acc. Chem. Res.*, **20**, 140 (1987)
 - 32) A. K. Chatterjee, T. L. Choi, D. P. Sauters, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 11360 (2003)
 - 33) S. Morimoto, M. Shindo, M. Yoshida, K. Shishido, *Tetrahedron Lett.*, in press.
 - 34) O. G. Kulinkovich, S. V. Sviridov, D. A. Vasilevski, T. S. Priytskaya, *Zh. Org. Khim.*, **25**, 2244 (1989); O. G. Kulinkovich, S. V. Sviridov, D. A. Vasilevski, *Synthesis*, **1991**, 234; O. G. Kulinkovich, S. V. Sviridov, D. A. Vasilevski, A. I. Savchenko, T. S. Priytskaya, *Zh. Org. Khim.*, **27**, 294 (1991)
 - 35) Y. Ito, S. Fujii, T. Saegusa, *J. Org. Chem.*, **41**, 2073 (1976); Y. Ito, S. Fujii, F. Nakatsuka, T. Saegusa, *Org. Synth. Coll. Vol. IV*, **1988**, 327
 - 36) W. Zhang, J. L. Loebach, S. R. Wilson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 2801 (1990)
 - 37) Y. Tu, Z. X. Wang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 9806 (1996)
 - 38) K. Sato, T. Yoshimura, M. Shindo, K. Shishido, *J. Org. Chem.*, **66**, 309 (2001)
 - 39) (a) F. Doi, T. Ogami, T. Sugai, S. Nishiyama, *Synlett*, **2003**, 411; (b) F. Doi, T. Ogami, T. Sugai, S. Nishiyama, *Tetrahe-*

dron Lett., **44**, 4877 (2003)

- 40) T. Kamei, M. Shindo, K. Shishido, *Synlett*, **2003**, 2395
- 41) T. Kamei, M. Shindo, K. Shishido, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 8505 (2003)
- 42) (±)-O-methyl-epi-heliannuol E の合成: S. K. Sabui, R. V. Venkateswaran, *Tetrahedron*, **59**, 8375 (2003)
- 43) T. Yabuuchi, T. Kusumi, *J. Org. Chem.*, **65**, 397 (2000)
- 44) P. A. Grieco, S. Gilman, M. Nishizawa, *J. Org. Chem.*, **41**, 1485 (1976)
- 45) 楠見武徳, 私信
- 46) Y. Uozumi, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 9887 (1991)
- 47) T. D. Cushing, J. F. Sanz-Cervera, R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 557 (1996)

PROFILE

亀井智代 城西国際大学薬学部・助手, 徳島大学大学院薬科学教育部創薬科学専攻博士後期課程在学中 (社会人特別選抜)
〔経歴〕2004年3月徳島大学大学院薬学研究科薬品科学専攻修士課程修了, 2004年4月より現職。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕
[redacted], e-mail: [redacted]

森本幸恵 徳島大学大学院薬科学教育部創薬科学専攻博士前期課程2年
〔経歴〕2005年3月徳島大学薬学部製薬化学科卒業。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕e-mail: [redacted]

穴戸宏造 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授 薬学博士
〔経歴〕1972年東北大学大学院薬学研究科修士課程修了, 1972年同大学院薬学研究科博士課程中退, 1972年東北大学薬学部助手, 1978年米国テキサス A&M 大学博士研究員, 1979年米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校博士研究員, 1989年徳島大学薬学部助教授, 1994年より現職。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕e-mail: [redacted]