メリラクトン A の全合成： 遠隔不斉誘導と不斉非対称化

井上 将行*
佐藤 隆章
平間 正博

Total Synthesis of Merrilactone A: Long-Range Stereocontrol and Asymmetric Desymmetrization

Masayuki Inoue*, Takaaki Sato, and Masahiro Hirama

(-)-Merrilactone A [(-)-1], isolated from *Illicium merrillianum* in 2000, possesses neurite outgrowth activity in cultures of fetal rat cortical neurons, and, therefore, is expected to show therapeutic potential for the treatment of neurodegeneration associated with Alzheimer's and Parkinson's diseases. Apart from its biological aspects, the caged pentacyclic skeleton of **1** poses interesting synthetic challenges. In this account, we describe the total synthesis of (+)- and (-)-merrilactone A, based on two novel strategies. Both strategies employed, as a key step, a transannular aldol reaction of eight membered diketone to construct the core *cis*-bicyclo[3.3.0]octyl system of **1**. In the first generation total synthesis, the 2,6-bis(trifluoromethyl)benzyl group served as a long-range stereocontrolling element for synthesis of the enantiopure bicyclo[3.3.0]octane framework of (-)-**1**. On the other hand, asymmetric aldol reaction was developed in the second generation synthesis to build the fused core of (+)-**1** in a more concise manner. The obtained key intermediates were utilized as a platform for the subsequent functional group manipulations necessary for construction of (-)- and (+)-**1**. Surprisingly, both the natural and unnatural enantiomers of **1** equally promoted neurite outgrowth in primary neuronal cultures.

Key words: merrilactone A, sesquiterpenoid, neurotrophic factor, conformational analysis, *meso* compound, pairwise symmetrical functionalization, transannular aldol reaction, radical reaction, long-range stereocontrol, asymmetric desymmetrization

はじめに

高齢化社会の到来にともない、アルツハイマー病やパーキンソン病に代表される神経変性疾患が社会的に大きな問題になっているが、根本的な治療法・予防法は確立されていない。近年、神経細胞の生存・保護・分化ならびに突起伸展に関わる内因性タンパク質である神経栄養因子の治療への応用が期待されている¹⁾。しかし、神経栄養因子は、分子量数万を超えるタンパク質であり1)血液脳関門を通過できない、2)血液中の半減期が短い(数分)など、薬物動態に大きな問題がある。そのため、神経栄養因子類似の活性を示す非ペプチド系低分子化合物が治療薬として望まれてきた²⁾。

徳島文理大学の福山らは中国産シキミ科植物 *Illicium merrillianum* の果実からメリラクトン A [(-)-1] を単離・構造決定した(図 1)³⁾。(-)-1 は、低濃度(0.1 μ M)で神経突起伸張活性・神経細胞生存保護作用を示す低分

Fig. 1 Structures of both enantiomers of merrilactone A.

子神経栄養因子である。しかし、この重要な生物活性の発現機構は未解明である。また、オキセタンを含む高度に酸化された5つの環が縮環した1の複雑な構造は、有機合成化学的に大変興味深く、挑戦的である^{4,5)}。我々は、メリラクトン A 1 の実践的不斉全合成ルート開発と活性発現機構解明を目的とし、2001年に研究を開始した。本稿では、1) (±)-メリラクトン A 全合成ルート

* 東京大学大学院薬学系研究科

* Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

確立⁶⁾, 2)遠隔不斉誘導を利用した天然体(-)-1の不斉全合成, および3)不斉非対称化を利用した非天然体(+)-1の不斉全合成を述べる⁷⁾。また, 合成したメリラクトンAの両鏡像体の神経突起伸張活性を合わせて紹介する。

1. (±)-メリラクトンA全合成ルートの確立

1.1 合成計画

1の全合成上の最大の課題は, 高度に酸化された縮環骨格の立体選択的な構築である(スキーム1)。我々の問題設定は, 目的化合物に存在する隠された対称部分構造を最大限活用した効率的な全合成ルートの開発である。すなわち, 1に存在するビシクロ[3.3.0]オクタン骨格5に着目し⁸⁾, メソ8員環ジケトン3を鍵中間体として設計した⁹⁾。歪んだ8員環4からの渡環型分子内アルドール反応を経て, 歪みの少ない *cis*-5/5 縮環システム5を構築することにより, 多置換骨格が容易に得られると予想した。また本反応では, メソ体3の非対称化の際に, 5の4つの不斉点(C4, C5, C6, C9)の相対配置が同時決定でき, 極めて効率的である。さらに, アルドール反応の不斉非対称化(2.3参照)により, 光学活性な5を同一原料3から得ることができる。3はその対称性を利用し, ジメチル無水マレイン酸2から2官能基同時変換により短工程で合成する¹⁰⁾。

Scheme 1 Synthetic strategy toward (-)-merrilactone A 1.

1.2 メソ体8員環ジケトン3の合成

鍵反応である分子内アルドール反応を詳細に検討するため, 様々な保護基を有するメソ8員環ジケトン3a-dを合成した(スキーム2)。ここでは, 2,6-ジクロロベンジル基(DCB基)保護体3dの合成を紹介する。原料2と *trans*-ジクロロエチレン6の[2+2]光付加環化により, 2つの連続したC5, C6四級炭素を構築した¹¹⁾。塩素を亜鉛で還元してオレフィンとした後, 水素化リチウムアルミニウムで処理し, 1,4-ジオール8を得た。8のヒドロキシル基をDCB基で保護し, オスmium酸化により1,2-ジオール9とした。9のSwern酸化では, 生じたジケトン10が分液処理で, 求核剤と反応困難な水和物となった。そこで10を単離せずにワンポットでGrignard

試薬と処理したところ, アリル基は特異的に *syn* 付加し, 11 $\alpha\alpha$, 11 $\beta\beta$ が収率よく得られた¹²⁾。2つのアリル基が *syn* 配置であることで, 続く閉環オレフィンメタセシス反応¹³⁾におけるシクロヘキセン環環化が容易に進行し, *cis*-ビシクロ[4.2.0]オクタン骨格12が得られた。12に対してワンポットで四酢酸鉛を加えて酸化開裂により環拡大し, 8員環ジケトン3dを合成した¹⁴⁾。このように基質の対称性を活用し, 2から7工程で高度に官能基化された3を得ることができた(総収率41%)。

Scheme 2 Synthesis of *meso*-diketone 3.

1.3 ジアステレオ選択的C-C結合形成反応

鍵反応である分子内アルドールは, 脱プロトン化(3→4)とC-C結合形成(4→5)の2段階から構成される(スキーム3)。このため, 非キラルな3から, 4つのキラルな化合物(5, 13, *ent*-5, *ent*-13)が生じる可能性がある。最終的な目的は, エナンチオ選択的脱プロトン化(4 vs. *ent*-4)とジアステレオ選択的C-C結合形成反応(5 vs. 13あるいは *ent*-5 vs. *ent*-13)の2段階同時制御による, 5あるいは *ent*-5の選択的生成である。我々はこの挑戦的な2つの課題を分割して, それぞれに解決法を見出すこととした。すなわち最初に, ジアステレオ選択性制御[(±)-5 vs. (±)-13]を実現する計画を立てた。

Scheme 3 Transannular aldol reaction of *meso*-diketone 3 potentially generates four stereoisomers.

そのために、反応条件(表1)・第一級ヒドロキシル基の保護基(表2)の2つの要素を変化させ、詳細に条件を検討した。まず、ベンジル保護された 3a に対して、様々な塩基・溶媒を適用した(表1)。DBUを用いると、望みの生成物(±)-5a が得られたが、ジアステレオ選択性は見られなかった(エントリー1)。LiN(TMS)₂を用いると、(±)-5a が(±)-13a に対して選択的に得られた(エントリー2)。低温ほど(±)-5a の選択性が上がり(エントリー2, 3), (±)-5a を再び LiN(TMS)₂ で処理しても(±)-13a へ異性化しなかった。このことから、本反応条件における選択性は速度論支配であると示唆された。興味深いことに、MgBrN(TMS)₂(エントリー4)あるいはトルエン溶媒中 LiN(TMS)₂/Et₃N¹⁵⁾(エントリー5)では、(±)-13a が選択的に得られた。さらに、リチウムアミドについて詳細に検討したところ、THF中、リチウムアニリド¹⁶⁾が高いジアステレオ選択性を示し(エントリー6-8), LiNMe(*p*-ClPh)が最も良い結果を与えた(エントリー8)。

次に、8員環ジケトン3の保護基の効果について検討した(表2)。その結果、ジアステレオ選択性はベンジル基のオルト位に存在する置換基のかさ高さに依存することが明らかになった。オルト位に置換基のないナフチル(NAP)基では、ベンジル基と同様な選択性を示したが(エントリー1, 2), オルト位が一置換された2-トリフルオロメチルベンジル(TFB)基では(±)-5c の選択性が

Table 1 Diastereoselective transannular aldol reaction: Base effect.

entry	reagents and conditions	(±)-5a : (±)-13a	combined yield
1	DBU, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C	1.1 : 1	63%
2	LiN(TMS) ₂ , THF, -100 °C	3.1 : 1	85%
3	LiN(TMS) ₂ , THF, -40 °C	2.6 : 1	78%
4	MgBrN(TMS) ₂ , Et ₂ O, rt	1 : 3.0	81%
5	LiN(TMS) ₂ /Et ₃ N, toluene, -78 °C	1 : 5.1	79%
6	LiNMePh, THF, -100 °C	5.7 : 1	99%*
7	LiNMe(<i>m</i> -ClPh), THF, -100 °C	5.8 : 1	87%*
8	LiNMe(<i>p</i> -ClPh), THF, -100 °C	11.2 : 1	89%

* The yields were based on recovered starting material. [80% conversion (entry 6), 92% conversion (entry 7)]

Table 2 Diastereoselective transannular aldol reaction: Protective group effect.

entry	3	base	(±)-5 : (±)-13	combined yield
1	3a: R =	LiN(TMS) ₂	3.1 : 1	85%
2	3b: R =	LiN(TMS) ₂	3.2 : 1	92%
3	3c: R =	LiN(TMS) ₂	3.9 : 1	93%
4	3d: R =	LiN(TMS) ₂	6.0 : 1	88%
5	3d: R =	LiNMe(<i>p</i> -ClPh)	16.0 : 1	97%

改善された(エントリー3)。さらに二置換された2,6-ジクロロベンジル(DCB)基では、ジアステレオ選択性がさらに向上した(エントリー4)。保護基をDCB基とし、LiNMe(*p*-ClPh)を用いると、(±)-5d の選択的生成をほぼ完全に制御できた(エントリー5)。このように、本分子内アルドール反応は、用いる反応条件と保護基により、2つのアルドール環化体(±)-5, (±)-13 いずれも

選択的に誘導可能であり、メリラクトンAだけではなく合成類縁体調製に優れている。

1.4 分子内アルドール反応の推定反応機構

ジアステレオ選択的 C-C 結合形成における推定反応機構を以下のように考察した(スキーム4)。3d(R=DCB)のX線結晶構造解析では、2つのケトン基は8員環に対して垂直かつそれぞれが反対方向を向くことが明らかになった。また3dの温度可変¹H NMR(50 ~ -100 °C)から、1:1の2つの配座が相互変換していることがわかった。これらの分光学的データは、8員環ジケトン3において、鏡像関係にある3', *ent*-3'が1:1の平衡混合物であることを強く示唆している。配座3'あるいは*ent*-3'において、それぞれの2つのカルボニルα位には4つのプロトンが存在し、そのうち太字で示した2つがカルボニル基と垂直方向を向いており、立体電子効果的に脱プロトン化できる。しかし、8員環においてトランスエノラートの生成はエネルギー的に不利であるため、ひずみの少ない8員環シスエノラートを与えるプロトンのみが、塩基と反応すると推察した。表1, 2の反応では3', *ent*-3'の両方から反応が進行し(path a: path b = 1:1)、ラセミ体の環化体を与えたが、ここでは path a に

Scheme 4 Possible mechanism of transannular aldol reaction.

注目してジアステレオ選択性発現理由を説明する。脱プロトン化により得られたシスエノラート4Aでは、保護基を有するC14-オキシメチレン基とC7-OM結合の間の、大きな1,3-ジアキシャル相互作用が予想される。この立体反発を避けるため、C7オレフィンが反転して立体配座4Bを経由し、望みのジアステレオマー5を与える¹⁷⁾。本推定機構は、保護基がかさ高いほど、5の選択性が向上した実験結果(表2)と符合する。一方、Mg²⁺や低極性溶媒中でLi⁺を用いた場合(表1, エントリー4, 5), C7-OとC14-オキシメチレン基が金属配位により固定され、立体配座4Cを経由して望まない13を与える。このように、ジアステレオ選択性は、C7-OMとC14-オキシメチレン基の立体障害と金属配位のバランスにより制御されていることが示唆された。

1.5 メリラクトンA炭素骨格の構築

環化体(±)-5dを用い、(±)-メリラクトンAの合成を進めた。全合成のために必要な選択的な官能基導入・変換には、高度に縮環した中間体の三次元構造や、配座の緻密な設計が不可欠であった。まず、C9第四級炭素構築とC15メチレン導入を述べる(スキーム5)。

C9第四級炭素構築は、3つの第四置換炭素(C4, C5, C6)が隣接するため、極めて困難であった¹⁸⁾。種々の反応・基質を検討後、17に対して分子内ラジカル環化反

Scheme 5 Construction of carboskeleton of merrilactone A.

応を用い、この問題を解決した¹⁹⁾。3工程で(±)-5dをエンジオン16へと変換し、立体障害の大きな第三級アルコールに α -ブromoアセタールを導入した²⁰⁾。17の分子内ラジカル環化では、C1での6-エンド環化は観測されず、望む5-エキソ環化によるC9四級炭素形成が高収率で進行した。得られたC11エピマー19 α はエタノール溶媒中、酸処理によりラジカル反応の主生成物19 β へ異性化できた。

Fig. 2 NOESY data of 19 β .

NOE実験により、19 β ではC3メチレンの α 面はエトキシ基と、 β 面はC14オキシメチレン基と近接していることがわかった(図2)。この19 β 特有の三次元的構造は、C3メチレンへの試薬の接近を阻害し、結果的にC1への位置特異的な一炭素ユニット導入を可能にした(スキーム5)。すなわち、19 β からシリルエノールエーテルの誘導において、塩基はC1メチレンからプロトンの特異的に引き抜き、20を単一異性体として与えた。20のEschenmoser試薬による処理を経て²¹⁾、メリラクトンAのすべての炭素有するエノン21が合成できた。

1.6 C7 ケトンの立体選択的還元

炭素骨格21から全合成を達成するには、酸化度の調整が必要である。特に、C7ケトンの立体選択的還元による β -ヒドロキシル基の生成が重要な課題であり、様々な基質を合成し還元供した(スキーム6)。22を過剰量のDIBALで処理すると、ラクトンがラクツール23へと還元されたのち、C7ケトンが還元された24が得

Scheme 6 Attempted stereoselective reduction of the C7 ketone.

られた。炭酸銀セライト²²⁾を用いて、ラクツールを選択的に酸化すると、望む β -アルコール25と、 α -アルコール26および27を与えた(β -OH: α -OH=1.4:1)。

還元立体選択性向上のため、基質を再設計した(図3)。分子力場計算(Macro Model Ver 8.5, MM 2*)によって求められたラクツール23の再安定配座から、C10、C11の水素が、 α 面からのヒドリド攻撃を妨げていると予想された。そこで、新たな還元基質として、エノールエーテル28を設計した。28では、C10-H、C11-Hによる立体障害が軽減するため、 α 面からヒドリドを受容しやすいと仮定した。

Fig. 3 Design of enol ether 28.

仮説検証のため、エノン21をエノールエーテル28へと4工程で誘導した(スキーム7)。28をDIBALで処理すると予想どおり立体選択性は大幅に向上し、望む β -アルコール29がほぼ単一の生成物として得られた(β -OH: α -OH=20:1)。

Scheme 7 Stereoselective reduction of enol ether 28.

1.7 Birch還元による短段階ルートの確立と(±)-メリラクトンAの全合成

合理的な基質設計によるC7ケトンの立体選択的還元成功し、21から29を経て7工程で31へ導くことができた(スキーム7)。しかし、エノールエーテル形成と31のラクツール再生のために合成工程数が増加した。そこで、より実践的で直接的なルートを開発した。

アセタール21をラクトン32へと酸化し²³⁾、2工程でエノンを三置換オレフィン34へと変換した^{24,25)}(スキーム8)。34のBirch還元²⁶⁾は、DCB基の除去とともに、C7ケトンが立体選択的に還元されたラクツール31な

Scheme 8 Total synthesis of (±)-merrilactone A.

らびにラクトン 36 の混合物を与えた (21 から 4 工程)。この選択性の発現は、6 員環キレーション中間体 35 を経由したためと説明できる。このように分子内の隣接官能基を活用し、より効率的な C7 ケトンの立体選択的還元を実現した。

続く分子右側の γ -ラクトン構築を 1 工程で達成した。すなわち、ラクツール 31 とラクトン 36 の混合物を炭酸銀セライトで処理すると 36 を経て、C7-C14 ヒドロキシル基存在下、C12 ヒドロキシル基が位置選択的に酸化され、 γ -ラクトン 37 を与えた。本酸化の化学選択性は基質の立体配座により説明できる (図 4)。分子力場計算により、トリオール 36 の最安定配座において、C7-OH、C14 が擬アキシアル、C12 が擬エクアトリアル配置と示唆された。このため、最も酸化剤が接近しやすい C12 アルコールが選択的に酸化された。これとは対照的に、C7-OH の TBS 保護体 40 では、C14-OH が選択的に酸化された。40 ではかさ高い TBSO が擬エクアトリアルとなるため、中央の 5 員環の立体配座が反転し、反応性が高い擬エクアトリアルとなった C14 での酸化

Fig. 4 Consideration of regioselective oxidation.

が起きたと考察できる。このように、三次元的構造の制御が位置選択的酸化においても重要な寄与を果たした。

得られたビス- γ -ラクトン 37 のジメチルジオキシラン²⁷⁾を用いたエポキシ化は立体特異的に進行した (スキーム 8)。39 を酸処理するとエポキシドの開環とともにオキセタンが構築し、(±)-メリラクトン A [(±)-1] の全合成を達成した³⁾ (23 工程, 総収率 3.0%)。以上のように、精密な中間体設計と官能基変換の配列設計により、ビシクロ [3.3.0] オクタン骨格 5d から 15 工程で (±)-1 へ変換できた。

2. メリラクトン A の不斉全合成

2.1 2 つの合成計画

(±)-1 の全合成ルートを確立したので、不斉全合成に取りかかった。不斉合成を達成するためには、鍵反応である分子内アルドール反応において、光学活性なエノラート (例: 4 あるいは *ent*-4, スキーム 3) を得る必要がある。位置選択的な脱プロトン化を誘導する合成戦略として、ラセミ体全合成の知見を応用した 2 つの計画 [ルート 1 (遠隔不斉誘導), ルート 2 (不斉非対称化)] を立案した (スキーム 9)²⁸⁾。保護基の選択により (±)-4 の立体選択性が制御できたことから、ルート 1 では、基質内に大きさの異なる 2 つの保護基を有する光学活性な擬メソジケトン 43 を設計した。43 では立体障害の大きな保護基の遠隔立体相互作用により、C3-H に対する塩基の接近が抑制され、望みの C9-H から選択的に脱プロトン化が進行すると予想した。一方ルート 2 では、キラル塩基 46 がメソジケトン 3d における C3-H、C9-H の不斉環境の差異を認識し、不斉脱プロトン化により生じた 4d を経て 5d が生成すると予想した。得られる 45 あるいは 5d は、15 工程の官能基変換によって、それぞれ

Scheme 9 Two routes for asymmetric total synthesis of merrilactone A.

光学活性なメリラクトンAへ誘導できる。我々はルート1により、天然体(−)-1を全合成して天然物の絶対配置を明らかにした。その後、ルート2に基づき、非天然体(+)-1を合成した。

2.2 遠隔不斉誘導(ルート1)

ルート1では、8員環ジケトンの2つの第一級ヒドロキシル基に対してそれぞれ立体的影響の異なる保護基を導入する必要がある(スキーム9)。そこで、(±)-1の全合成ルートを最大限利用するために、一方はベンジル基を採用し、もう一方は新しいベンジル系保護基である2,6-ビス-(トリフルオロメチル)ベンジル基(BTB基)を設計した。BTB基は、大きな立体障害を導入でき、さらにベンジル基とともに除去できることが特徴である。

ジアステレオ選択的な[2+2]光付加環化反応²⁹⁾を鍵反応とし、擬メソ化合物43を合成した(スキーム10)。2から誘導したジエノン49に対する Sharpless 不斉ジヒドロキシル化で光学的に純粋なラクトン50を得た³⁰⁾。50の第一級ヒドロキシル基をピバロイル基で保護し、51とした。ラクトン51と *cis*-ジクロロエチレンの[2+2]光付加環化でシクロブタンを構築した後、2工程を経てトリオール53³¹⁾、54を合成した。この際、53が主生成物として得られ、光付加環化における高いジアステレオ選択性が示された。53から、ベンジル基ならび

Scheme 10 Synthesis of the pseudo-meso diketone.

に BTB 基を段階的に導入し擬メソ対称な 58 を得た。58 から 3 工程の 2 箇所、同時官能基変換を経て、光学活性なジケトン 43 を誘導した。

43 の分子内アルドール反応では、4 つのジアステレオマーから 1 つを選択的に誘導することに成功した(表 3)。8 員環ジケトン 43 を $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ で処理すると予想どおり、C9 における脱プロトン化が位置選択的に進行し、続くジアステレオ選択的 C-C 結合形成を経て、望みの環化体 45 が選択的に得られた(エントリー 1)。カウンターカチオンは選択性に影響し、ナトリウムカチオンが最も高い収率(75%)で、45 を与えることがわかった(エントリー 2, 3)。以上のように、新たに設計したかさ高い保護基 BTB は、C3 プロトンをも有効に速度論的に保護し、C9 での位置選択的な脱プロトン化を可能にした。本反応は、合成上必要な保護基が 4 つの不斉点を遠隔立体制御する点で新しい。

45 に対し、ラセミ体全合成スキームを適用し、15 工

程を経て(−)-メリラクトンAの不斉全合成を達成した(スキーム 11, 32 工程, 総収率 1.0%)⁽⁷⁾。新しい保護基である BTB 基は, アルドール後の各反応条件において安定であり, Birch 還元により容易に除去可能であった。合成(−)-1 と天然(−)-1 との各種分光学的データ, 旋光度の比較により天然物の絶対構造を初めて確認した。

Table 3 Diastereoselective transannular aldol reaction of pseudo-*meso* diketone.

entry	R	M ⁺	(45+60): (61+62)	45:60	yield combined	45
1	BTB	Li ⁺	3.5:1	9.2:1	91%*	65%*
②	BTB	Na ⁺	4.5:1	17.0:1	97%	75%
3	BTB	K ⁺	2.5:1	9.5:1	78%	51%

* The yields was based on recovered starting material (82% conversion).

Scheme 11 Total synthesis of (−)-merrilactone A.

2.3 不斉非対称化(ルート 2)

遠隔不斉誘導を利用したメリラクトンAの不斉合成により, 天然物の絶対配置を決定できた。一方, 光学活性な 8 員環ジケトン 43 の合成は, メソ体の 8 員環ジケトン 3d の合成に比べ工程数を要する(16 工程 vs. 7 工程)。

そこで我々は, より効率的な不斉合成ルートの開発を目的とし, メソ体 8 員環ジケトン 3d の不斉非対称化による光学活性な 4d の合成を計画した³²⁾(スキーム 9, ルート 2)。すなわち, スキーム 3 において, 8 員環ジケトン 3d をキラル塩基³³⁾で処理すれば不斉脱プロトン化(3 → 4 or *ent*-4)が進行し, 続くジアステレオ選択的 C-C 結合形成反応(4 → 5 or *ent*-4 → *ent*-5)を経て, 光学活性なアルドール環化体が得られる。得られる 5 あるいは *ent*-5 からは, 天然体メリラクトン A(−)-1 あるいは非天然体(+)-1 がスキーム 5, 8 に示した 15 工程にて全合成可能である。

スキーム 4 に示したように, 3 は鏡像関係にある 2 つの配座(3' : *ent*-3' = 1 : 1)の平衡で存在しており, 3' の脱プロトン化からは 4 のみが(path a), *ent*-3' の脱プロトン化からは *ent*-4 のみが得られる(path b)。つまり, キラル塩基は, 脱プロトン化部位の不斉環境を認識し, 3' あるいは *ent*-3' から選択的に反応する必要がある。さらに, 高収率なエナンチオ選択的反応のためには, 2 つの鏡像配座異性体間の相互変換を経由した動的速度論分割が必要であり, 挑戦的な反応と推察された³⁴⁾。

様々なリチウム(R)-1-フェニルエチルアミド置換体 46a-g を用いて, 3d の不斉分子アルドール反応検討した(表 4)。表 1 から予想されるとおり, すべてのリチウムアミドにおいて, C-C 結合形成反応はジアステレオ選択的に進行し, 5d+*ent*-5d が 13d+*ent*-13d に対して選択的に得られた。一方, 5d と *ent*-5d のエナンチオマー比はキラル塩基の構造に大きく依存した。46b, c では, ほとんどエナンチオ選択性が見られなかった(エントリー 2, 3)。46a は *ent*-5d を優先的に与えたが(エントリー 1), 46d-g は 5d をエナンチオ選択的に与えた(エントリー 4-7)。結果的に 46g³⁵⁾により, 最も良い選択性(5d : *ent*-5d = 4.7 : 1, エントリー 7)が得られた。こうして, 我々は動的速度論分割を経る不斉脱プロトン化反応と, 続くジアステレオ選択的なアルドール反応の 2 段階同時制御を実現した。本反応は, 4 つの不斉点の絶対配置を 1 工程で決定できる新しい不斉非対称化反応である。

神経突起伸展活性試験を目的とし, 天然物の光学異性体(+)-1 を全合成した(スキーム 12)。3d に対してキラル塩基 *ent*-46g を作用させると, *ent*-5d (57% ee) が合成できた。DCB 基で保護された基質は結晶性が高く, アルドール反応で得られた *ent*-5d は, 一度の再結晶で光学的に純粋にすることができた(99% ee 以上)。本化合物から, (+)-メリラクトン A の全合成を達成した(23 工程, 総収率 1.4%)。

Table 4 Enantioselective transannular aldol reaction.

Scheme 12 Total synthesis of (+)-merrilactone A.

3. 両鏡像体の神経突起伸展活性

全合成した天然体(−)-メリラクトンAならびに非天然体(+)-メリラクトンAのラット胎児大脳皮質由来の初代神経培養系において、神経伸展活性を測定した(図5)。その結果、両鏡像体とも同様な活性を示すことが初めて明らかになった。メリラクトンAのような複雑に縮環した分子が、両鏡像体とも同様な生理活性を示す例は極めて珍しく、今までにない作用機構により神経栄養因子様活性が発現している可能性が示唆された。

おわりに

我々は、縮環天然物の構造の中に隠された対称性を利

Fig. 5 Neurite outgrowth-promoting activity of (−)-merrilactone A and (+)-merrilactone A in primary cultures of fetal rat cortical neurons; A: (−)-Merrilactone A 0.1 μM, B: %change from untreated neurons. ***, p<0.001 compared with control. **, p<0.01 compared with control. *, p<0.05 compared with control.

用する基本合成戦略のもと、メリラクトンAの効率的全合成に挑んだ。その結果、新しい概念に基づいた2つの不斉全合成ルートを開発することができた。どちらのルートも8員環ジケトンの渡環型分子内アルドール反応によって、1の全合成上の最大の課題である炭素縮環骨格を立体選択的に構築できた。ルート1では、新しい保護基BTBを設計・適用し、遠隔立体選択性制御による(−)-1の不斉全合成を達成した。ルート2では、メソ化合物の不斉非対称化による1工程での4つの不斉炭素同時制御を実現し、(+)-1を合成した。全合成した両鏡像体は、ともに同様の活性を示すことがわかり、1の神経突起伸展作用機構解明へ向けての基礎を築くことができた。今後、両鏡像体を分子プローブとして利用し、メリラクトンAが細胞内で作用するターゲット分子の同定を含めた活性発現機構の解明研究を進めたい。

謝辞 本研究を強力に推進してくれた大学院生、李羅榮修士、粕谷智史学士に感謝いたします。また、天然物のNMRデータのご提供ならびに合成サンプルの神経突起伸展活性を測定して頂いた徳島文理大学・福山愛保教授に深謝いたします。本研究は、研究費補助金[若手研究(A)、(B)、特定領域研究[生体機能分子の創製]]およびSUNBOR GRANTの援助のもとに行われたものであり、ここに記して感謝の意を表します。

(2007年1月25日受理)

文 献

- 1) 神経栄養因子に関する総説: (a) F. Hefti, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **37**, 239 (1997); (b) M. V. Sofroniew, C. L. Howe, W. C. Mobley, *Ann. Rev. Neurosci.*, **24**, 1217 (2001)
- 2) 神経栄養因子活性を有する低分子化合物に関する総説: Y. Xie, F. M. Longo, *Prog. Brain Res.*, **128**, 333 (2000)
- 3) (a) J.-M. Huang, R. Yokoyama, C.-S. Yang, Y. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 6111 (2000); (b) J.-M. Huang, C.-S. Yang, M. Tanaka, Y. Fukuyama, *Tetrahedron*, **57**, 4691 (2001)
- 4) 他の研究グループによる(±)-メリラクトンAの全合成: (a) V. B. Birman, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 2080 (2002); (b) G. Mehta, S. R. Singh, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 953 (2006); (c) W. He, J. Huang, X. Sun, A. J. Frontier, *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 498 (2006). Danishefsky グループによるメリラクトンAの不斉全合成: (d) Z. Meng, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 1511 (2005); (e) H. Yun, Z. Meng, S. L. Danishefsky, *Heterocycles*, **66**, 711 (2005)
- 5) 他の研究グループによるメリラクトンAの合成研究: (a) B.-C. Hong, Y.-J. Shr, J.-L. Wu, A. K. Gupta, K.-J. Lin, *Org. Lett.*, **4**, 2249 (2002); (b) G. Mehta, S. R. Singh, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 2079 (2005); (c) J. Iriondo-Alberdi, J. E. Perea-Buceta, M. F. Greaney, *Org. Lett.*, **7**, 3969 (2005); (d) K. Harada, H. Kato, Y. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 7407 (2005)
- 6) M. Inoue, T. Sato, M. Hiram, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 10772 (2003)
- 7) (a) M. Inoue, T. Sato, M. Hiram, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 4843 (2006); (b) M. Inoue, N. Lee, S. Kasuya, T. Sato, M. Hiram, M. Moriyama, Y. Fukuyama, *J. Org. Chem.*, ASAP article.
- 8) ビシクロ[3.3.0]オクタン炭素骨格の構築に関する総説: L. A. Paquette, *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 1709
- 9) 8員環合成に関する総説: (a) N. A. Petasis, M. A. Patane, *Tetrahedron*, **48**, 5757 (1992) (b) G. Mehta, V. Singh, *Chem. Rev.*, **99**, 881 (1999); (c) M. E. Maier, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **39**, 2073 (2000); (d) L. Yet, *Chem. Rev.*, **100**, 2963 (2000)
- 10) 二方向同時合成に関する総説: (a) C. S. Poss, S. L. Schreiber, *Acc. Chem. Res.*, **27**, 9 (1994); (b) S. R. Magnuson, *Tetrahedron*, **51**, 2167 (1995); (c) R. W. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **42**, 1096 (2003)
- 11) (a) G. O. Schenck, W. Hartmann, R. Steinmetz, *Chem. Ber.*, **96**, 498 (1963); (b) N. Gauvry, C. Comoy, C. Lescop, F. Huet, *Synthesis*, **1999**, 574
- 12) R. E. Ireland, D. W. Norbeck, *J. Org. Chem.*, **50**, 2198 (1985)
- 13) (a) G. C. Fu, S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 9856 (1993); (b) P. Schwab, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *ibid.*, **118**, 100 (1996)
- 14) E. P. Balskus, J. Méndez-Andino, R. M. Arbit, L. A. Paquette, *J. Org. Chem.*, **66**, 6695 (2001)
- 15) P. Zhao, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 4008 (2003)
- 16) (a) L. Xie, K. M. Isenberger, G. Held, L. M. Dahl, *J. Org. Chem.*, **62**, 7516 (1997); (b) L. Xie, K. Vanlandeghem, K. M. Isenberger, C. Bernier, *ibid.*, **68**, 641 (2003)
- 17) 歪みが大きい *trans*-ビシクロ[3.3.0]オクタン炭素骨格の生成は、本反応において確認されていない: (a) S.-J. Chang, D. McNally, S. Shary-Tehrany, S. M. J. Hickey, R. H. Boyd, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 3109 (1970); (b) N. L. Allinger, M. T. Tribble, M. A. Miller, D. H. Wertz, *ibid.*, **93**, 1637 (1971); (c) H. L. Gordon, S. Freeman, T. Hudlicky, *Synlett*, **2005**, 2911
- 18) 四級炭素構築に関する最近の総説: (a) E. J. Corey, A. Guzman-Perez, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **37**, 388 (1998); (b) J. Christoffers, A. Mann, *ibid.*, **40**, 4591 (2001); (c) I. Denissova, L. Barriault, *Tetrahedron*, **59**, 10105 (2003); (d) C. J. Douglas, L. E. Overman, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **101**, 5363 (2004)
- 19) 最近のラジカル反応に関する総説: (a) W. Zhang, *Tetrahedron*, **57**, 7237 (2001); (b) X. J. Salom-Roig, F. Dénès, P. Renaud, *Synthesis*, **2004**, 1903; (c) G. S. C. Srikanth, C. S. L. Castle, *Tetrahedron*, **61**, 10377 (2005)
- 20) (a) Y. Ueno, K. Chino, M. Watanabe, O. Moriya, M. Okawara, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 5564 (1982); (b) G. Stork, R. Mook Jr., S. A. Biller, S. D. Rychnovsky, *ibid.*, **105**, 3741 (1983)
- 21) S. J. Danishefsky, T. Kitahara, R. McKee, P. F. Schuda, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 6715 (1976)
- 22) A. McKillop, D. W. Young, *Synthesis*, **1979**, 401
- 23) P. A. Grieco, T. Oguri, Y. Yokoyama, *Tetrahedron Lett.*, **19**, 419 (1978)
- 24) (a) G. T. Crisp, W. J. Scott, *Synthesis*, **1985**, 335; (b) D. L. Comins, A. Dehghani, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 6299 (1992)
- 25) S. Cacchi, E. Morera, G. Ortari, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 4821 (1984)
- 26) J. W. Huffman, J. T. Charles, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 6486 (1968)
- 27) (a) R. W. Murray, *Chem. Rev.*, **89**, 1187 (1989); (b) W. Adam, R. Curci, J. O. Edwards, *Acc. Chem. Res.*, **22**, 205 (1989)
- 28) ヒドロキシル基の保護基を遠隔立体制御に用いた最近の研究例: (a) G. Guanti, S. Perrozzì, R. Riva, *Tetrahedron: Asymmetry*, **13**, 2703 (2002); (b) I. A. I. Ali, E. S. H. El Ashry, R. R. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 4121; (c) M. Inoue, T. Sasaki, S. Hatano, M. Hiram, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 6500 (2004); (d) H. Tokimoto, Y. Fujimoto, K. Fukase, S. Kusumoto, *Tetrahedron: Asymmetry*, **16**, 441 (2005)
- 29) 三置換オレフィンを用いたジアステレオ選択的[2+2]光付加環化反応: (a) R. Alibés, P. de March, M. Figueredo, J. Font, M. Racamonde, A. Rustullet, A. Alvarez-Larena, J. F. Piniella, T. Parella, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 69 (2003); (b) R. Alibés, P. de March, M. Figueredo, J. Font, M. Racamonde, T. Parella, *Org. Lett.*, **6**, 1449 (2004)
- 30) (a) H. Becker, M. A. Soler, K. B. Sharpless, *Tetrahedron*, **51**, 1345 (1995); (b) H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.*, **94**, 2483 (1994)
- 31) トリオール **53** をモノ-*p*-プロモベンゾエートへと誘導し、その絶対構造を X 線結晶構造解析により決定した。
- 32) 不斉非対称化に関する総説: (a) 文献 10); (b) M. C. Willis, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 1765
- 33) キラル塩基を用いた不斉反応に関する総説: (a) P. J. Cox, N. S. Simpkins, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2**, 1 (1991); (b) K. Koga, M. Shindo, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, **53**, 1021 (1995); (c) J.-C. Plaquevent, T. Perrard, D. Cahard, *Chem. Eur. J.*, **8**, 3300 (2002)
- 34) 動的速度論分割に関する最近の総説: (a) R. Noyori, M. Tokunaga, M. Kitamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **68**, 36 (1995); (b) R. S. Ward, *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 1475 (1995); (c) F. F. Huerta, A. B. E. Minidis, J.-E. Bäckvall, *Chem. Soc. Rev.*, **30**, 321 (2001); (d) H. Pellissier, *Tetrahedron*, **59**, 8291 (2003)
- 35) **46g** は市販試薬であるが、興味深いことに不斉脱プロトン化に使用された報告はない。B. A. Kowalczyk, J. C. Rohloff, C. A. Dvorak, J. O. Gardner, *Synth. Commun.*, **26**, 2009 (1996)

PROFILE

井上将行 東京大学大学院薬学系研究科・教授

〔経歴〕1993年東京大学理学部化学科卒業、1998年東京大学大学院理学系研究科博士課程修了、1995-98年日本学術振興会特別研究員、1998-2000年米国スローンケタリングがん研究所博士研究員、2000年東北大学大学院理学研究科助手、2003年同研究科講師、2004年同研究科助教授、2005年科学技術振興機構さきがけ「構造制御と機能」領域研究者(兼任)、2007年4月より現職。〔受賞歴〕2001年度第一回天然物談話会奨励賞、2004年度日本化学会進歩賞、2004年第一回 Merck Banyu Lectureship Award。〔専門〕有機合成化学、天然物化学、生物有機化学。〔連絡先〕e-mail: [redacted]

佐藤隆章 カリフォルニア大学アーバイン校博士研究員

〔経歴〕2001年東北大学理学部化学科卒業、2006年東北大学大学院理学研究科博士課程修了、2005年より日本学術振興会特別研究員、2006年より現職。〔専門〕有機合成化学、天然物化学。〔連絡先〕e-mail: [redacted]

平間正博 東北大学大学院理学研究科・教授
〔経歴〕1970年東北大学理学部化学科卒業、1977年東北大学大学院理学研究科博士課程修了、同年ピッツバーグ大学博士研究員、1978年マサチューセッツ工科大学博士研究員、1980年(財)サントリー生物有機科学研究所研究員、1983年東北大学理学部助手、1986年同大学助教授、1989年より現職。〔受賞歴〕1986年度有機合成化学奨励賞、1997年度井上學術賞、1999年度有機合成化学協会賞、2003年度日本化学会賞。〔専門〕有機化学、有機合成化学、天然物化学。〔連絡先〕e-mail: [redacted]

書 評

絶対わかる有機スペクトル解析

齋藤勝裕 著

講談社 B5判・158ページ 定価2,600円(税別)

化学を学習するに際し、非常にわかりやすいことで好評を得ている「絶対わかる化学シリーズ」に、「有機スペクトル解析」が加わった。本書は、有機化合物の構造決定に必須となる各種スペクトル解析について、原理、特徴、およびそれぞれのスペクトルの関係を理解し、使えるようにすることを主眼にしている。

スペクトルとしては、マススペクトル、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、NMR スペクトルのほか、これらに比べて有機化学の分野での使用頻度は低いものの、構造解析に威力を発揮するラマンスペクトル、光電子スペクトル、ORD スペクトル、CD スペク

トル、発光スペクトル、ESR スペクトル、単結晶 X 線解析も取り扱っており、幅広く学ぶことができる。

本書は左ページに説明文、右ページに工夫をこらした説明図があり、見開き2ページ完結の体裁をとっている。著者も述べているように、この2ページに目を通せば、その項目について完全に理解できる。スペクトルを扱った書籍は多くあるが、本書ほど簡潔にまとまった書籍はないのではないだろうか。

有機スペクトル解析の理論体系を短時間で概観・理解したい人、あるいは本格的な学習の予復習をしたい人に、本書は最適である。
(三田成良)