

高磁場NMRと化学合成を利用した天然有機化合物 の構造決定

大石, 徹
九州大学大学院理学研究院化学部門

<https://doi.org/10.15017/24686>

出版情報：九州大学低温センターだより. 5, pp.8-13, 2011-03. 九州大学低温センター
バージョン：
権利関係：

高磁場NMRと化学合成を利用した天然有機化合物の構造決定

大石 徹

九州大学大学院理学研究院化学部門

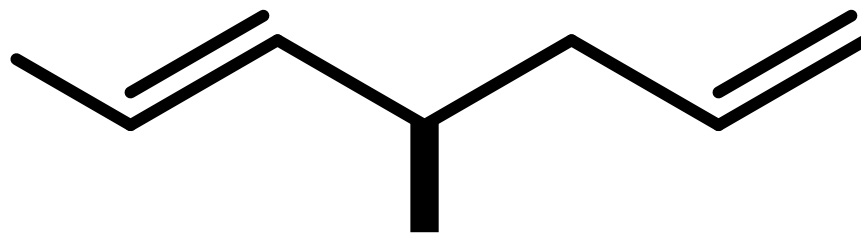
1. はじめに

液体ヘリウムは、低温実験のみならず超伝導磁石を用いた核磁気共鳴 (NMR) 装置にとっても必要不可欠なものである。近年、装置の高磁場化が進んでおり、高分解能および高感度で測定を行えるようになった。天然から極微量しか得られない天然有機化合物が数多く存在するが、分子量が 3,000 を超える複雑な構造を有する化合物の構造決定が達成されるようになってきた。しかしながら、鎖状構造に関しては分子の自由度が大きいため、現在でも構造決定を行う上で困難が伴う。今回は、筆者らが手掛けている天然有機化合物アンフィジノール 3 の構造決定を取り上げ、NMR と化学合成を組み合わせたアプローチによってこの問題点を解決例について紹介する。

アンフィジノール類は、渦鞭毛藻 (*Amphidinium klebsii*) によって生産されるポリエンポリオール化合物群である¹⁾。その中でもアンフィジノール 3 (AM3, **1**) は最も強い抗真菌活性を有しており、また全立体配置が報告されている唯一の同族体である²⁾。AM3 は 25 個の不斉炭素を有しているが、その約 7 割が鎖状部分に存在しているため、立体配置の決定が困難な化合物である。JBCA 法³⁾などの NMR を用いた立体配置解析法を駆使することによりその大部分の構造が決定された。その中でも 1,5-遠隔不斉が連続する C1-C14 部分が、最も困難であった部分である。6, 10, 14 位の立体配置が改良 Mosher 法⁴⁾で決定されたのに対し、2 位の立体配置に関しては、10 μg の天然物を 4 段階で分解して得られた誘導体と標品の HPLC 溶出位置を比較することによって決定された。しかしながら、分解物が極微量であったことから合成化学的に立体配置を確認することにした。すなわち C1-C14 セグメント **2a** およびそのジアステレオマー **2b** を化学合成し、天然物の NMR と比較することを計画した。また C50-C51 位の立体配置は JBCA 法によって決定されたが、ゴーシュとアンチの二つの回転異性体の中間の結合定数を示したため構造決定が困難であった部分である。そこでこの部分についても合成化学的に化学構造の確認を行うことにし、C43-C67 セグメント **3a** およびそのジアステレオマー **3b** の合成を計画した。

2. C1-C14 セグメントおよびそのジアステレオマーの合成

1,5-遠隔不斉中心が連続する C1-C10 部分をいかに効率的に構築するかが合成上の問題点である。我々は立体配置の確認を目的としているため、既に不斉中心を含む各ビルディングブロックを、クロスメタセシス反応を用いて順次連結する方法を考案した(Scheme 1)。この方法を用いれば種々のジアステレオマーを容易に作り分けることが可能になる。まず(*R*)-**4** に対し **5** との位置選択的なクロスメタセシス反応を検討した。二つのオレフィンが存在する(*R*)-**4** に対して、反応が位置選択的に進行するかが問題点であったが、目的物のトランス-オレフィン **7** を得ることに成功した。ヨードオレフィン部はマスクした末端オレフィン等価体であり、Pd 触媒存在下 Bu₃SnH で還元することで末端オレフィン **8** へと導いた。更に(*S*)-**9** とのクロスメタセシス反応を行い C1-C14 セグメント **2a** の合成に成功した。同様にビルディングブロックを変えることで、ジアステレオマー **2b~2d** を合成した⁵⁾。



3. 合成品と天然物の ¹³C-NMR の比較

合成した C1-C14 セグメント(**2a-2d**)と天然物の ¹³C-NMR を比較した結果を図 1 に示す。1 位から 9 位の化学シフトの差はいずれのジアステレオマーに対しても 0.2 ppm 以内と僅かであった。しかしながら、4 位に関しては 2,6-*anti* 体 (**2a, 2d**) に比べて 2,6-*syn* 体 (**2b, 2c**) のほうが小さい化学シフト差

を示し、その中でも **2b** は、1~7 位において 0.03 ppm 以内の一致を示した。天然物の 6, 10 位の絶対配置は改良 Mosher 法によって共に *R* であると決定されていることから、AM3 の 2 位の絶対配置の再確認が必要になった。

図 1. AM3(天然物)と合成品(C1 から C10 位)の ^{13}C -NMR の比較
X 軸: 炭素番号、Y 軸: $\Delta\delta = \delta(\text{合成品}) - \delta(\text{天然物})$

4. アンフィジノール 3 の分解物を用いた 2 位の絶対配置決定

AM3 の 2 位の絶対立体配置は天然物の分解とキラルカラムを用いた HPLC 分析によって決定しているが、4 段階の反応を経由しなければならない。そこで、目的物を 1 段階で得ることが可能なオレフィンメタセシス反応を用いた分解を行うことにした⁶⁾。

図 2. AM3 の分解反応およびキラルカラムを用いた GC-MS 分析

また得られた分解物に対して、キラルカラムを用いた GC-MS 分析を行うことで、2位の絶対配置を確認すると同時に、検出されているピークが目的物であることを確認した(図2)。エチレン雰囲気中、50 μg の AM3 に対し第二世代 Grubbs 触媒を作用させた後、GC-MS 分析を行った結果、分解物 **12** の保持時間は標品の(*R*)-**13** と一致した。この結果より、AM3 の2位の絶対配置は提出構造とは逆の *R* であることが明らかになった⁵⁾。

5. C43-C67 セグメントの合成

AM3 のテトラヒドロピラン環部の合成は既に報告されているが⁷⁾、我々は構造活性相関研究を視野に入れ、両エナンチオマーを合成することが可能な独自の合成法を開発した (Scheme 2)。

まず(*R*)-**4** に対し **14** との位置選択的なクロスメタセシス反応を行い、トランス-オレフィン **15** へと変換した(*E:Z* = 4:1)。次の Sharpless 不斉ジヒドロキシル化反応も期待どおり位置選択的に進行し、ビニルスズ **17** との右田-小杉-Stille カップリング反応を経てジエン **18** を得た。香月-Shapless 不斉エポキシ化反応、つづくエポキシアルコール **19** の6-エンド環化反応により6員環を構築しトリオール **20** を得た。さらに Shapless 不斉ジヒドロキシル化、TBS 基での保護を経由して AM3 の C31-C40/C43-C52 部分に相当するテトラヒドロピラン誘導体(**21**)の合成に成功した⁸⁾。つづいて得られた **21** の保護基を

変換し、アルコールをアルデヒド **22** へと酸化後、スルホン **23** との Julia-Kocienski 反応によってポリエーテル部を導入し **24** を得た⁶⁾。最後に、すべての TBS 基を除去することで C43-C67 セグメント **3a** を合成することに成功した。

さらに 51 位に関するジアステレオマーの合成を行った(Scheme 3)。化合物 **22** から誘導したアリールアルコール **25** に対し、香月-Shapless 不斉エポキシ化反応を行いエポキシアルコール **26** へと変換した。塩基存在下、**26** をチオフェノールと作用させることで Payne 転位を経由したエポキシドの開環反応によりスルフィド **28** を 5 対 1 の異性体混合物として得た。保護基の変換を行った後、スルフィドをスルホキシドに酸化し Pummerer 転位反応を行い、混合チオアセタール **32** へと誘導した。DIBALH による還元、続く第一級アルコールの酸化によりアルデヒド **33** へと変換し、スルホン **23** との Julia-Kocienski 反応によってポリエーテル部を導入し **34** を得、すべての TBS 基を除去することで 51 位に関するジアステレオマー **3b** を合成することに成功した。

6. C43-C67 部分の合成品と天然物の NMR の比較

合成した C43-C67 セグメント(**3**)と天然物の ¹³C-NMR を比較した結果を図 3 に示す。提出構造を有する **3a** について比較すると、天然物とは構造の異なる 43 位以外に、分子中央部の 49, 51, 52 および 53 位でも 2 ppm 以上の化学シフト差が観測された。一方、51-エピ体は 49 位から 53 位に関して 0.8 ppm 以内で一致し、結合定数も天然物に近い値を示した。以上のことから、51 位の絶対配置が提出構造と

は逆の *S* であることが明らかになった。

図 3. AM3(天然物)と合成品(C43-C67 位)の ^{13}C -NMR の比較
X 軸: 炭素番号、Y 軸: $\Delta\delta = \delta(\text{合成品}) - \delta(\text{天然物})$

7. まとめ

今回筆者らは、位置選択的なクロスメタセシス反応を鍵反応として、AM3 の C1-C14 セグメントおよびそのジアステレオマーを合成した。合成品と天然物の NMR スペクトル比較および天然物の分解とキラルカラムを用いた GC-MS 分析から、2 位の絶対配置が提出構造とは逆の *R* であることを明らかにした。また AM3 の C31-C40/C43-C52 部分に相当するテトラヒドロピラン誘導体の立体選択的合成法を確立した。さらに Julia-Kocienski 反応によってポリエン部を導入し C43-C67 セグメントおよび 51 位に関するジアステレオマーの合成に成功した。合成品と天然物の NMR スペクトルを比較した結果、AM3 の 51 位の絶対配置が提出構造とは逆の *S* 配置であることが明らかになった。

謝辞

筆者は、2010 年 4 月に九州大学大学院理学研究院化学部門に着任した。本研究の一部は、大阪大学大学院理学研究科で行われたものであり、共同研究者である村田道雄教授、松森信明准教授、金本光徳(博士課程)に感謝致します。また、600MHzNMR 装置の導入および管理でお世話になりました九州大学低温センターの上田雄也氏に感謝致します。

References

- 1) Satake, M.; Murata, M.; Yasumoto, T.; Fujita, T.; Naoki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9859-9861.
- 2) Murata, M.; Matsuoka, S.; Matsumori, N.; Paul, G. K.; Tachibana, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 870-871.
- 3) Matsumori, N.; Kaneno, D.; Murata, M.; Nakamura, H.; Tachibana, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 866-876.
- 4) Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092-4096.
- 5) Oishi, T.; Kanemoto, M.; Swasono, R.; Matsumori, N.; Murata, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5203-5206.
- 6) Kita, M.; Ohishi, N.; Konishi, K.; Kondo, M.; Koyama, T.; Kitamura, M.; Yamada, K.; Uemura, D. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6241-6251.
- 7) a) Chang, S.-K.; Paquette, L. A. *Synlett* **2005**, 2915-2918. b) Hicks, J. D.; Flamme, E. M.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5509-5512. c) de Vicente, J.; Huckins, J. R.; Rychnovsky, S. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7258-7262.
- 8) Kanemoto, M.; Murata, M.; Oishi, T. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8810-8813.