

Studies toward Total Synthesis of Limonin

著者	成子 朗人
number	56
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	理博第2772号
URL	http://hdl.handle.net/10097/56728

氏名・(本籍)	なる 成 子 朗 人
学位の種類	博士(理学)
学位記番号	理第2772号
学位授与年月日	平成25年3月27日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科, 専攻	東北大学大学院理学研究科(博士課程)化学専攻
学位論文題目	Studies toward Total Synthesis of Limonin (リモニンの全合成研究)
論文審査委員	(主査) 教授 林 雄二郎 教授(密) 平 間 正 博 教授 上 田 実 教授 寺 田 眞 浩

論 文 目 次

Chapter 1. Introduction

Chapter 2. Concise Syntheses of Polycyclic Structures via Tandem Radical Cyclization

Chapter 3. Constructions of the Limonin Carbon Skeleton

Chapter 4. Synthesis of the AA'B-ring via Photolysis

Chapter 5. Attempted Construction of the D-ring

Chapter 6. Conclusion

論 文 内 容 要 旨

第一章 序論

リモニンは柑橘類の苦味の原因物質として発見された化合物で、300種類以上知られている類縁体はリモニンにちなんでリモノイドと呼ばれている。リモノイドは抗腫瘍活性、コレステロール低下作用、昆虫に対する摂食阻害作用など様々な生物活性を有する。その分子構造は、近接する複数の四級炭素を有し高度に酸化された変形トリテルペンであり、有機合成化学的に非常に挑戦的な標的化合物群である。複雑な骨格と不安定な部分構造を有するため、化学合成は極めて困難であり、多くのリモノイドへ誘導可能な実践的合成法の開発が望まれていた。私は代表的リモノイドであるリモニンの初の全合成を目標として研究を展開した。

第二章 タンデムラジカル環化反応を用いた多環性骨格の簡便な合成

始めに、基本骨格の立体選択的な構築を目指した。四級炭素を含む高度に縮環したリモニンの骨格を効率的に合成するため、鍵反応に鎖状化合物からのタンデムラジカル環化反応を用いることにした。出発原料のゲラニオールから6工程で環化前駆体**2**を合成し、ラジカル環化反応を試みたところ、主生成物はC13位メチル基のみが望まない立体化学の**3**であった。置換基を種々検討した結果、アセチレンを有する環化前駆体**4**に対して反応を行うと、すべての立体化学が天然型の三環性化合物**5**が得られることを見出した。次に、本合成法を四環性骨格の合成に発展させた。ファルネソールを原料として、同様の方法により環化前駆体**6**を合成し、ラジカル環化反応を試みたところ、望む立体化学を有する四環性化合物**7**の一段階合成に成功した。

第三章 リモニン炭素骨格の合成

得られた三環性骨格を用いて、リモニンの主骨格構築を検討した。**5**からRobinson環化反応とジメチル化によりA環部を形成し**8**とした。**8**からケトン**10**への変換において、通常の場合ではC17-C20位周囲の立体障害が大きく、満足のいく結果は得られなかった。そこで、**8**のオレフィンを用いて4工程でエポキシド**9**に変換し、求核剤によるエポキシ開環を検討したところ、ニトリルの付加とアセトニトリルアニオンの脱離が一挙に進行する新規反応を見出し、望むケトン**10**を高収率で得ることに成功した。

第四章 光反応を利用したAA'環の合成

次に、リモニンAA'B環の合成を目指した。C7位カルボニル基はケトン**10**からアリル位酸化により導入し、4工程でヘミアセタール**11**を得た。**11**に対して酸素雰囲気下で光反応を試みると、望む立体化学でAA'環が構築でき、リモニンD環を除く全ての構造を有する五環性ラクトン**12**を得ることに成功した。

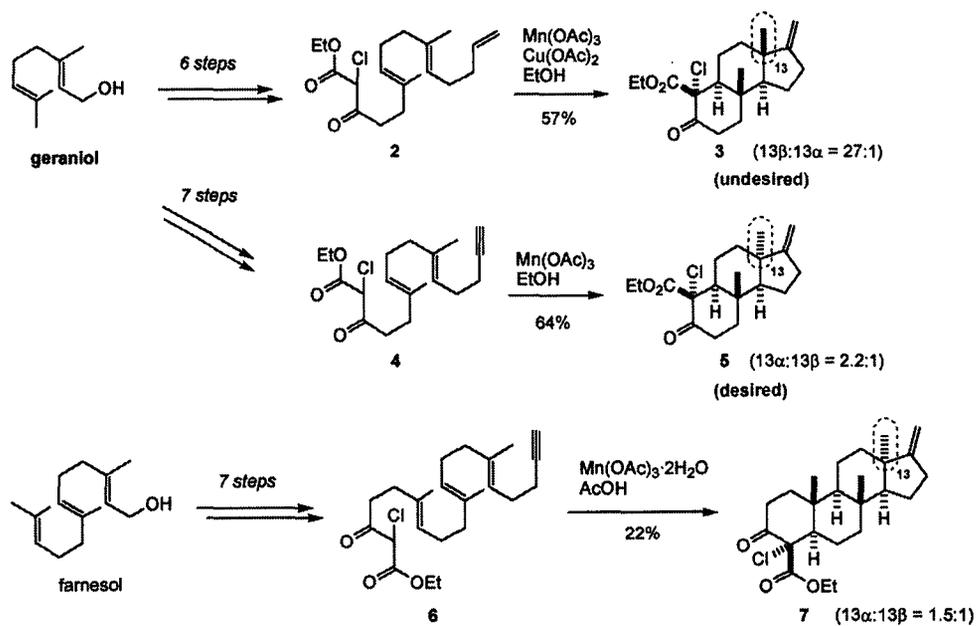
第五章 D環部合成の試み

リモニン(**1**)の全合成へ向けて、残る課題であるD環部の合成を検討した。始めに、ヘミアセタール**11**から7工程でC14-C15位に二重結合を導入し、*m*-CPBAで処理したところ、 β 面選択的にエポキシ化が進行しエポキシド**14**を与えた。次にC17位へフラン環を導入するべく、3工程でヨウ化ビニル**15**を合成し、Stilleカップリングを検討したところ、望むフラン付加体**16**を良好な収率で得ることに成功した。現在、**16**からリモニンへの変換を検討している。

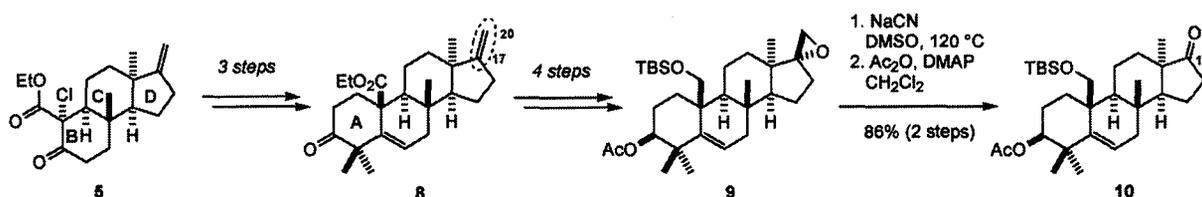
第六章 結論

私は、タンデムラジカル環化反応により三環性骨格を合成し、A環を構築することでリモニドに共通の四環性骨格の合成法を確立した。また、立体障害の大きなエキソメチレンから、エポキシドを経由する新規ケトン合成法を開発した。さらに、官能基化を進めることでリモニンAA'BC環の合成に初めて成功した。また、D環部合成においても化学的に不安定なフラン環とエポキシドの導入に成功した。

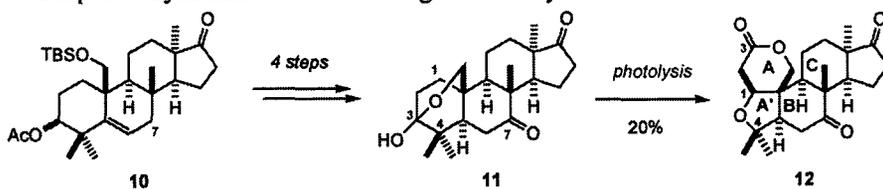
Chapter 2. Concise Syntheses of Polycyclic Structures via Tandem Radical Cyclization



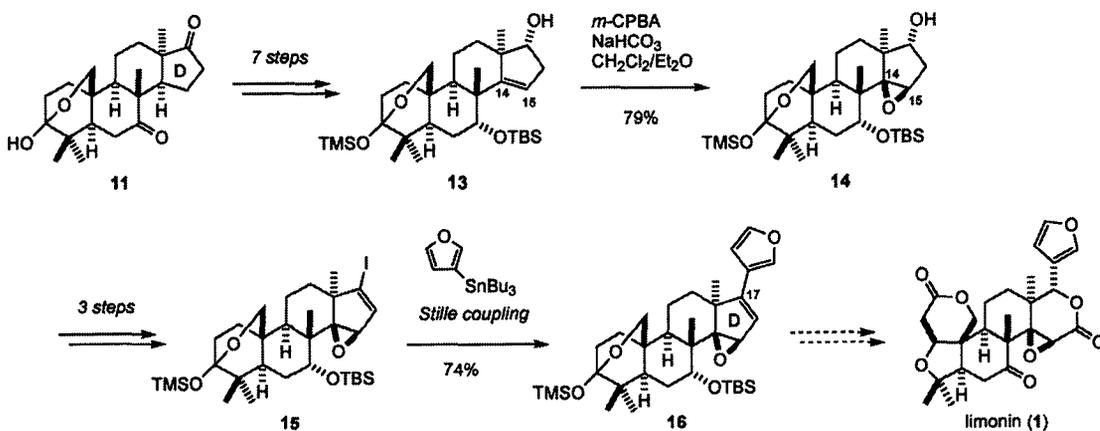
Chapter 3. Constructions of the Limonin Carbon Skeleton



Chapter 4. Synthesis of the AA'B-ring via Photolysis



Chapter 5. Attempted Construction of the D-ring



論文審査の結果の要旨

成子朗人の論文は、柑橘類の苦味成分として古くから知られるリモニンの全合成研究に関する六章からなる。リモニンは、多様な生物活性を持つ変形トリテルペンであり、300種類以上存在する類縁体はリモニンにちなみリモノイドと呼ばれている。複雑に縮環し高度に酸化された構造を有する。トポロジカルに非常に合成困難な構造のため、構造決定から50年以上経過した現在も全合成の報告は無い。論文提出者は、リモノイドの網羅的な全合成を視野に入れ、代表的リモノイドであるリモニンの全合成を検討した。すなわち、ゲラニオールから誘導した鎖状化合物に対するタンデムラジカル環化反応により三環性骨格を合成し、A環部を構築して四環性骨格の短段階合成法を確立した。さらに、官能基化を進めることでリモニンAA'BC環の合成を達成した。また、D環部の合成においても化学的に不安定なフラン環とエポキシドの導入に成功した。本研究はリモニン全合成への道筋を開くだけでなく、関連するリモノイドの合成にも応用のきく実践的なものである。

第一章では、リモニンの構造と生物活性、合成戦略を概説した。

第二章では、ゲラニオールから誘導した β ケトエステルに対する酸化的ラジカル環化反応により、鎖状化合物から一段階で三環性骨格の合成に成功した。C13位メチル基が望まない立体化学であったが、環化前駆体の末端をアルキンに変更することで問題を解決し、望む立体化学の三環性骨格の合成を実現した。第三章では、前章で合成した三環性骨格からリモニン炭素骨格へ向けた官能基化を進めた。途中、エキソメチレンの酸化開裂が大きな立体障害により困難であったが、エポキシドを経由した求核剤の付加脱離反応により、新規なケトン合成法を開発した。

第四章では、リモニンAA'BC環の合成を達成した。すなわち、C7位酸素官能基を導入後ヘミアセタールに誘導し、酸素雰囲気下での光反応によりA環とA'環を構築し、すべての官能基を揃えたAA'BC環の合成を実現した。

第五章では、D環に β エポキシドを構築後、ヨウ化ビニルとのStilleカップリングによりフラン環の導入に成功した。

第六章では、研究成果を総括した。

以上、本研究は、天然物合成化学の分野に画期的な貢献をするもので、自立して研究活動を行うに必要な高度の研究能力と学識を有することを示している。従って、成子朗人提出の論文は、博士(理学)の学位論文として合格と認める。