

天然物の合成研究

周 維 善

はじめに

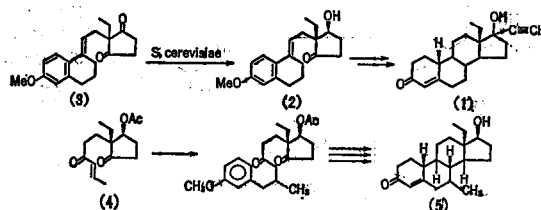
1965年からわれわれのグループはステロイドとテルペノイドの化学的研究を行ってきたが、ステロイドに関する研究は主としてステロイド経口避妊薬の全合成と植物生長調節剤 brassinolide とその類縁体の全合成を、テルペノイドに関しては新規抗マラリア物質青蒿素 (qinhausu, artemisinin, artemisinine) の構造決定、全合成の研究を行なった。最近またパーオキシド環を有する抗マラリア物質鷹爪素 (yinzhuasu A) の全合成に成功した。このほか Sharpless 不斉エポキシ化試薬の改良を行ない、その応用範囲について研究した。

ステロイド化学

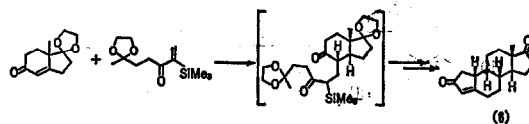
ステロイド避妊薬の全合成

D-Norgesterol (1) は効果の極めて高い経口避妊薬である。(3) を基質としてビール酵母菌 2,346 (*Saccharomyces cerevisiae* 2,346) を用いて不斉還元を行ない、エナンチオ選択性が高く、好収率で (2) を得た¹⁾。(2) から既知の方法²⁾ を用いて目的物 (1) を合成した。この方法で工

業生産が行なわれている。われわれはまたこの微生物で不斉還元して得られた (4) から抗妊活性 (contraceptive activity) を有する化合物 (5) を得ることに成功した³⁾。



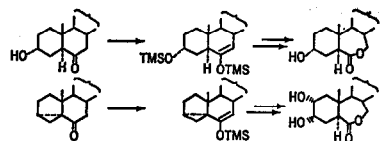
最近位置選択的に、立体特異的に (6) を全合成⁴⁾したがそのアセチレン誘導体は顕著な抗着床活性 (implantation activity) を示した。



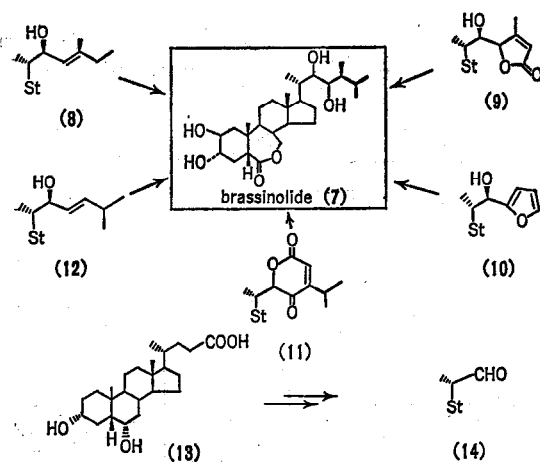
Brassinolide およびその類縁体の合成

わが国は hyodeoxycholic acid の資源が豊富である (大量にブタの胆汁中に含まれている)。この豊富な資源を利用して、brassinolide とその類縁体⁵⁾およびビタミンDの代謝産物⁶⁾, ursodeoxycholic acid⁷⁾の合成を行なった。なお7-O-ラクトン環の構築はエノール TMS エーテルをオゾン酸化してほぼ定量的に行なうことができた⁸⁾。これ

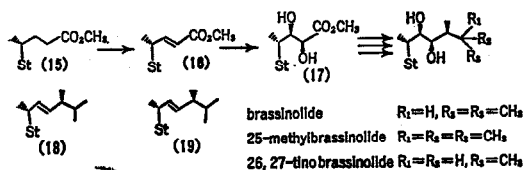
は Baeyer-Villiger 酸化の一つの変法といえよう。



Brassinolide (7), (22*R*, 23*R*, 24*S*)-2 α , 3 α , 22, 23-tetrahydroxy-24-methyl- β -homo-7-oxa-5 α -cholestan-6-one は 1979 年に見いだされた顕著な生物活性を有する植物生長調節剤であり、側鎖には 4 個のキラル中心 (21*S*, 22*R*, 23*R*, 24*S*) が連続しており、(22*S*, 23*S*)-22, 23 ジヒドロオキ体は活性が極めて低いこと、(24*S*)-メチル基が活性には必須であること等が判明していた。それ故側鎖の立体化学への要求はきびしいものであったが、効率的な立体選択性の高い反応を用いてこの種の化合物の側鎖をつくることに成功した⁹⁾。



鍵となる中間体 (8~12) はいずれも (13) から得られた 20-carbaldehyde (14) を共通な出発物としている。最近また直接 (13) のメチルエステル (15) から brassinolide およびその類縁体を合



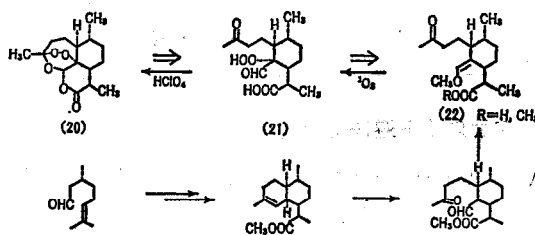
成する方法を設計した¹⁰⁾。

この側鎖を作製するにあたっての変換する方法の長所は、工程数が 8 と短かく、かつ総収率が 30% と高いことである。特に指摘したいのは、 Δ 22(23)-methyl hydoxycholeic acid (16) のジヒドロキシ化反応についてである。われわれは四酸化オスニウム触媒不斉ジヒドロキシ化新法¹¹⁾ (OsO_4 - $K_3Fe(CN)_6$ -dihydroquinidine) を用いて、天然と同一配置の (22*R*, 23*S*)-22, 23 ジオール (17) を主として得ている。キラルリガンド dihydroquinidine を用いないジヒドロキシ化法 (OsO_4 - $K_3Fe(CN)_6$)¹²⁾ では主として非天然型の (22*S*, 23*R*)-22, 23 ジオールを得られるのと明白に異なる。大きな改良点である。

テルペノイド化学

青蒿素 (Qinhaosu, Artemisinin, Arteannuin) の全合成

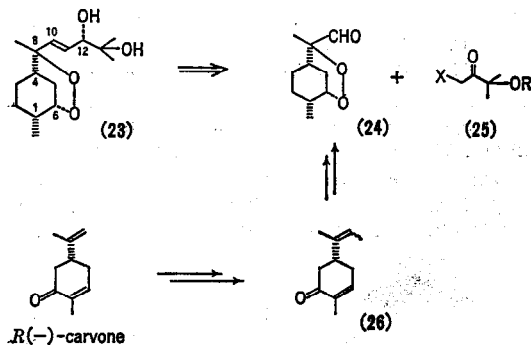
抗マラリア剤青蒿素 (20) の構造は 1976 年に決定され¹³⁾, 1983 年にその全合成を完了した¹⁴⁾。このセスキテルペンの構造上の特徴は、パーオキシドを含むケタール-アセタールラクトンである。レトロ合成を解析するとエノールメチルエーテル化合物 (22) が鍵となる化合物であることがわかる。光酸化反応を利用してこの化合物の 6 位に O-O-H を導入して得られた (21) を酸で閉環して青蒿素 (20) を得た。



鷹爪素 (Yingzhaosu A)

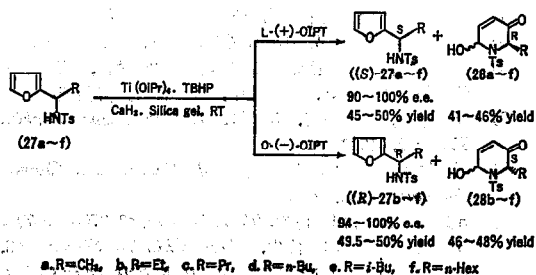
鷹爪素 (23) は民間でマラリア治療に用いられていた植物鷹爪 (*Artabotrys uncinatus*) から単

離された有効成分でパーオキシドグループを含むセスキテルペンである¹⁵⁾。1991年にはじめて合成に成功した¹⁶⁾。(26)から分子内 Michael 付加で得られたパーオキシド化合物を酸化・還元して導いたアルデヒド化合物(24)と arsonium ylide を反応して鷹爪素(23)に到達した。

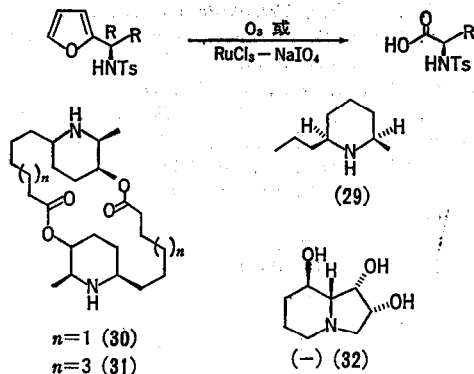


Sharpless 不斉環酸化試薬の改良とその応用範囲についての研究

香月-Sharpless 試薬を用いてアリルアルコール化合物の不斉酸化を行なうことは、光学活性化合物の合成に広く用いられている。その欠点は反応時間が余りに長いことであった。1985年このいわゆる Sharpless 試薬に触媒量の水素化カルシウムとシリカゲルを加えることによって、大幅に反応時間を短縮することができることを偶然見いだした¹⁷⁾。例えば Z-2-tridecen-1-ol の不斉環酸化は元来 96 時間かかったが、われわれの改良法では 8 時間に短縮できた。これを若干の chiral 昆虫フェロモンの合成に利用した¹⁸⁾。この改良法をアリルアミンに応用した。ラセミ体の α -furfurylamine (1 a-f) の kinetic resolution に用いたが、その光学収率、化学収率とも極めて良好であった¹⁹⁾。これは Homochiral な (1 a-f) を合成する一般法 (general method) を提供したことになる。



これらの光学活性成積体は O₃ あるいは RuCl₂-NaIO₄ で酸化すると光学活性アミノ酸を得る。上記の方法を利用して dihydropinidine (29), azimine (30), carpaine (31), (-)-swainsonine (32) 等のアルカロイドを合成した²⁰⁾。



おわりに

われわれの最近の研究を簡要に述べた。医薬上、農業上応用価値のある天然物およびその類似化合物の全合成、半合成に重点を置いてきた。その過程で方法論をも重視した。今後若干年は、この方向に沿って研究を進め、より多く貢献したいと願っている。

訳者注：日訳するにあたっては若松 武博士の助言をいただきました。付記して感謝にかえます。

引用文献

- 1) 甾族激素組 (Steroid synthetic group), Acta Chimica Sinica, 37, 1 (1979).
- 2) C. Rufer, H. Kosmol, E. Shroder, K. Kiestich, and H. Gibian, *Liebigs, Ann. Chem.* 702, 141 (1967).
- 3) 庄 治平, 周 維善, *Tetrahedron*, 41, 3633 (1985).

- 4) 周維善, 魏国平, *Synthesis*, 1990, 822.
- 5) 周維善, *Pure & Appl. Chem.*, 61, 431 (1989).
- 6) 彭逸華, 馮業淳, 陳毓群, 化学学报, 43, 698 (1985); 王中其, 姜立中, 周維善, 待発表.
- 7) 周維善, 王中其, 姜標, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans 1*, 1990, 1.
- 8) 周維善, 姜標, 潘鑫复, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1988, 791.
- 9) a) 周維善, 田偉生, *Tetrahedron*, 43, 3705(1987); b) 周維善, 田偉生, *Acta Chimica Sinica*, 43, 1060(1985); c) 周維善, 戈佐生, *Science in China*, 32, 1290 (1989); d) 周維善, 姜標, 潘鑫复, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1989, 612, *idem.*, *Tetrahedron*, 46, 3173 (1990); e) 沈征武, 周維善, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 1990, 1765; f) 周維善, 沈征武, *ibid.*, 1991.
- 10) 周維善, 黃良富, 孫力强, 潘鑫复, *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32, in press.
- 11) Hoi-Lun Kwong, C. Sorato, Y. Ogiro, H. Chen, and K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* 31, 2999 (1990).
- 12) M. Minato, K. Yamamoto, and J. Tsuji, *J. Org. Chem.*, 55, 766 (1990).
- 13) 劉靜明, 倪慕雲, 樊菊芬, 屠, 吳照華, 吳敏林, 周維善, *Acta Chimica Sinica*, 37, 129(1979).
- 14) a) 許杏祥, 朱傑, 黃大中, 周維善, *Acta Chimica Sinica*, 41, 574 (1983); b) *Idem.*, *ibid.*, 42, 940 (1984); c) *Idem.*, *Tetrahedron*, 42, 819 (1986).
- 15) 梁曉天, 于德泉, 吳偉良, 鄧槐春, *Acta Chimica Sinica*, 37, 215 (1979).
- 16) 許杏祥, 朱傑, 黃大中, 周維善, *Tetrahedron Lett.* 1991.
- 17) a) 王志民, 周維善, 林国强, *Tetrahedron Lett.*,

- 26, 6221(1985); b) 王志民, 周維善, *Tetrahedron*, 43, 1935 (1987),
- 18) a) 周維善, 王志民, 林国强, *Acta Chimica Sinica*, 45, 40 (1987); b) 周維善, 程傑飛, 林国强, *ibid.*, 46, 274 (1988); c) 王志民, 錢新華, 周維善, *Tetrahedron*, 46, 1191 (1990); d) 林国强, 蔣頌頌, 周維善, *Acta Chimica Sinica*, 43, 988 (1985); e) 劉瑞玉, 林国强, *J. Chem. Ecol.*, 16, 1921 (1990).
- 19) 周維善, 盧智輝, 王志民, *Tetrahedron Lett.*, 32, 1467 (1991).
- 20) 周維善, 魏東, *Tetrahedron, Asymmetry*, 1991.

Some Synthetic Studies on Natural Products:

ZHOU, Wei shan 中国科学院上海有機化学研究所教授

筆者紹介 [経歴] 1923年浙江省紹興に生れる。1944年から1946年の間蘇州大学化学系で有機化学を学ぶ, 1949年国立上海医学院薬学系を卒, 中国科学院上海有機化学研究所に勤務, 副

教授を経て1979年教授に昇任。この間 Wolf-Kishner 反応 Huang Minlon 変法で有名な黄鳴龍教授に師事し, 中国国産経口ステロイド避妊薬の工業的生産研究に協力した。1960年から1961年間チェコスロバキア科学院 Sorm 教授のもとへ留学してセスキテルペンの研究に従事した。その後ステロイドとテルペノイドの応用研究と基礎研究に長期にわたって従事し, 五つの賞を得た。



(© 1992 The Chemical Society of Japan)