

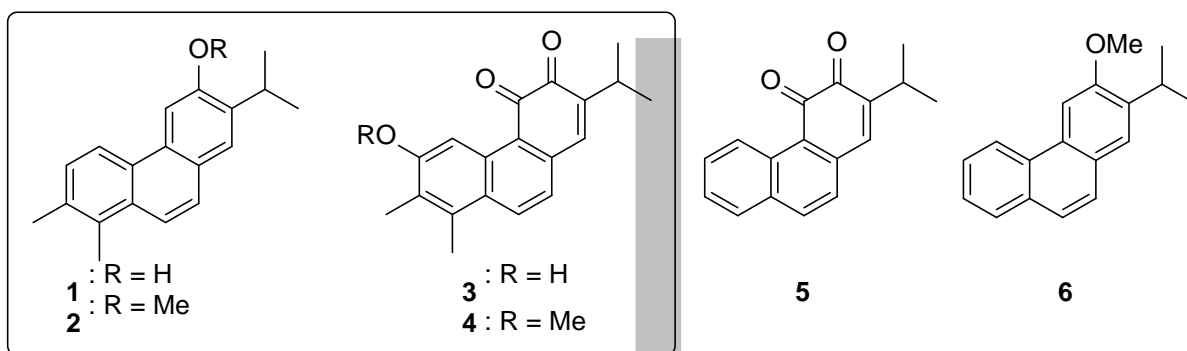
問題 1. トルコに生息する *Salvia* 種: アビエタンジテルペノイドの単離と全合成

ラテン語の *salvare* (癒す者) から命名された *Salvia* 属には、医学的に重要な活性を有している植物種が数多く存在する。そうした生理活性をもつ植物は古来より、風邪やインフルエンザ、月経症状の治療のために、世界の大半の地域で広く用いられてきた。とりわけトルコの民俗医学においては、*Salvia L.* 種は駆風薬、利尿薬、止血薬、鎮痙薬、胃薬として用いられ、抗菌作用と癒傷作用を持つことから口腔やのどの痛みのケアにも使われてきた。*Salvia* 属は世界で 900 以上の植物種が知られており、そのうち 58 種がトルコ固有のものである。

トルコ人女性科学者である Ulubelen と Topçu らのグループはトルコに生息するアナトリア (訳注: トルコのボスポラス海峡以東、アジア部分を占める地域) 固有の *Salvia* 属植物を研究しており、これまでに 320 を超える天然物を単離・同定してきた。それらのほとんどはテルペノイドであり、うち 3 分の 1 は新規に発見されたジテルペノイドである。



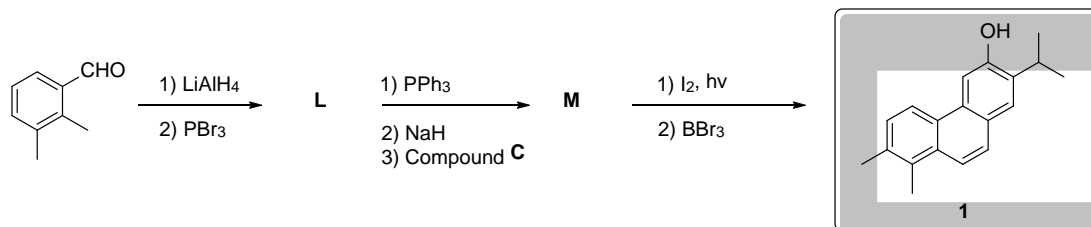
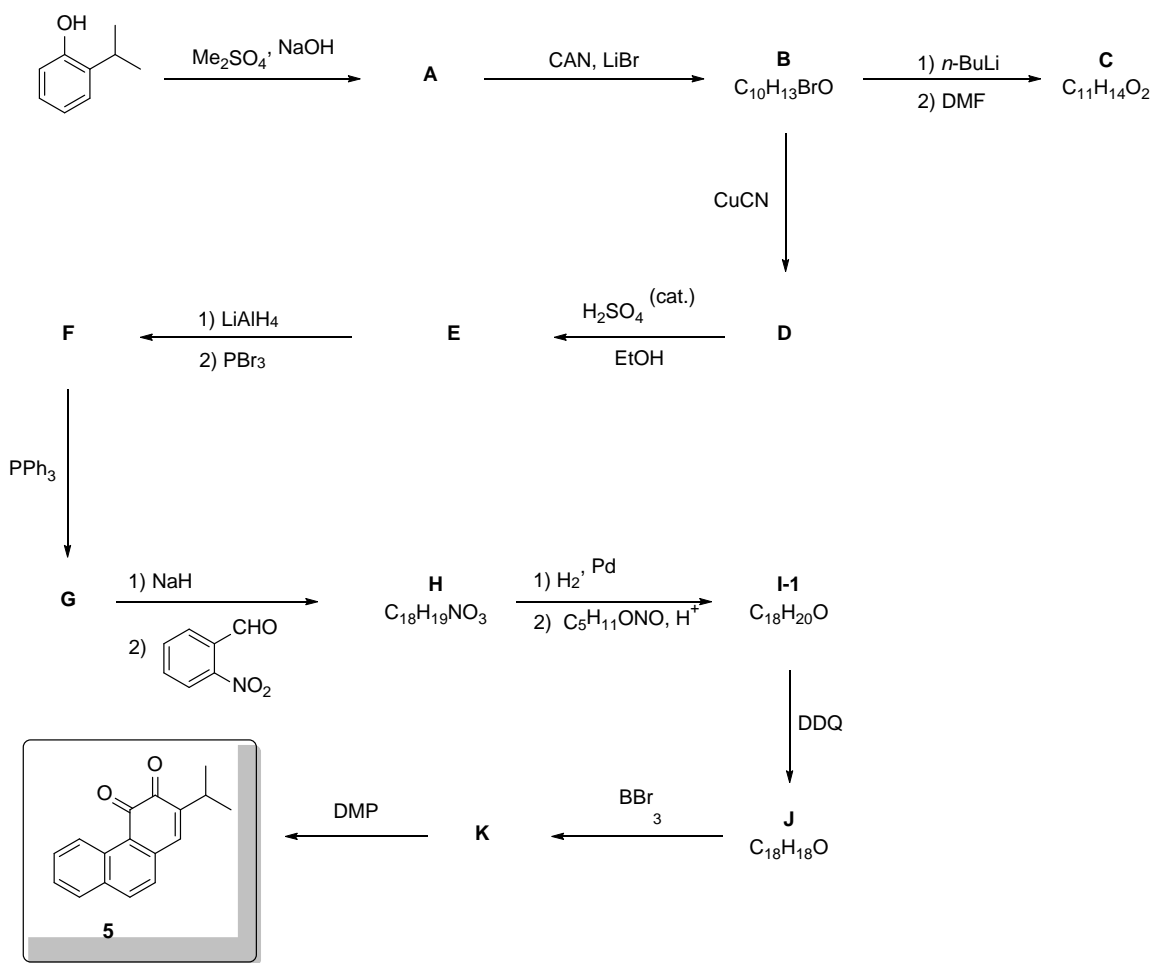
彼女たちの *Salvia multicaulis* Vahl. の研究の一環で、Ulubelen と Topçu は4つの新規芳香族アビエタンノルジテルペノイド(**1-4**)を単離した。これらは強力な抗結核活性を示した。単離されたジテルペノイドが抗菌および抗真菌活性を有するだけでなく、植物の抽出液もまた抗酸化、抗炎症、およびコリンエステラーゼ阻害活性を示した。*S. multicaulis* にはアナトリアに伝わる用法もあり、食欲増進、癒傷、サソリ毒の治療、呼吸器および尿路感染症、糖尿病の治療に使われる。



のちに、トルコの研究グループは天然物**1-4**の誘導体を得る合成ルートを確認した。本問題では関連化合物の合成を取り扱う。次の反応スキームはジテルペノイド**1**と**5**の全合成を表している。

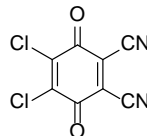
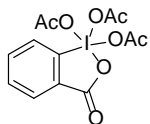
1.1. 生成物 **A-M** の構造式を描け。立体化学を明示する必要はない。ヒント：2工程目 (**A** → **B**) では臭化リチウムとヘキサニトратセリウム(IV)酸アンモニウム(CAN)の混合物が臭素化試薬として用いられている。化合物 **C** はベンズアルデヒド誘導体で化合物 **M** の合成ステップに用いられる。

1.2. **H** から **I-1** への環化反応では別の異性体で化学式 $C_{18}H_{20}O$ で表される化合物 **I-2** が生成する。**I-2** の構造式を描け。



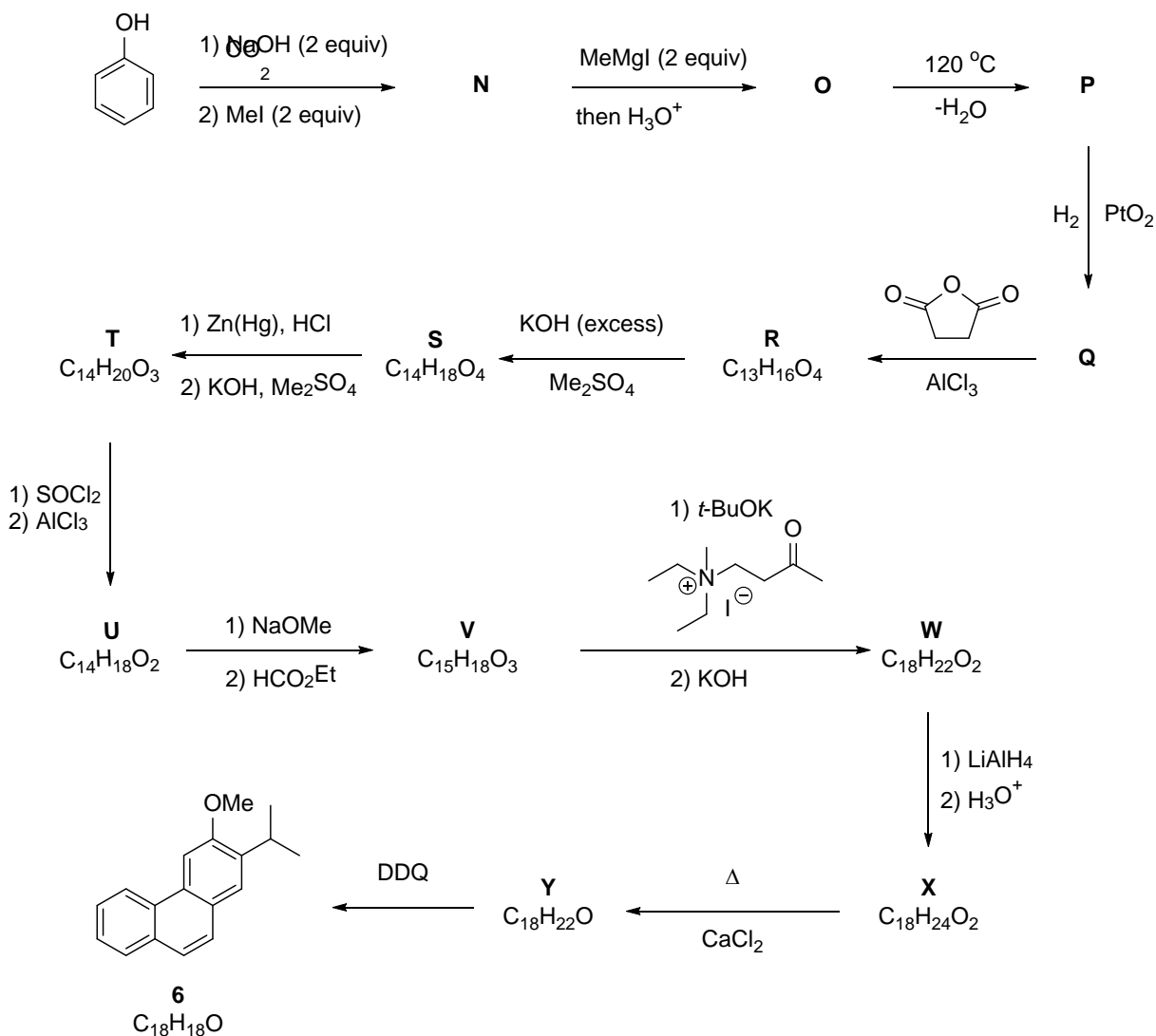
CAN = Ceric ammonium nitrate ($(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$); DMF = Dimethylformamide (Me_2NCHO);

DMP = Dess-Martin Periodinane ($\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{IO}_8$); DDQ = 2,3-Dichloro-4,5-dicyano-1,4-benzoquinone



訳注 cat.:触媒量、Compound C:化合物 C、CAN:硝酸セリウム(IV)アンモニウム、DMF:ジメチルホルムアミド、DMP:デスマーチンペルヨージナン、DDQ: 2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン、hv:光照射

1.3. 次の反応スキームはジテルペノイド **1** と **2** の脱メチル誘導体である **6** の合成ルートである。生成物 **N-Y** の構造式を描け。立体化学を明示する必要はない。
 ヒント：化合物 **R**、**S**、**T** は酸性を示す。化合物 **V** から **W** への変換にはロビンソン環化と脱ホルミル化を経由する。



訳注 then:続けて、equiv:当量、excess:過剰量、 Δ :加熱

1.4. 化合物 **V** から **W** への変換は Robinson 環化反応と呼ばれ、 β -クロロケトンや (反応スキーム中で使われている) *N,N,N*-トリアルキル-3-オキソブタン-1-アミニウムハライドなどの α,β -不飽和ケトン前駆体を用いることで反応がより効率的に進行することが知られている。理由を説明しなさい。

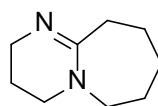
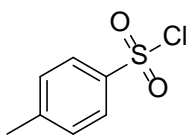
1.5. 化合物 **V** の互変異性体の構造式として考えられるものを描け。(一つとは限らない)

1.6. 化合物 **Y** は化合物 **Z** の閉環 (電子環状反応) を経由することによっても得られる。**Z** の構造式を描け。

1.7. **X** から **Y** への変換は反応スキームの条件以外の方法でも達成することができる。次の反応条件のうち **X** から **Y** への変換に用いることができるものはどれか選びなさい。(S_N2'反応は考えないものとする。)(訳注:ヒドリド還元剤を用いて基質を還元する際、アリル位の脱離基の脱離能が高いとヒドリドがオレフィンに求核攻撃し、転移を伴った脱離反応が進行する。これを S_N2'(還元)反応とよぶ。)

- i) PBr₃/ピリジン; ii) *n*-Bu₃SnH/AIBN
- i) PBr₃/ピリジン; ii) Na/*t*-BuOH
- i) MnO₂; ii) DDQ
- i) TsCl/ピリジン; ii) LiAlH₄
- i) TsCl/ピリジン; ii) DBU

TsCl = *p*-Toluenesulfonyl chloride DBU = 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene



訳注 TsCl:塩化パラトルエンシルホニル、DBU: ジアザビシクロウンデセン