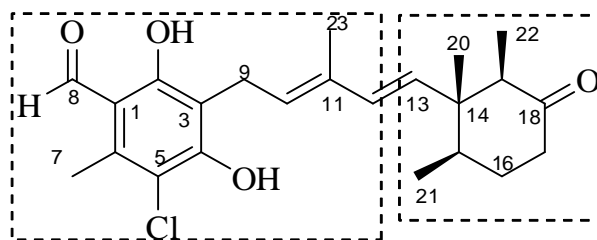


問題28 抗ウイルス性抗生物質

Ascochlorin (抗ウイルス性抗生物質)



Part B

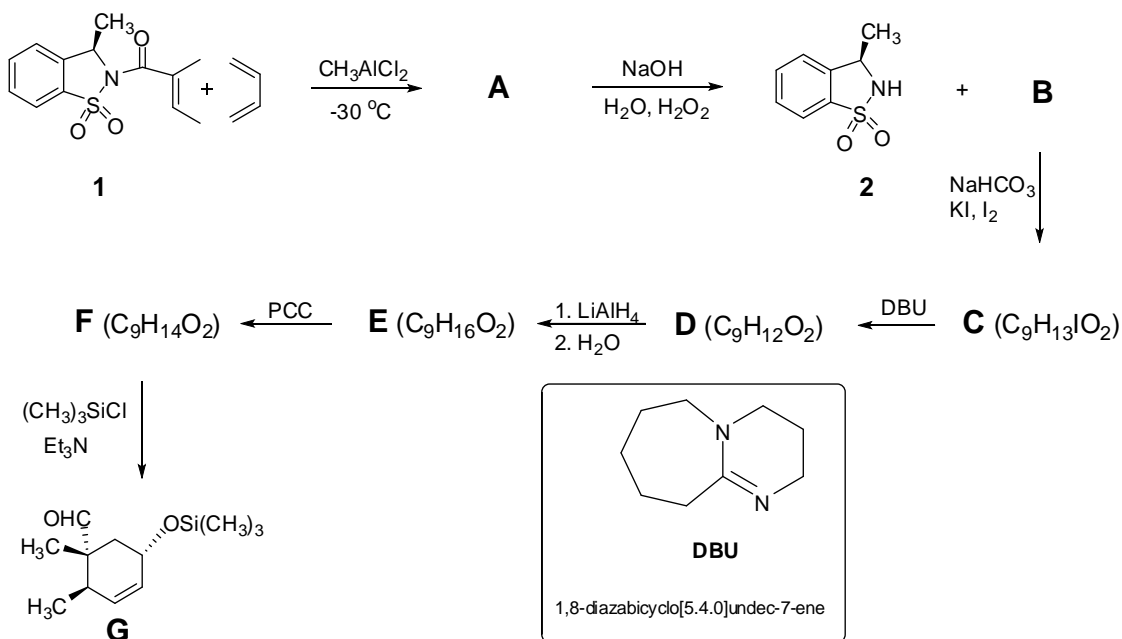
Part A

Ascochlorin は *Ascochyta viciae* Libert の発酵液のろ過ケーキから得られる抗ウイルス性抗生物質である。この化合物は培養細胞中でのウイルス増殖を強く阻害する。この抗生物質の絶対配置はX線解析により決定された。高い生理活性を有するため、Ascochlorin 類は有機合成化学者の注目を集めた。

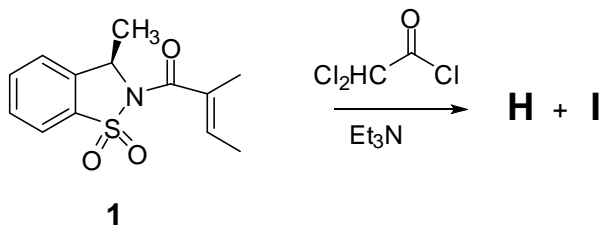
パート A (Ascochlorin の右部分の合成)

シクロヘキサノン部位 (Ascochlorin の右部分) の合成は[4+2]環化付加反応である

Diels-Alder 反応をから始める。1,3-ブタジエンとキラルなジエノフィル **1** との反応により、望みの立体構造のシクロヘキサノン部位を有する環化付加体 **A** が得られる。**A** の塩基による加水分解によりスルタム **2** とキラルなカルボン酸 **B** が得られる。このカルボン酸 **B** がヨードラクトン化反応を起こし (最初の反応はヨードニウムイオン中間体の形成) δ -ヨードラクトン **C** が生成する。**C** を DBU (求核性のない塩基) で処理すると化合物 **D** が生成する。**D** を LiAlH_4 により還元し、その後水で加水分解するとジオール **E** が得られる。クロロクロム酸ピリジニウム (PCC) により **E** を選択的に酸化すると **F** が得られる。引き続いて水酸基を $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ により保護すると **G** が得られる。



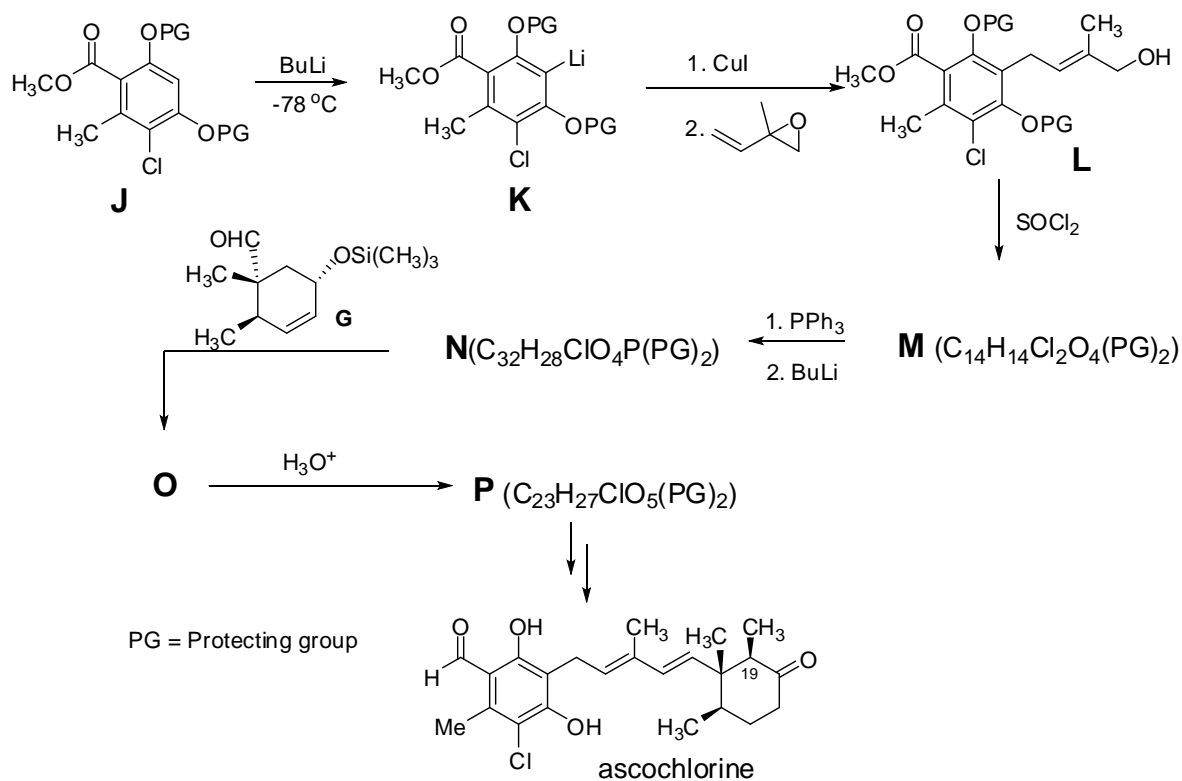
[4+2]環化付加反応以外にも、化合物 **1** は[2+2]環化付加反応も起こす。例えば、ジエノフィル **1** はケテン（一般式 $\text{R}_2\text{C}=\text{C}=\text{O}$ ）と環化付加反応を起こす。ジエノフィル **1** と塩化 2,2-ジクロロアセチルクロリド（ケテン等価体）とを塩基存在下で反応させると、**H** と **I** が異性体の混合物として生成する。



- 化合物 **A**, **B**, **C**, **D**, **E** および **F** の構造を正しい絶対立体配置と共に示しなさい。
- 塩化 2,2-ジクロロアセチルから反応系中で発生するケテンの構造式を描きなさい。
- 化合物 **H**, **I** の構造を示しなさい。

パート B (Ascochlorin の左部分の合成)

この分子の左部分 (パート B) を合成するためには、芳香族化合物 **J** を出発物質として用いる (PG は OH 基の保護基を表す)。**J** と強塩基 (ブチルリチウム, **BuLi**) との反応によりリチオ化された化合物 **K** が得られる。この中間物質をヨウ化第一銅で処理し、続いてエポキシドと反応させると化合物 **L** を与える。この化合物を塩化チオニル (SOCl_2) と反応させると化合物 **M** が生成する。パート A とパート B を結合するためには Wittig 反応が使われる。この反応を行うために、**M** をトリフェニルホスフィン (PPh_3) と反応させ、この反応の生成物を **BuLi** で処理して Wittig 反応試薬 **N** を得る。最後に **N** とアルデヒド **G** とのカップリング反応により、Ascochlorin の主な骨格となる **O** を得ることができる。 $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ 基を除去するため、**O** を希薄酸溶液で処理し、化合物 **P** を得る。Ascochlorine の合成はさらに 5 ステップの反応を経ることで完了する。



- K** から **L** への変換反応の反応機構を提案しなさい。
- 化合物 **M**, **N**, **O**, **P** の構造を示しなさい。
- 化合物 **P** から Ascochlorine を合成するにはさらに 5 ステップの反応が必要となる。
 - シクロヘキシル部位の OH 基の酸化。
 - C19 上へのメチル基の導入 (正しい立体化学について考える必要はない)。



43rd International Chemistry Olympiad Preparatory Problems

- iii) 芳香環上のエステル基のアルデヒドへの変換。
- iv) シクロヘキセノン部位の α,β -不飽和二重結合の選択的還元。
- v) Bu_4NF を使った保護基 (PG) の除去。

ステップ i, ii, iii に用いる試薬を記しなさい。