

令和4年10月15日	発表者 水谷 秀輝
【Journal】 <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 2022 , <i>144</i> , 15033–15037.	
【Title】 Total synthesis of mollandol A (モラノールAの全合成)	
【Affiliation & Authors】 Lanzhou University. Yuran Wang, Rong Zhao, Ming Yang.	
【Abstract】 Mollandol A は、レンゲツツジ (<i>Rhododendron molle</i>) から単離されたジテルペンであり、腸管上皮細胞株 IEC-6 において、転写因子である x-box-binding protein 1 (xbp1) の発現を誘導することが知られている。Xbp1 は、発現抑制により炎症性腸疾患 (IBD) を誘発することから、mollandol A は IBD の治療薬となることが期待されている。しかし、mollandol A は詳細な作用機序が解明されておらず、また、レンゲツツジの乾燥果実 100 kg から 7.2 mg しか得られないことが課題となっている。そこで筆者らは、mollandol A の量的供給を目的とした全合成経路の確立を検討した。 Mollandol A の逆合成解析により、mollandol A のオキサビシクロ[3.2.1]コアは分子内 vinylogous aldol 反応/oxa-Michael 付加反応、C1-C10 結合は Stille カップリング、ビシクロ [3.2.1] オクタン部位は Conia-ene 反応により構築することとした。まず、対応するシクロペンテノン誘導体 16 に対し、ヨード化、Grignard 反応、オゾン分解およびスタニル化を含む 6 工程で 12 を得た。続いて、2-オキソシクロペンタンカルボン酸メチル 20 をプロパルギル化し、InCl ₃ を触媒とした Conia-ene 環化により、ビシクロ [3.2.1]アルケノン 14 を得た。 14 のアリル位をケトンに酸化するため、酸化剤として CrO ₃ , <i>tert</i> -butyl hydroperoxide などを検討したが、生成物の 1,3-ジケトンが retro-Dieckmann 縮合によって分解することが問題となった。そこで、生成物がアリルアルコールである Kharasch-Sosnovsky 酸化を検討し、BzOO ^t Bu を用いることで所望のアリル安息香酸エステル 21 を得た。 21 に対し、TMSMeLi によるメチルケトン化、Comins' 試薬によるトリフラート化を含む 6 工程で(±)- 13 を得た。(±)- 13 とスタニル体 12 を Stille カップリングし、Dess-Martin periodinane で OH 基を酸化することで、分離可能なジアステレオマーとして 26 と 11 が得られた。 11 に対して、1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene (TBD)による vinylogous aldol 反応および pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate (PPTS)による分子内 oxa-Michael 付加反応により、オキサビシクロ [3.2.1]体 10 を得た。 10 のカルボニルを MeLi でメチル化して 27 とし、Li/NH ₃ による 1,4-還元および脱保護により、mollandol A を 20 mg (全体収率 0.84%) 得た。 このように本研究では、天然物からの供給が困難な mollandol A を、InCl ₃ を触媒とする Conia-ene 反応および分子内 vinylogous aldol 反応/oxa-Michael 付加反応を鍵反応として全合成した。本研究結果により、mollandol A の xbp1 発現誘導の作用機序解明、mollandol A 類縁体の合成による薬理学研究の促進が期待される。	