

鈴木-宮浦反応を活用した海洋天然物の全合成

東北大学大学院生命科学研究科 佐々木 誠

1. はじめに

現代有機合成化学において、遷移金属触媒を用いるクロスカップリング反応は、炭素-炭素結合形成の中心的な役割を担う重要な反応である。中でも有機ホウ素化合物を用いる鈴木-宮浦カップリング反応は、高い反応性と官能基許容性を併せ持ち、しかも反応条件が穏和であるなどの優れた特徴を有しており、複雑な構造を有する生物活性天然物の全合成に頻繁に利用されている¹⁾。

筆者らのグループでは、巨大海産ポリエーテル天然物の全合成研究の過程で、ラクトン由来のエノールトリフラートあるいはホスフェートが鈴木-宮浦カップリング反応の基質として利用できることを初めて見出した。特に、中員環ラクトン由来のエノールホスフェートは、対応するトリフラートに比べて安定性が高く、取扱いが容易であるだけでなく、高収率で目的とするクロスカップリング生成物を与えることから有用である。これまで、本反応を基盤とした汎用性の高い収束的ポリエーテル骨格構築法を開発し、ガンビエロール、ギムノシン A、ブレベナールなどの複雑な海産ポリエーテル天然物の全合成においてその有用性を実証してきた (Figure 1)²⁾。本講演では、本反応のさらなる展開と海洋天然物の全合成に関する最近の成果を紹介したい。

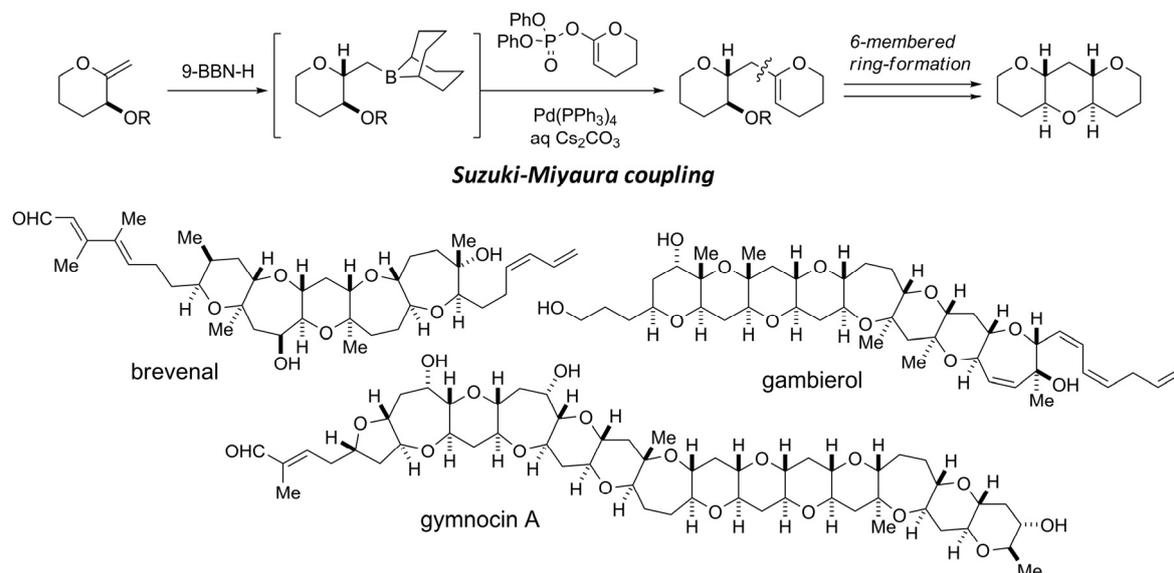
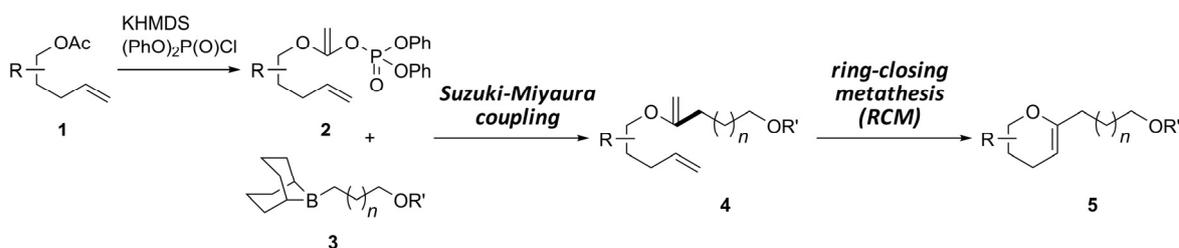


Figure 1. Synthesis of polycyclic ether natural products based on Suzuki-Miyaura coupling

2. 収束的ジヒドロピラン環構築法

前述の合成方法論のさらなる展開として、リン酸エステルを脱離基とする鈴木-宮浦カップリング反応と閉環メタセシス反応を組み合わせた収束的なジヒドロピラ

ン環構築法を開発した (Scheme 1)。酢酸エステル **1** から容易に調製できる鎖状のエノールホスフェート **2** とアルキルボラン **3** の鈴木-宮浦カップリング反応は円滑に進行し、得られたジエン **4** に対して閉環メタセシス (RCM) 反応を行うと、ジヒドロピラン誘導体 **5** が収率良く得られる。興味深いことに、エノールホスフェート **2** の分子内 Heck 反応による生成物はまったく観測されず、望みとする分子間での鈴木-宮浦カップリング反応のみが進行する。また、この反応は、後述するようにラクトン由来の環状エノールホスフェートが十分な反応性を示さない場合や、その調製が困難である場合に特に有効である。

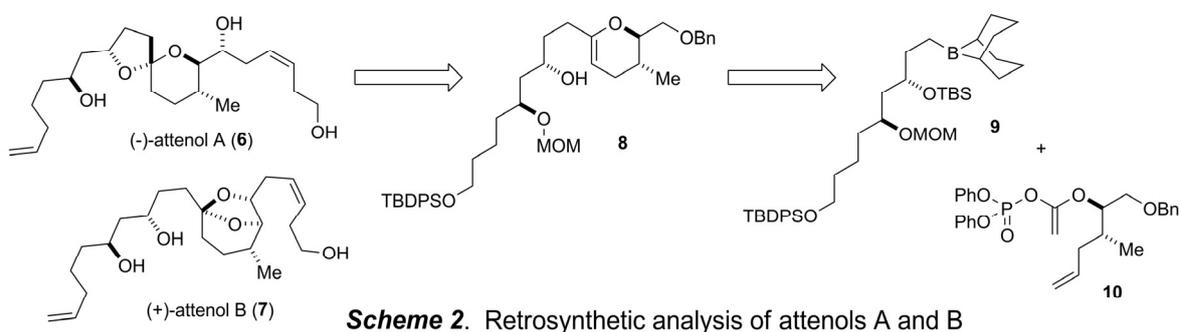


Scheme 1. Suzuki-Miyaura coupling/RCM sequence for synthesis of dihydropyran derivatives

3. アテノールの全合成³⁾

アテノール A (**6**) および B (**7**) は、上村、末永らにより中国産二枚貝 *Pinna attenuata* から単離・構造決定された海洋天然物であり、マウス P388 白血病細胞に対して中程度の細胞毒性を示す。その絶対立体配置は二次元 NMR および改良 Mosher 法を駆使して決定され⁴⁾、その後、同グループによる最初の全合成によって確認された⁵⁾。

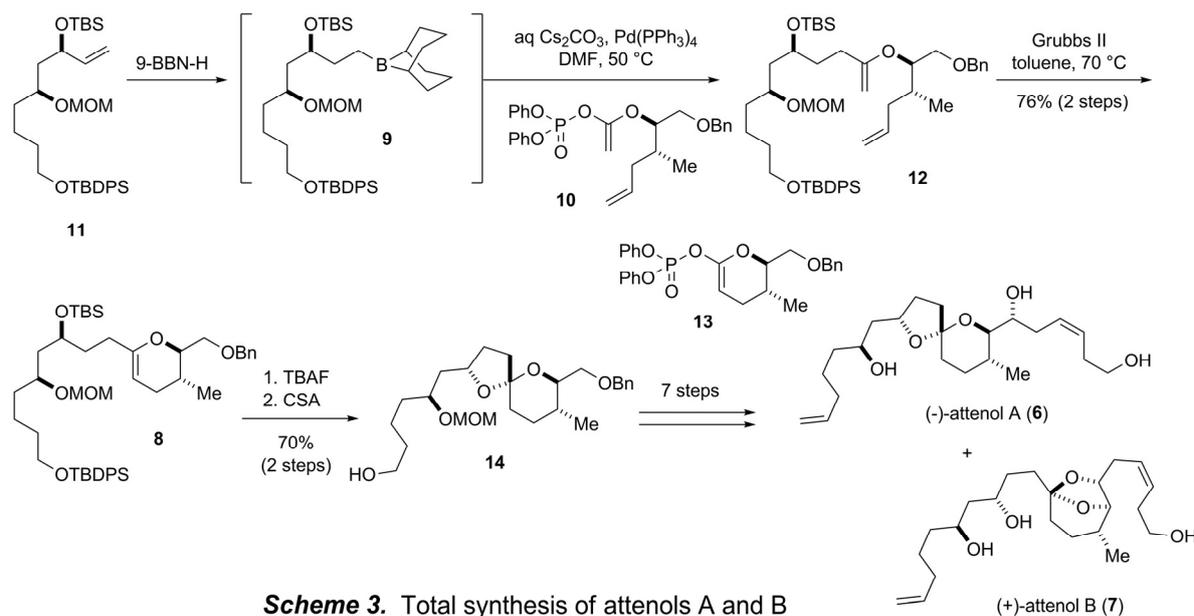
アテノール A (**6**) の合成計画を Scheme 2 に示す。右側鎖の導入は全合成の終盤で行うこととし、スピロアセタール骨格をジヒドロピラン **8** の酸触媒スピロ環化反応により合成することとした。さらに、ジヒドロピラン **8** を、前述の合成方法論によってアルキルボラン **9** と鎖状エノールホスフェート **10** から構築することを計画した。



Scheme 2. Retrosynthetic analysis of attenols A and B

オレフィン **11** を 9-BBN-H でヒドロホウ素化してアルキルボラン **9** を調製し、これに対して炭酸セシウム水溶液と $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 触媒存在下、鎖状エノールホスフェート **10** を反応させて、エノールエーテル **12** を得た (Scheme 3)。化合物 **12** に対して第二世代 Grubbs 触媒 (Grubbs II) を用いた閉環メタセシスを行うと、環化反応が速や

かに進行して望むジヒドロピラン **8** が良好な収率で得られた (**11** から 76%)。なお、化合物 **10** の分子内 Heck 反応による副生成物は観測されず、鈴木-宮浦カップリング反応のみが進行した。また、環状エノールホスフェート **13** と **9** の鈴木-宮浦カップリング反応を同様の条件で行ったが、目的とする **8** は中程度の収率でしか得られず (**11** から 53%)、今回我々が考案した方法論の有効性が明らかとなった。続いて、化合物 **8** のシリル基を除去したのち酸処理するとスピロアセタール **14** が単一の立体異性体として収率良く得られた。さらに側鎖の導入を含む 7 段階の反応を経てアテノール A (**1**) および B (**2**) の全合成を達成した³⁾。



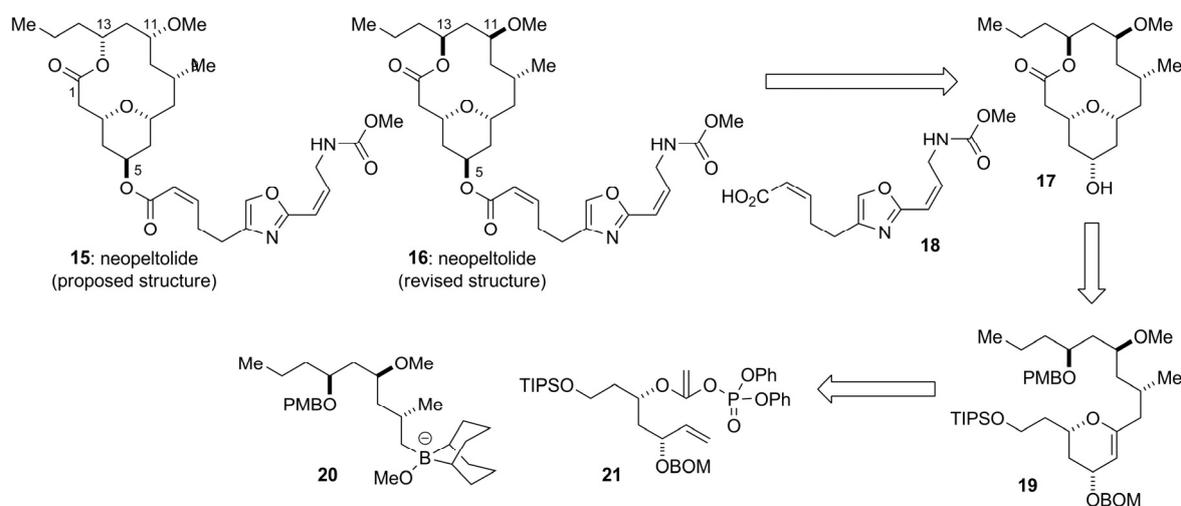
4. ネオペルトリドの全合成⁶⁾

ネオペルトリドは、2007 年にジャマイカ北西沖合の深海に棲息する Neopeltidae 科に属する海綿から単離・構造決定された海洋天然物であり、2,4,6-三置換テトラヒドロピラン環を含む 14 員環マクロリド構造に、オキサゾール環を含む特徴的な側鎖を有する⁷⁾。数種のがん細胞 (P388 マウスリンパ性白血病、A-549 ヒト肺腺がん、NCI/ADR-RES ヒト卵巣肉腫、PANC-1 ヒト膵がん、DLD-1 ヒト大腸腺がん細胞) に対して非常に強力な増殖抑制活性を示すほか、病原性真菌 *Candida albicans* に対して強力な抗真菌活性を示す。作用機構に関する予備的検討によれば、ネオペルトリドは既存の抗腫瘍性天然物とは異なり、細胞骨格系タンパク質のチューブリンやアクチンには作用しないことが示唆されている。しかし、天然からの試料供給が非常に限られるため *in vivo* 抗腫瘍活性の検討などは事実上不可能である。

ネオペルトリドの相対立体配置を含む構造は NMR の詳細な解析により決定されたが (Scheme 4, 提出構造式 **15**)⁷⁾、Panek ら⁸⁾および Scheidt ら⁹⁾がそれぞれ独立に、全合成による構造改訂と絶対立体配置の決定を報告した (改訂構造 **16**)。その後、筆者らを含めて 5 つのグループによる全合成が次々に報告された^{6,10,11)}。さらにごく最近、Kozmin らは(±)-ネオペルトリドがミトコンドリア呼吸鎖電子伝達系における

チトクローム *bc1* 複合体を標的分子とし、ミトコンドリア ATP 合成を阻害することにより強力な細胞毒性を示すことを報告している^{10d)}。

前述のジヒドロピラン環構築法を鍵反応として、多様な構造類縁体の合成を視野に入れた(+)-ネオペルトリド (**16**) の効率的かつ収束的な全合成を計画した (Scheme 4)。オキサゾール環を含む側鎖は、全合成の最終段階で光延反応により C5 位の立体反転を伴って導入し、マクロラクトン **17** は山口法により構築することとした。**17** の 2,4,6-三置換テトラヒドロピラン環は、ジヒドロピラン **19** の立体選択的な接触水素化により構築可能であり、**19** をアルキルボレート **20** と鎖状エノールホスフェート **21** の鈴木-宮浦カップリング反応と閉環メタセシス反応によって合成することを計画した。

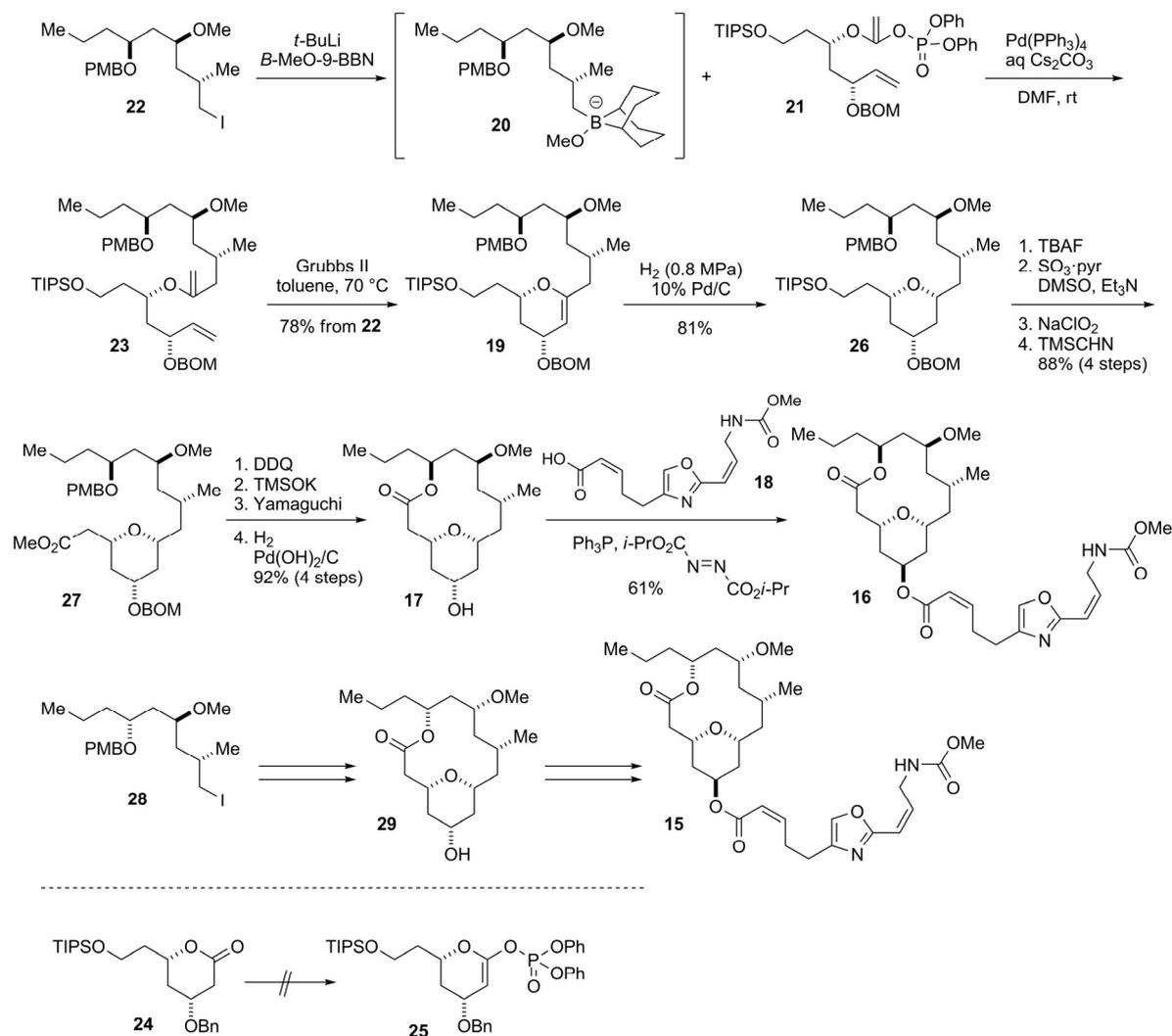


Scheme 4. Retrosynthetic analysis of (+)-neopeltolide

ヨウ素体**22**を*B*-MeO-9-BBN存在下*t*-BuLiを用いたリチオ化に付すことで、アルキルボレート**20**を調製し、エノールホスフェート**21**との鈴木-宮浦カップリング反応を行った。炭酸セシウム水溶液とPd(PPh₃)₄触媒を用いて室温で反応を行った場合に最も良い結果が得られた。ジエン**23**に対して第二世代Grubbs触媒を用いた閉環メタセシス反応を行うと、目的とするジヒドロピラン**19**が収率良く得られた (**22**から78%)。また、別途合成したラクトン**24**から環状エノールホスフェート**25**への変換を検討したが、ベンジルオキシ基のβ-脱離に由来すると考えられる分解が起こるのみであった。

こうして得られた化合物 **19** に対して高圧水素雰囲気下で接触還元を行うと、テトラヒドロピラン **26** が単一の立体異性体として得られた。さらに保護基および官能基の変換を行い、エステル **27** を経てセコ酸へと誘導し、山口法による 14 員環マクロラクトンの構築と保護基の除去を行ってラクトン **17** へと誘導した。最後に、カルボン酸 **18**¹²⁾を用いた光延反応により、C5 位ヒドロキシ基の立体反転を伴って側鎖の導入を行い、(+)-ネオペルトリド (**16**) の全合成を達成した (最長直線工程数 25 段階、総収率 8%)⁶⁾。合成した **16** の各種スペクトルデータは天然物のそれらと完全に一

致し、さらに、合成物の P388 マウス白血病細胞に対する細胞毒性も天然物と同等であった。また、同様の合成ルートにより **21** と **28** からマクロラクトン **29** を経て、提出構造 **15** の合成も併せて行った。



Scheme 5. Total synthesis of (+)-neopeltolide

4. ネオペルトリドの構造活性相関

筆者らのネオペルトリド (**16**) の全合成は、グラムスケールで調達可能な三つのフラグメント (**18**, **20**, **21**) を連結する収束的合成戦略に基づいており、各部分の構造を変えた多様な類縁体の合成が可能である点が大きな特徴である。そこで、ネオペルトリドの構造活性相関を明らかにするために、11-デメトキシ体 **30** および 9-デメチル体 **31** を設計・合成し、提出構造 **15** (11,13-ビスエピ体) および合成中間体 **17**, **29** とともに P388 マウス白血病細胞に対する細胞毒性を評価した (Figure 2)。合成化合物 **16** (IC_{50} , 1.01 nM) と比べて、**15** (IC_{50} , 10.6 nM) では約 10 倍の活性低下が見られたのに対して、C11 位メトキシ基のない **30** では約 4 分の 1 の活性を保持していた (IC_{50} , 3.95 nM)。また、C9 位メチル基のない化合物 **31** (IC_{50} , 0.83 nM) は天然

物と同程度の強い細胞毒性を示した。これに対して、オキサゾール環を含む側鎖部分を持たないマクロラクトン **17** および **29** には、100 nM の濃度で活性は認められなかった。これらの結果から、オキサゾール含有側

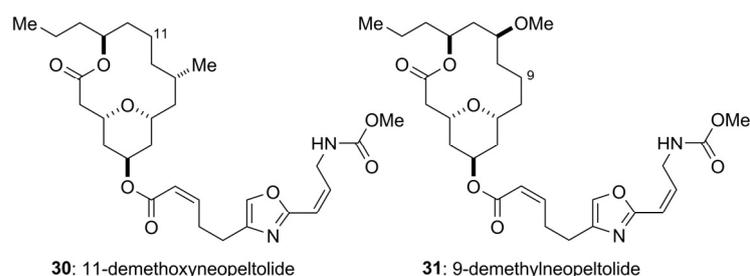


Figure 2. Designed analogues of neopeltolide

鎖構造が強力な細胞毒性発現に必須であるのに対して、マクロラクトン環上の置換基とその立体化学の修飾はある程度許容されることが明らかになった。特に、天然物と同等の活性を示す 9-デメチル体 **31** は、構造の簡略化による合成効率の向上の点で、今後の構造活性相関研究や新たな機能分子創製の重要な出発点となろう。

6. おわりに

以上のように、今回開発した鈴木-宮浦カップリング反応と閉環メタセシスを組合せたジヒドロピラン環構築法は汎用性の高い合成方法論であり、多くの生物活性天然物の全合成に適用できるものと思われる。

<参考文献>

- 1) For reviews, see: (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457. (b) Chemler, S. R.; Trauner, D.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4544. (c) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442.
- 2) (a) Sasaki, M.; Fuwa, H. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 401. (b) Sasaki, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 856. (c) Sasaki, M.; Fuwa, H. *Synlett* **2004**, 1851.
- 3) Fuwa, H.; Sasaki, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2549.
- 4) Takada, N.; Suenaga, K.; Yamada, K.; Zheng, S.-Z.; Chen, H.-S.; Uemura, D. *Chem. Lett.* **1999**, 1025.
- 5) (a) Suenaga, K.; Araki, K.; Sengoku, T.; Uemura, D. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 527. (b) Araki, K.; Suenaga, K.; Sengoku, T.; Uemura, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1983.
- 6) Fuwa, H.; Naito, S.; Goto, T.; Sasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4737.
- 7) Wright, A. E.; Botelho, J. C.; Guzmán, E.; Harmody, D.; Linley, P.; McCarthy, P. J.; Pitts, T. P.; Pomponi, S. A.; Reed, J. K. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 412.
- 8) Youngsaye, W.; Lowe, J. T.; Pohlki, F.; Ralifo, P.; Panek, J. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 9211.
- 9) Custar, D. W.; Zabawa, T. P.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 804.
- 10) (a) Vintonyak, V. V.; Maier, M. E. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1239. (b) Woo, S. K.; Kwon, M. S.; Lee, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3242. (c) Paterson I.; Miller N. A. *Chem. Commun.* **2008**, 4708. (d) Ulanovskaya, O. A.; Janjic, J.; Suzuki, M.; Sabharwal, S. S.; Schumacker, P. T.; Kron, S. J.; Kozmin, S. A. *Nat. Chem. Biol.* **2008**, *4*, 418. (e) Vintonyak V. V.; Kunze, B.; Sasse, F.; Maier, M. E. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11132.
- 11) For a review, see: Gallon, J.; Reymond, S.; Cossy, J. *C. R. Chimie* **2008**, *11*, 1463.
- 12) (a) Hornberger, K. R.; Hamblett, C. L.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12894. (b) Yang, Y.; Janjic, J.; Kozmin, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13670.