

大および中員環形成を基盤とした天然物合成

慶應義塾大学・理工学部 只野金一

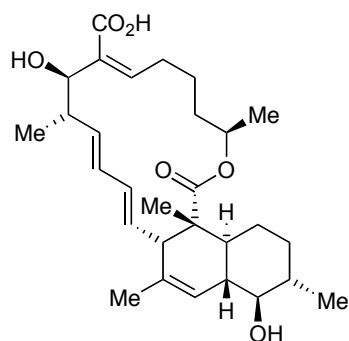
1. はじめに

有機合成化学における中心的命題である「高立体選択的な炭素-炭素結合形成法の開発」に関して、多くの優れた方法が累積されている現代においても、「大および中員環骨格の効率よい構築」は、汎用性に優れたアプローチの少ない領域である。大員環化合物の代表であるマクロリド類抗生物質の骨格を形成する 12、14、もしくは 16 員環ラクトン構造の構築に関しては、既に分子内エステル化（マクロラクトン化）、分子内 Horner-Wadworth-Emmons（以降 HWE）反応、そして最近では分子内メタセシス等を利用する優れた研究業績が蓄積されている。一方、7 から 11 員環構造の構築に関しては、これら中員環骨格を含む天然有機化合物の存在が比較的稀有であることより、その課題には未だ開拓の余地が多く残されている。

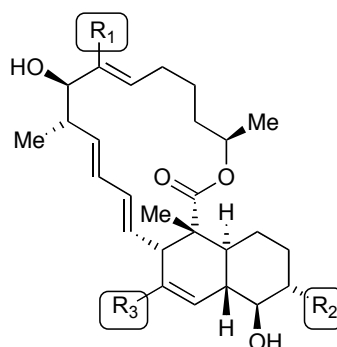
「炭素-炭素結合形成を基盤とする環状骨格構築法の開発」を、立体選択性および原子効率の視点でみた場合、ペリ環状反応は理想に近いものと認識されている。例えば Diels-Alder 反応に代表される [4+2] 型環化付加反応である。私達のグループではこれまでの 15 年間、分子内 Diels-Alder 反応 [IntraMolecular Diels-Alder (以降 IMDA) 反応] を用いる天然物合成を研究対象としている¹。本講演では、IMDA 反応と 16 員環骨格形成とを組み合わせさせたツベラクトマイシン類の全合成、および歪んだ 9 員環骨格構築を鍵としたペスタロチオプシン A の全合成について紹介する。

2. ツベラクトマイシン類の全合成

(+)-ツベラクトマイシン(tubelactomicins) A (1), B (2), D (3) および E (4) は、2000 年に単離および構造が報告された放線菌が生産する二次代謝産物であり、16 員環マクロリド構造を含む三環性骨格が構造上の特異な点である。これらの抗生物質は、薬剤耐性型抗酸菌に対し顕著な抗菌活性を示し、抗結核治療剤開発への応用が期待されている。天然型 (+)-ツベラクトマイシン A (1) に関してはその相対および絶対立体化学が報告されていたが、他のツベラクトマイシン類に関しては平面構造のみの提示であった。これら 4 種類の抗生物質の構造は、(Z)-もしくは(E)-三置換オレフィン部と(E,E)-共役ジエン部とを含む 16 員環マクロリド部分（上部）と、6 連続不斉炭素原子（そのうち 1 つは不斉四級炭素）を含む *trans*-オクタヒドロナフタレン骨格（下部）とが縮環した、自然界では稀有なものである。私達は最近 IMDA 反応による立体選択的な *trans*-オクタヒドロナフタレン部の構築を鍵として、(+)-ツベラクトマイシン A (1) の初の全合成を達成した^{2,3,4}。



(+)-ツベラクトマイシン A (1)



全合成を通じて立体構造が確立された

(+)-ツベラクトマイシン B (2): R₁=Me; R₂=Me; R₃=Me

(+)-ツベラクトマイシン D (3): R₁=CO₂H; R₂=Me; R₃=CH₂OH

(+)-ツベラクトマイシン E (4): R₁=CO₂H; R₂=CH₂OH; R₃=Me

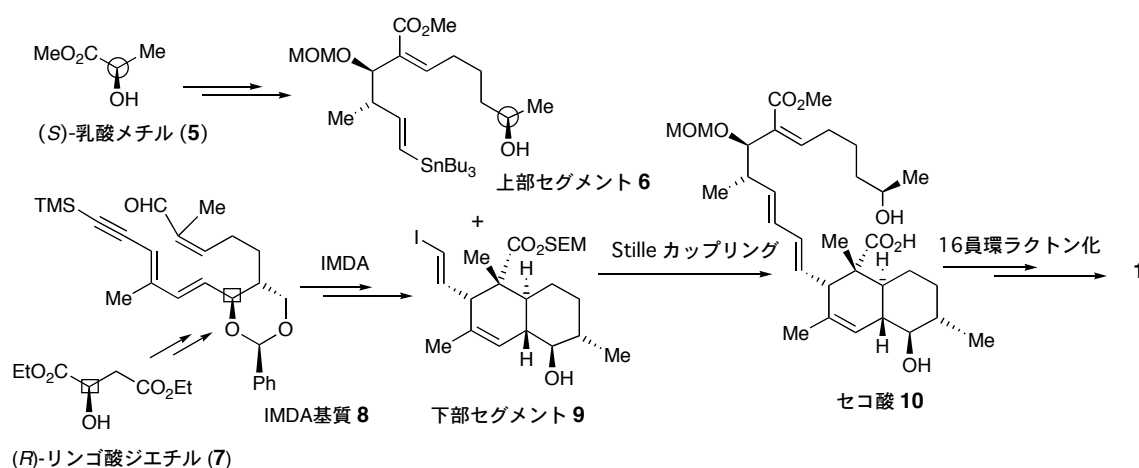
微生物化学研究センター

J. Antibiot. **2000**, *53*, 1096 and 1102.

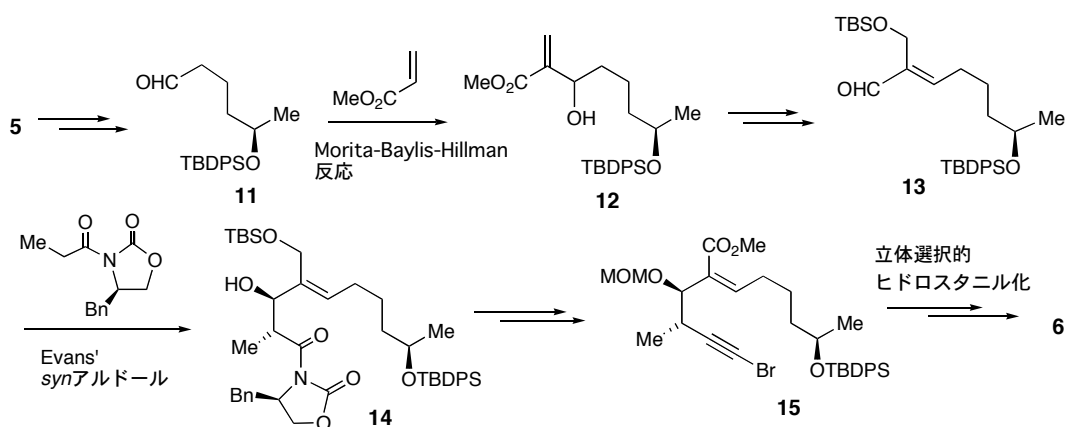
Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 2001055386

さらには **1** の全合成で採用した合成ルートを部分修飾し、他の 3 種類のツベラクトマイシン類 (**2-4**) の全合成も達成し、不明であったそれらの相対および絶対立体化学を確立した⁵。一方、24 員環構造を予め構築した基質を用いた渡環 Diels-Alder (以降 TADA) 反応も検討し、その結果 **1** と **4** の形式合成も達成した⁶。

IMDA 反応を組込んだ (+)-ツベラクトマイシン A (**1**) の全合成の概略を示す。(S)-乳酸メチル (**5**) より誘導された上部セグメント **6** と、(R)-リンゴ酸ジエチル (**7**) より誘導されたトリエンイン型化合物 **8** を基質とした IMDA 反応を経て誘導された下部セグメント **9** との Stille カップリング反応、得られたカップリング成績体より誘導されたセコ酸 **10** の 16 員環ラクトン化、脱保護にて **1** を全合成するというスキームである。

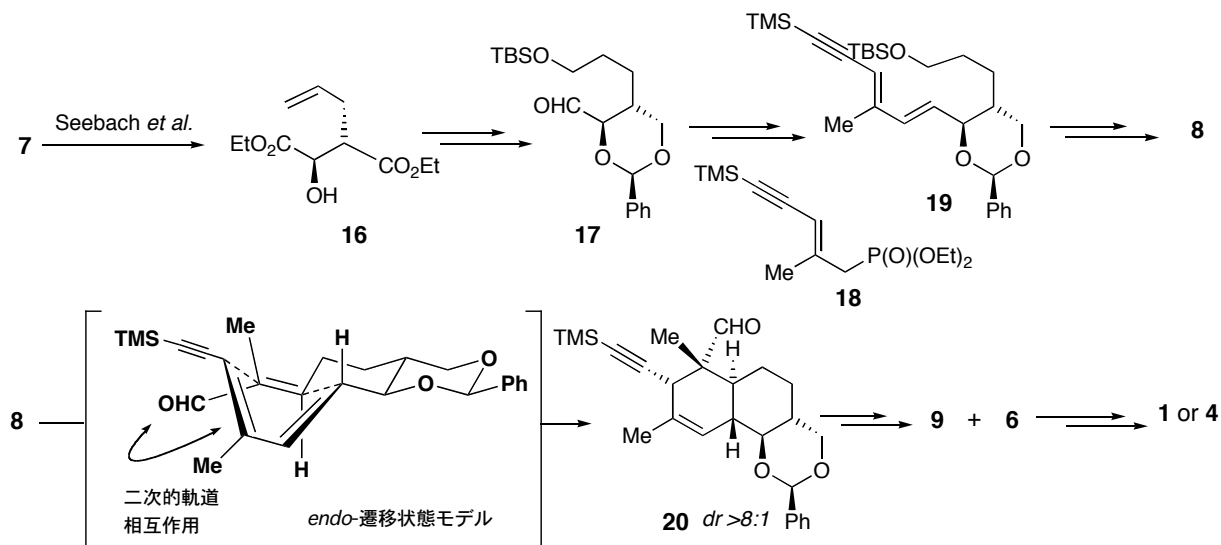


詳細には、まず上部セグメント **6** を合成した。キラルプール **5** より出発し、中間体 **11** を用いた Morita-Baylis-Hillman 反応、その成績体 **12** への立体選択的 S_N2' 反応等を鍵として **13** へ誘導することにより、三置換オレフィン部の高立体選択的な構築が達成された。ついで Evans キラル補助基を用いた *syn* 選択的なアルドール反応にて、2 連続キラル中心を導入し **14** を得た。その後 Corey-Fuchs ジブロモオレフィン化等を経て誘導された **15** のアルキン部への位置および立体選択的なヒドロスタニル化を足がかりに、**6** を合成した。

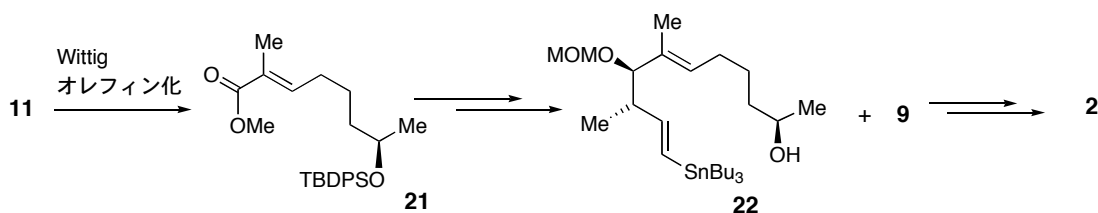


下部セグメント **9** の合成は次のように行なった。キラルプール **7** を Seebach らの方法に倣いアリル化し **16** とした後、官能基変換にてアルデヒド **17** を得た。**17** と別途合成したアリルホスホナート **18** との HWE 反応にて **19** とし、さらなる変換にて IMDA 反応基質 **8** を得た。**8** は加熱条件下、環化体 **20** を高収率にて与えた。この *endo/exo* および π 面選択性に優れた IMDA 反応に関して、想定される遷移状態を図示した。*endo* 環化体 **20** より誘導された側鎖にヨードビニル部を有する下部セグメント **9** と、上部セグメント **6** とを Stille カップリングにて高収率にて連結後、セコ酸 **10** へと変換し、ついで向山法にて 16 員環ラクトン化を高収率に達成し、最後に脱保護し、(+)-ツベ

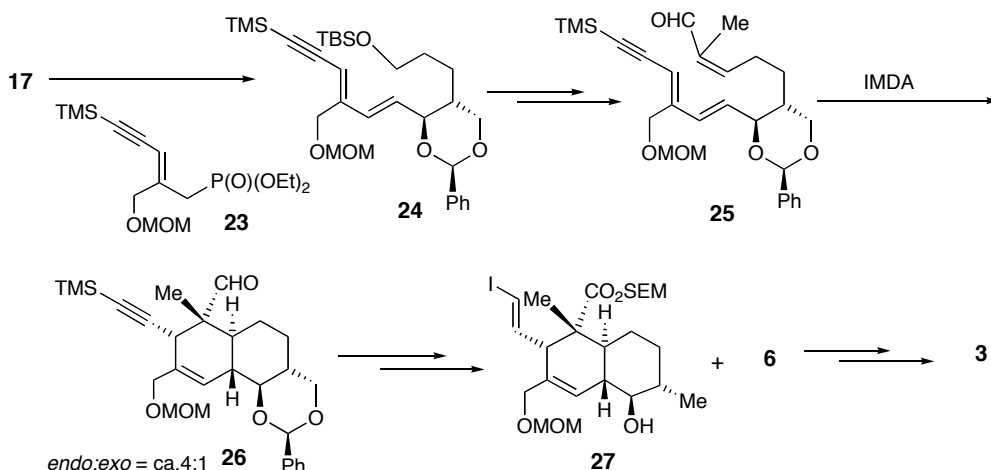
ラクトマイシン A (1) の全合成を達成した^{2,3}。また IMDA 環化体 20 より別途誘導された類似のヨードビニル体と 6 との Stille カップリング、向山マクロラクトン化、脱保護を経て (+)-ツベラクトマイシン E (4) の全合成を達成し、不明であった相対および絶対化学を明らかにした⁵。



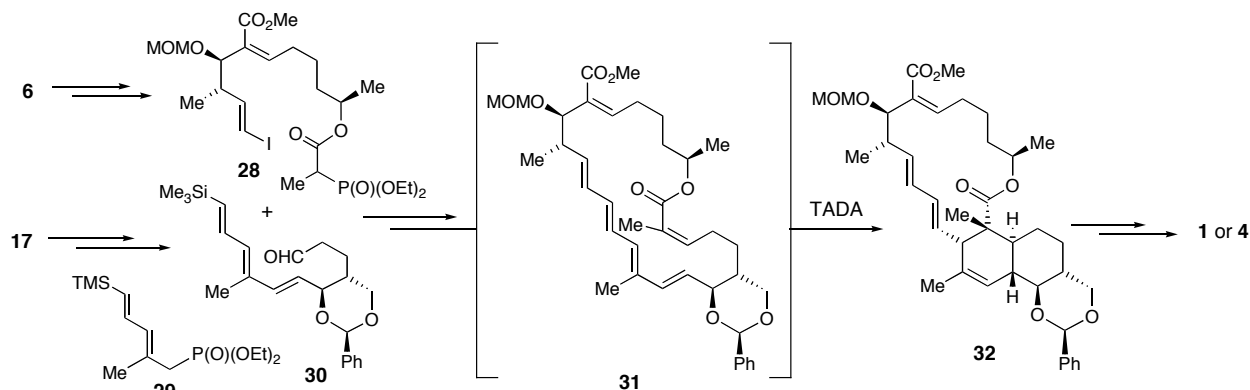
次に (+)-ツベラクトマイシン B (2) の全合成を概説する。前述のアルデヒド 11 への Wittig オレフィン化にて (*E*)- α, β -不飽和エステル部を構築し、得られた生成物 21 より前述と同様の手法にて官能基変換し、2 の全合成のための上部セグメントとなる 22 を合成した。この 22 と (+)-ツベラクトマイシン A 合成時の下部セグメント 9 との連結は、Stille カップリング 引き続くマクロラクトン化にて収率良く進行し、脱保護を経て 2 の全合成を達成し、不明であった立体化学を確立した⁵。



残された (+)-ツベラクトマイシン D (3) の全合成を概説する。前述のアルデヒド 17 と、別途合成した β 位に保護されたヒドロキシメチル基を有するアリルホスホナート 23 との HWE 反応にて 24 を得た。さらなる官能基変換を経て IMDA 基質 25 へと誘導した。25 の熱的反応においても、 π 面選択性は完全に制御され、約 4:1 の *endo/exo* 選択比にて環化成績体を与えた。主生成物である *endo* 環化体 26 を 3 の下部セグメント等価体 27 へ変換後、上部セグメント 6 との連結を Stille カップリング、向山ラクトン化にて実施し、3 の全合成が達成され、不明であった立体化学も確立できた⁵。

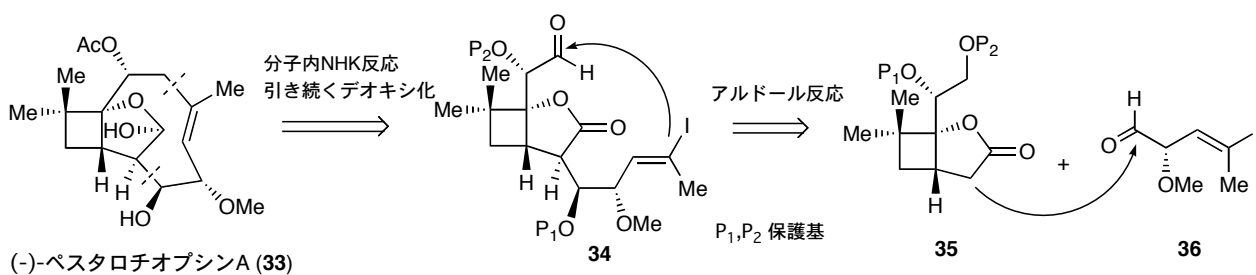


最後に、24員環マクロラクトン型基質を用いた TADA 反応による、ツベラクトマイシン類の三環性骨格の構築を検討した。アルデヒド **17** と γ 位にビニルシラン構造を含むアリルホスホナート **29** との HWE 反応にて得られる **30** と、上部セグメント **6** より誘導された α -フォスホノエステル **28** との HWE 反応にて、 α, β -不飽和エステル部を構築したのち、分子内檜山カップリング反応にて 24員環マクロラクトン型基質 **31** へと誘導したところ、生成した **31** は速やかな TADA 反応を起こし、収率(20%)および立体選択性 (*endo/exo* 比=1:1) は満足ゆくものではないが、三環性化合物 **32** が一工程にて得られた。このマクロ環化反応は、閉環メタセシスにて進行することも判明している。得られた **32** は **1** および **4** へと誘導され、これら抗生物質の形式合成が達成された⁶。



3. (-)-ペスタロチオプシン A の全合成

(+)-ペスタロチオプシン A (pestalotiopsin A) は、*Taxus brevifolia* (セイヨウイチイ) に寄生する菌が生産する二次代謝産物として 1996 年に単離、構造決定された新規な三環性骨格を有するカリオフィレン型セスキテルペノイドである。あわせて免疫抑制作用および細胞毒性を有することが報告されている。相対立体化学は各種スペクトル解析および X 線結晶構造解析により決定されたが、絶対立体化学は未決定であった。構造上の特徴は、*gem*-ジメチル置換シクロブタン環に (*E*) 配置の三置換オレフィンを含む 9 員環、および γ -ラクトールの各々が縮環した高度に酸素官能基化された三環性骨格にある。当初よりこのセスキテルペノイドの全合成においては、歪んだ 9 員環部の構築が難題と予想された。検討の結果、9 員環部の構築は、1) ビシクロ[3.2.0]構造をもつ化合物 **35** と (*E*)-ヨードビニル構造を備えたアルデヒド **36** とのアルドール反応、2) アルドール生成物より誘導される **34** を基質とした分子内野崎-檜山-岸 (NHK) 反応、3) この環化反応にて生じた水酸基のデオキシ化、のアプローチにて達成された。さらなる官能基変換を経て最終的に (-)-ペスタロチオプシン A (**33**) の初の全合成を達成し、不明であった天然型 (+)-ペスタロチオプシン A の絶対立体化学を決定した⁷。

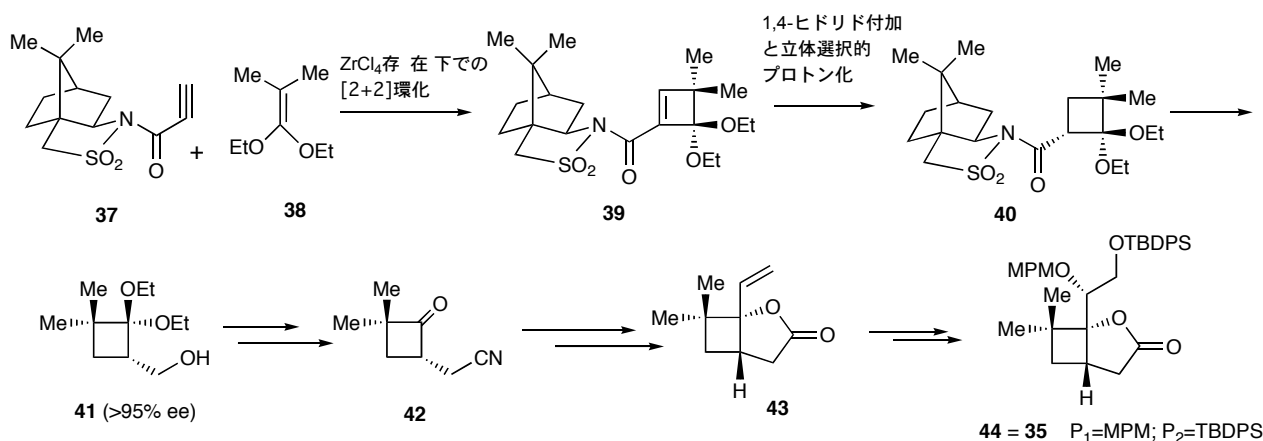


(-)-ペスタロチオプシン A (**33**)

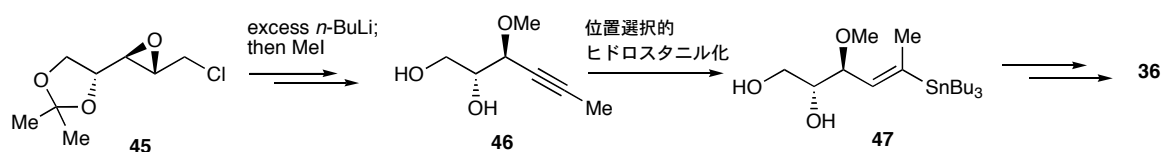
(+)-ペスタロチオプシン A: 菅原二三男ら *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2122.

全合成研究をエナンチオ選択的に進めることを意図し、光学的に純粋なシクロブタン部の効率良い不斉合成法の開発より開始した。すなわち、Oppolzer らにより開発された (1*S*)-カンファスルホンアミドをキラル補助基として有するプロピオール酸アミド **37** と、ジメチルケテンジエチルアセタ

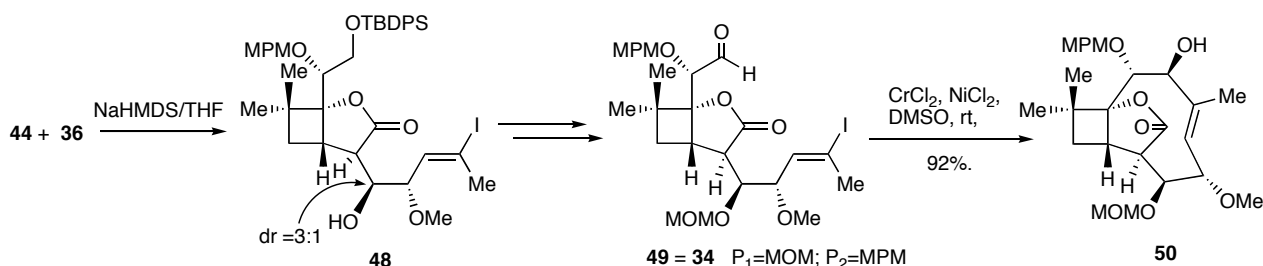
ール(38)との[2+2]環化付加反応を経る、酸素官能基化されたシクロブタン環の構築である。この環化反応は $ZrCl_4$ の存在下で促進され、付加体 39 を位置選択的に与えた。シクロブテンカルボン酸アミド 39 へヒドリドを 1,4-付加させた後、生じたエノラートをプロトンにて補足すると、高い π 面選択性にて 40 を与えた。還元的にキラル補助基を除去して得られた 41 は 95%以上の光学純度 (*ee*) を有し、独立した経路による合成研究を通して (*S*) 配置であることも決定された⁸。41 を官能基変換して 42 とした後、42 のカルボニル基へのビニル Grignard 試剤の求核付加にて 2 炭素伸長した。この反応は専ら *Si* 面より起こり、得られたビニル付加体を変換して 43 を得た。続くビニル基へのジヒドロキシル化は、所望の立体化学をもつジオール体を立体選択的に与えなかったが、酸化-還元 of 2 工程にてこの欠点を補完した。こうして、アルドール反応基質である二環性 γ -ラクトイン 44 ($=35$, P_1 =MPM; P_2 =TBDPS) を効率良く得るルートを開発した。



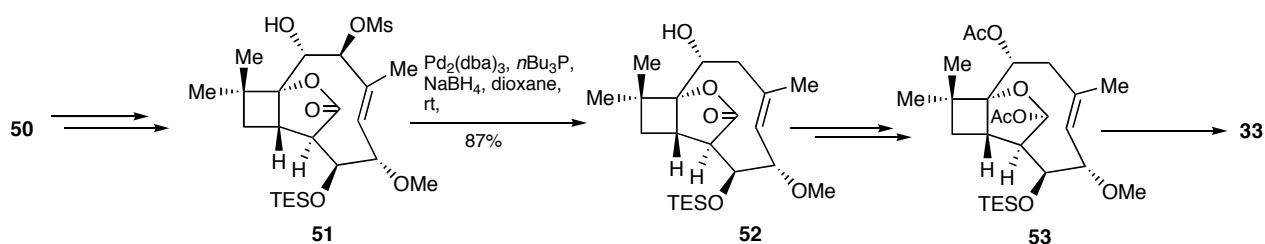
9 員環部に相当する側鎖アルデヒド 36 の合成は、既知のエポキシクロリド 45 より行なった。大過剰の *n*-BuLi にて 45 を処理し、エポキシ開環の結果生じた中間体アセチリドアルコールに *C*, *O*-ジメチル化を施した後保護基を除去し 46 とした。46 のアルキン部への位置および立体選択的なヒドロスタニル化にて 47 を得、さらなる数工程にて 36 を合成した。



二環性 γ -ラクトン 44 と側鎖アルデヒド 36 のアルドール反応は、およそ 3:1 のジアステレオ選択比にて所望の付加体 48 を主生成物として与えた。48 は数工程にて分子内 NHK 反応基質 49 へと変換された。検討の結果、記載した条件 (8 eq. of $CrCl_2$ / 0.05 eq. of $NiCl_2$ / DMSO/ r. t.) にて、基質 49 の分子内環化反応は円滑かつ高収率にて進行し、課題であった歪んだ 9 員環骨格が形成され、さらには付加体 50 がジアステレオ選択的に生成した。



分子内 NHK 反応にて生じた **50** に存在する水酸基の除去も、難題であった。最終的には、以下のアプローチにてこの問題を解決した。まず **50** にメシル化、保護基の操作を施しアリルメシレート **51** とし、*n*-Bu₃P をリガンドとして用いたパラジウム触媒下 NaBH₄ を用いて、この **51** より生成した π -アリルパラジウム錯体へヒドリドを求核攻撃させ、デオキシ体 **52** を得る方法である。この反応条件でのみ、三置換オレフィン部の *E, Z* 異性化もしくはオレフィン部の転位が防げた。またこの反応においては、メシルオキシ基の隣接部位が遊離の水酸基であることが必須であった。こうしてペスタロチオプシン A の全ての骨格炭素原子を、正しい立体化学で導入することに成功した。最後に、**52** より γ -ラクトン部の立体選択的還元、アセチル化にて **53** とし、温和な酸加水分解にて部分脱保護を行ない、光学活性なペスタロチオプシン A の全合成が達成された。この結果、天然体との旋光性の比較より、合成された **33** は非天然型(-)-エナンチオマーであることが判明した⁷。



謝辞：今回紹介した全合成研究は、多くの学生諸君の熱意と努力の成果です。彼らの貢献に深甚の謝意を表します。ツベラクトマイシン類のサンプルと各種スペクトルコピーは、五十嵐雅之博士（微生物化学研究会）にご提供頂きました。ペスタロチオプシン A のサンプルと各種スペクトルコピーは、菅原二三男博士（東京理科大薬学部）にご提供頂きました。記してお礼を申し上げます。

参考文献

1. Takao, K.; Munakata, R.; Tadano, K. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4779-4807.
2. Motozaki, T.; Sawamura, K.; Suzuki, A.; Yoshida, K.; Ueki, T.; Ohara, A.; Munakata, R.; Takao, K.; Tadano, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2261-2264.
3. Motozaki, T.; Sawamura, K.; Suzuki, A.; Yoshida, K.; Ueki, T.; Ohara, A.; Munkata, R.; Takao, K.; Tadano, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2265-2267.
4. Total synthesis of (+)-tubelctomicin A by Tatsuta and co-workers, see: Hosokawa, S.; Seki, S.; Fukuda, H.; Tatsuta, K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2439-2442.
5. Sawamura K.; Yoshida, K.; Suzuki, A.; Motozaki, T.; Kozawa, I.; Hayamizu, T.; Munakata, R.; Takao, K.; Tadano, K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6143-6148.
6. Anzo, T.; Suzuki, A.; Sawamua, K.; Motozaki, T.; Hatta, M.; Takao, K.; Tadano, K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8442-8448.
7. Takao, K.; Hayakawa, N.; Yamada, R.; Yamaguchi, T.; Morita, U.; Kawasaki, S.; Tadano, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* in press.
8. Takao, K.; Saegusa, H.; Tsujita, T.; Washizawa, T.; Tadano, K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5815-5818.