

## 6. 多段階ワンポット反応を活用した天然物の効率的合成

澤田 大介

Key words: 有機合成化学, セコステロイド,  
タキステロール, 核内受容体

\*帝京大学 薬学部 薬化学研究室

### 緒言

昨今の有機合成化学の進歩は目覚ましく、多彩な反応が開発され、多くの化合物が化学合成可能となっている。しかしながら、個々の反応や合成法を目的物の収率ばかりでなく、副生成物量を鑑みた効率、環境調和という観点から見ると、必ずしも優れたものばかりではなく、むしろ改善すべき点も多く見られる。この問題を解決するべく、これまでの有機合成化学における反応効率向上への取り組みは、アトムエコノミー：無駄な原子を使わない副生成物を減らす考え方、ステップエコノミー：できるだけ短工程で合成を行う試み、などが挙げられ、最近ではポットエコノミー、すなわち多段階をワンポットで行う試みがなされている。この多段階ワンポット反応は通常一段階ごとに行ってきた単離精製のプロセスを省略することができ、更にアトムエコノミーとステップエコノミーを取り入れ利用する事ができる非常に有効な手法と言える。また、化合物を単離すること無く反応を複数工程行えるため、安定性の低さ故に単離困難であった化合物経路で合成を進めることが可能となり、それによって新たな合成ルート開拓につながると考えられる。一方、我々はこれまでにビタミン D 誘導体の合成研究を行っており、その一環として 14-*epi*-19-nortachysterol の合成を達成し、その核内受容体との結合様式を X 線結晶構造解析により、5,6- and 7,8-*s-trans* 配置であることを明らかにした<sup>1)</sup>。今回、更なる核内受容体とリガンドの相互作用を探るべく、上記の結合様式を固定したジエン構造を持つ 7,8-*cis*-ビタミン D 誘導体を目的化合物とし、これまでの合成法を多段階反応を用いてより効率的なものとするべく検討を行った。また、得られた 7,8-*cis* ビタミン D 誘導体はその物性において興味深い知見が得られたので報告する。

### 方法、結果および考察

近年、筆者らはプレビタミン D の生理活性を探るべく、その 14 位をエピ化することによってビタミン D との熱的平衡をプレビタミン D 側に偏らせてその骨格を安定化し、更に 19 位のメチル基を除去することによって平衡が存在しない化合物として、プレビタミン D 骨格に固定した化合物 (14-*epi*-19-norprevitamin D) を合成した<sup>2)</sup>。この化学的な安定性を精査すると、弱酸性水溶液中で 7,8-*cis* 二重結合の異性化した化合物が認められた。これはすなわち、14-*epi*-19-nortachysterol が単離できたことになる。Tachysterol はビタミン D 前駆体であるプレビタミン D から光による異性化によって得られる天然物であるが、その安定性の低さ故にこれまで注目を集めること無く、生物活性や化学合成についての報告は極めて少なかった。筆者らはこの 14-*epi*-19-nortachysterol に興味を持ち、その化学合成を行い、核内のビタミン D 受容体 (VDR: vitamin D receptor) との結合様式の解明を X 線結晶構造解析により行った。その結果、5,6- and 7,8-*s-trans* 配置であることが明らかとなった<sup>1)</sup>。ここで筆者らは、Tachysterol の動的なトリエン構造がこの独特な結合様式を取る理由であると考え、このトリエンの立体配置を固定化した化合物、すなわち 7,8-*cis* ビタミン D 骨格を合成し、その生物活性を比較検討することにより VDR 中での立体構造について有用な知見が得られると考えた。また、19 位の exomethylene の与える影響を明らかにするため、19 位炭素の有無についてもそれぞれ合成し、比較することとした (Fig. 1)。

\*現所属：岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 精密有機合成化学分野

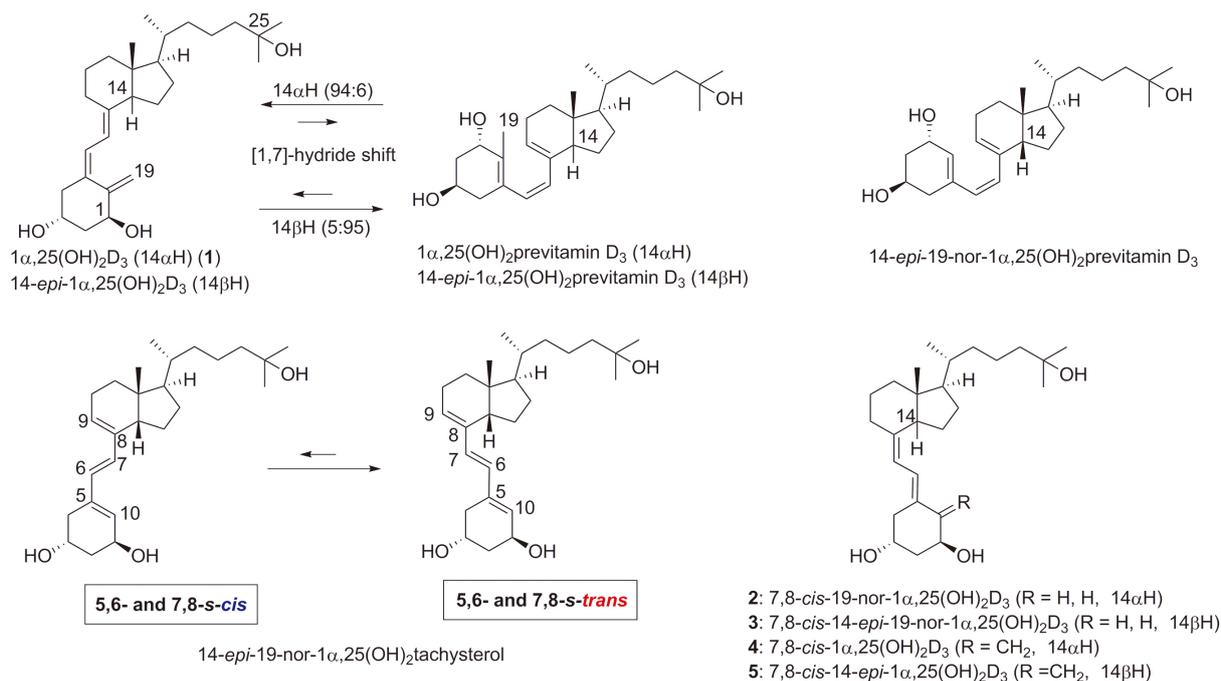


Fig. 1. The structures of vitamin D<sub>3</sub> and its derivatives.

これまでのビタミン D 誘導体合成の知見を基に、二通りの逆合成を考案した。A 環部と CD 環部を a で切断する Roche 法を用いて、その二重結合の立体化学の制御を試みるもの、及び、b で切断し Horner-Emmons 反応によって先に 7,8-*cis* 配置を構築した後に Julia olefination によってカップリングするもの、である (Fig. 2)。

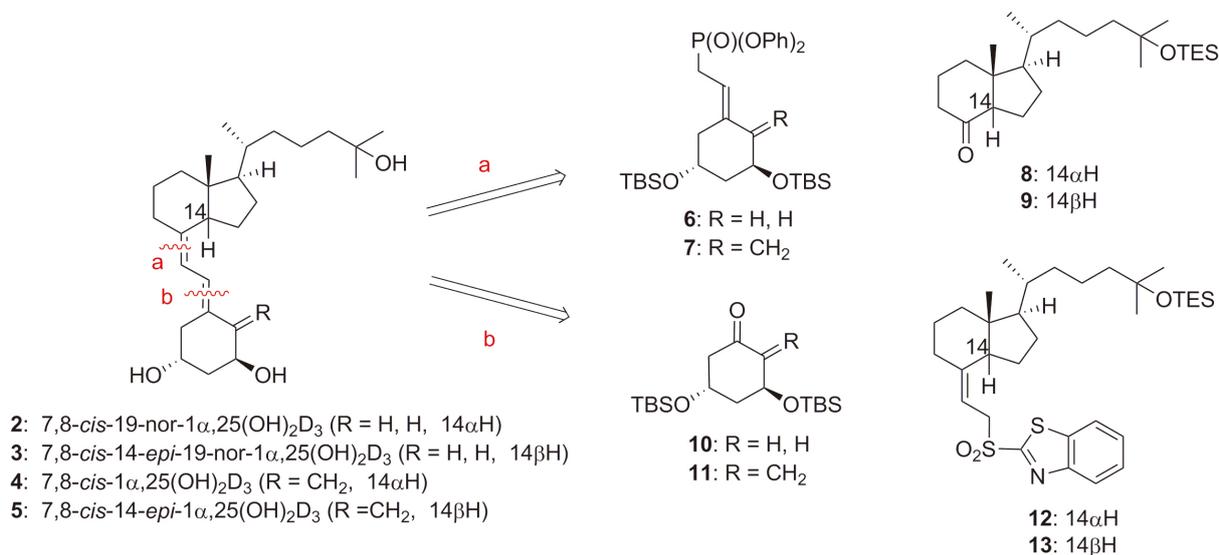


Fig. 2. Retrosynthetic analysis of 7,8-*cis*-vitamin D<sub>3</sub> derivatives.

目的化合物を a で切断した合成ルートについて、以下のように検討を行った。既知のアリルアルコール **14** を原料として<sup>3)</sup>、水酸基の塩素化の後、塩基存在下で  $\text{HP}(\text{O})(\text{OPh})_2$  を slow addition することにより 19 位炭素を持たないホスホネート **6** へと変換した。19 位炭素を持つものについては、既知のプロパルギルアルコール **16** から<sup>4)</sup>、パラジウムを用

いた立体選択的閉環反応によって三工程で目的の立体化学を有するジエン構造を持つ **17** へと導き、上記と同様の手法でホスホネート **7** へと変換した。

上で合成したホスホネート **6**, **16** と、CD 環部としてビタミン D<sub>3</sub> の分解から得られる既知のケトン **8**, **9** とのカップリング反応を試みた。14 位が  $\alpha$  配置であるケトン **8** と **6** を用いると、HMPA (hexamethylphosphoramide) 存在下で *cis* (**2**)/*trans* (**18**) = 4/5, 収率 46%, 変換収率 53% でカップリング体が得られた。7 とケトン **8** を用いると、HMPA 非存在下で *cis* (**4**)/*trans* (**20**) = 1/2, 収率 37%, 変換収率 40% でカップリング体が得られた。14 位が  $\beta$  配置であるケトン **9** と **6** を用いると、*trans* 体 **19** のみが収率 75% で得られ、7 とケトン **9** を用いると、*cis* (**5**)/*trans* (**21**) = 1/15, 収率 36% でカップリング体が得られた (Fig. 3)。

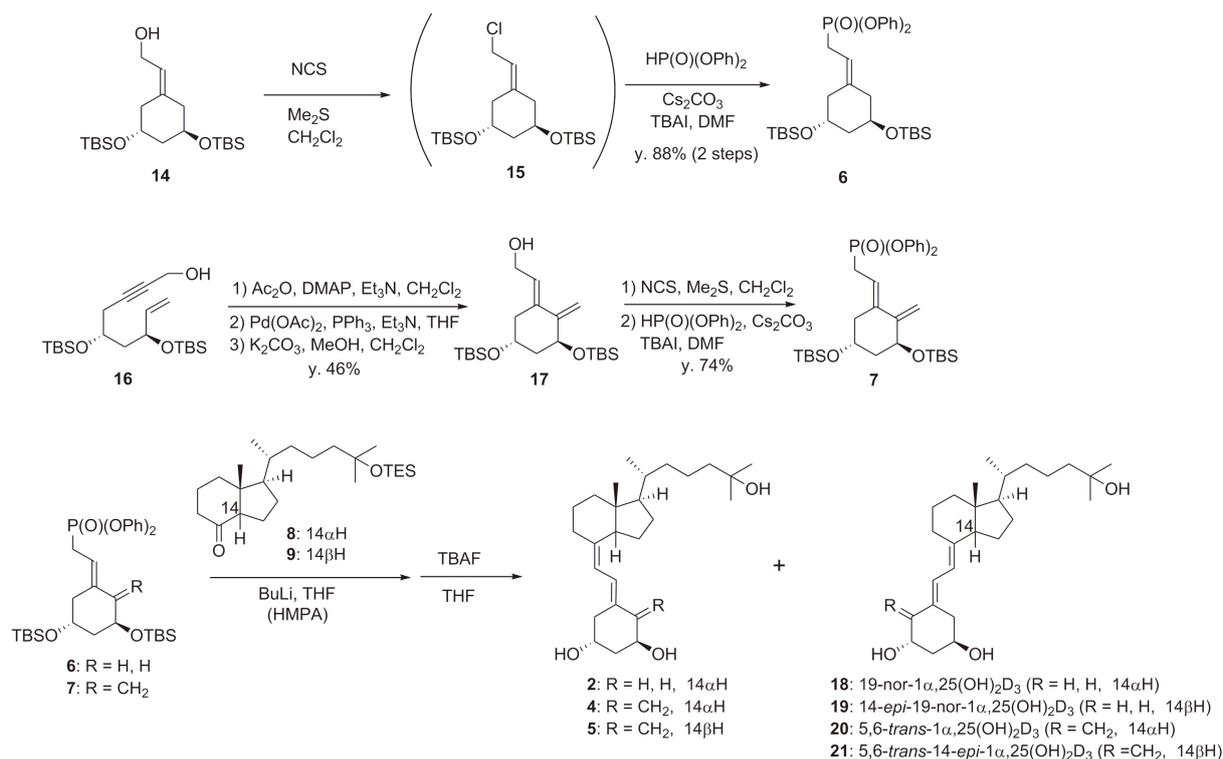


Fig. 3. Synthetic plan a.

続いて目的化合物を **b** で切断した合成ルートを検討した。既知化合物の **22**<sup>9)</sup> から安藤の手法を用いて不飽和エステルへと変換したところ<sup>6)</sup>, 14 位のエピ化を伴い **22**, **23**, **24** が 4 : 5 : 1 の比で得られた。これらを混合物のままエステルの還元の後、光延反応によってベンゾチアゾール部を導入し、酸化によって Julia olefination 前駆体へと導いた。続いて、保護基の変換を行い、カラムクロマトグラフィーにて混合物を分離し、目的の *cis* 配置をもつ化合物 **13** を得た。別途、シキミ酸より既知の手法に従い合成した A 環部 **10**, **11** と **13** とのカップリング反応を行ったところ、19 位炭素を持たない場合は収率 54% で目的物を与えたものの、19 位炭素を有するものは目的とするカップリング体を与えなかった (Fig. 4)。

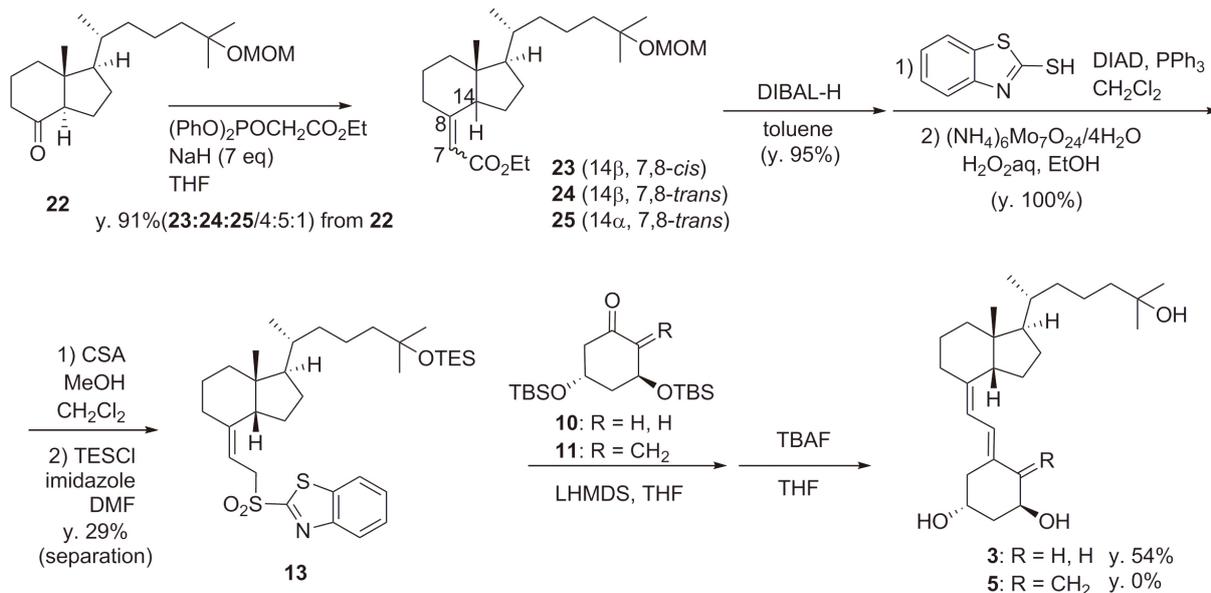


Fig. 4. Synthetic plan b.

以上より a または b で切断した合成ルートによって得られたカップリング体は TBAF (tetrabutylammonium fluoride) によってすべての保護基を除去され、四種の目的物 **2**, **3**, **4**, **5** の合成を達成することが出来た。また、副生成物として 7,8-*trans* 配置を持つ化合物 **18**, **19**, **20**, **21** を得た。現在、上記合成ルートを更に多段階ワンポット反応に展開するべく検討を行っている。得られた上記の化合物について、その物性、及び安定性を精査したところ、興味深いことに、19 位炭素を有する **4**, **5**, **20**, **21** は 14 位、及び 7,8 位の立体化学に関わらず 1,7-hydrogen shift に由来する異性化によって、比較的速やかにビタミン D 骨格に変換されることが NMR により観測された (Fig. 5)。これはビタミン D 骨格、セコステロイド骨格のトリエン構造を有する化合物の安定性に有用な知見を与えるものと考えている。

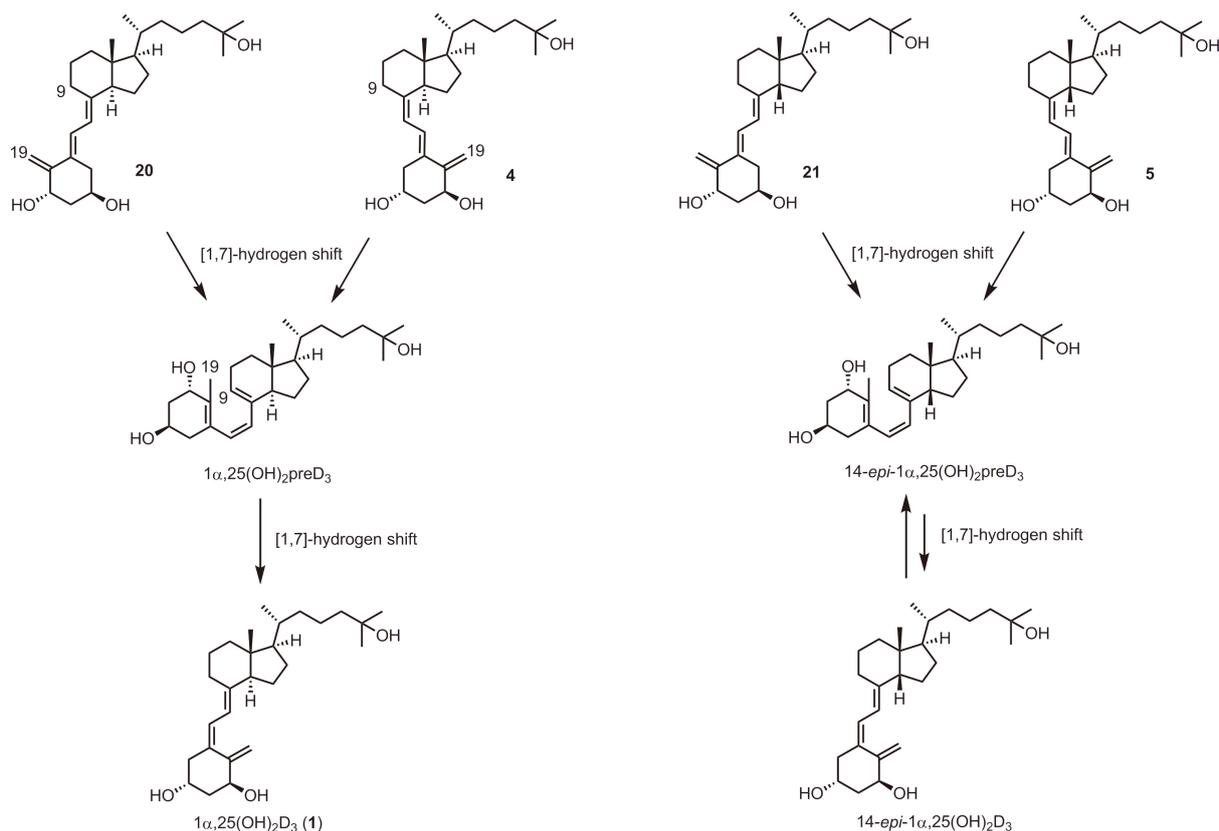


Fig. 5. Isomerization of 7,8-*cis*-vitamin D<sub>3</sub> derivatives with 19-methylene group.

### 共同研究者

本研究の共同研究者は、帝京大学薬学部薬化学教室の橘高敦史教授である。最後に、本研究をご支援頂きました上原記念生命科学財団に心より感謝申し上げます。

### 文献

- 1) Sawada, D., Tsukuda, Y., Saito, H., Kakuda, S., Takimoto-Kamimura, M., Ochiai, E., Takenouchi, K. & Kittaka, A. : Development of 14-*epi*-19-nortachysterol and its unprecedented binding configuration for the human vitamin D receptor. *J. Am. Chem. Soc.*, **133** : 7215-7221, 2011.
- 2) Sawada, D., Katayama, T., Tsukuda, Y., Saito, N., Saito, H., Takagi, K., Ochiai, E., Ishizuka, S., Takenouchi, K. & Kittaka, A. : Synthesis of 2 $\alpha$ - and 2 $\beta$ -substituted-14-*epi*-previtamin D<sub>3</sub> and their genomic activity. *Tetrahedron*, **66** : 5407-5423, 2010.
- 3) Perlman, K. L., Swenson, R. E., Paaren, H. E., Schnoes, H. K. & DeLuca, H. F. : Novel synthesis of 19-nor-vitamin D compounds. *Tetrahedron Lett.*, **32** : 7663-7666, 1991.
- 4) Hatakeyama, S., Irie, H., Shintani, T., Noguchi, Y., Yamada, H. & Nishizawa, M. : An efficient route to a key A-ring synthon for 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and its analogs. *Tetrahedron*, **50** : 13369-13376, 1994.
- 5) Torneiro, M., Fall, Y., Castedo, L. & Mouriño, A. : An efficient route to 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> functionalized at C-11. *Tetrahedron Lett.*, **33** : 105-108, 1992.
- 6) Ando, K., Oishi, T., Hirama, M., Ohno, H. & Ibuka, T. : *Z*-Selective Horner-Wadsworth-Emmons reaction of ethyl (diarylphosphono)acetates using sodium iodide and DBU. *J. Org. Chem.*, **65** : 4745-4749, 2000.