

16. 有機触媒を用いた強力な生物活性天然物の全合成

林 雄二郎

東北大学 大学院理学研究科 化学専攻

Key words : 生物活性天然物, 全合成, 有機触媒, 不斉触媒反応

緒言

複数の不斉炭素を有し、合成が困難な化合物が医薬品候補化合物に取り上げられるようになり、医薬品合成における有機合成化学の役割は年々増大している。天然物が強力な生物活性を有する場合、天然物あるいはその誘導体が新規な医薬品として開発される可能性があり、生物活性天然有機化合物の全合成研究は現在でも重要な研究テーマである。

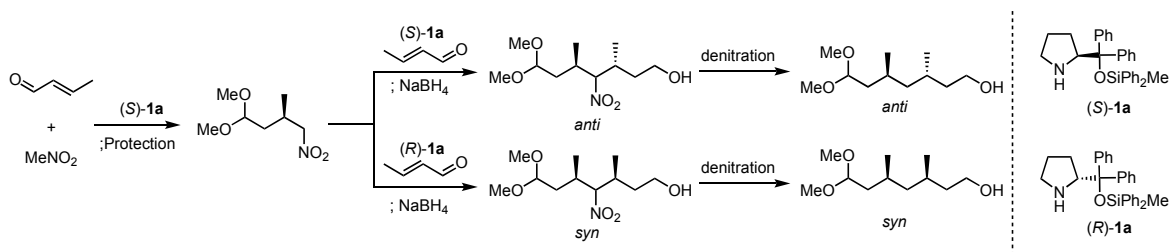
一方、有機触媒は2000年から急速に進展した、低分子有機化合物を反応の活性化剤として用いる触媒のことである。水・酸素の厳密な除去が必要なく、最終生成物に金属の混入の恐れがないという特徴を有する。現在では有機金属触媒、酵素触媒に並ぶ第3の触媒としての地位を確立している。我々は有機触媒の研究において diphenylprolinol silyl ether という触媒の開発に成功し、実用的な不斉触媒反応を開発してきた。本研究では、有機触媒を用いた重要合成中間体である 1,3-ジメチル部位の立体選択的合成を行い、それを用いて生物活性有機天然物 pneumocandin B₀ の側鎖の合成を行った。

また、amphidinolide 類は北大の小林淳一のグループが単離、構造決定を行ったマクロリドの一群である [1]。沖縄産のアンフィスコロプス (*Amphiscolops* sp.) という渦鞭毛藻が生産する化合物であり、amphidinolide A から Y の多くの誘導体が報告されている。興味ある生物活性を有し、構造的にも興味を持たれ、有機合成化学者の標的化合物として多くの全合成が、国内外の研究グループにより行われてきた。amphidinolide N はマウス白血病細胞 L1210、ヒト上皮癌細胞 KB に対して amphidinolide 類の中で最強の細胞毒性を示す (IC₅₀ = 0.00005、0.00006 μg/mL) が、渦鞭毛藻が超微量しか生産せず、しかも現在は生産しなくなり、ほとんどこの世の中に存在しない「幻の化合物」である。13の不斉点を有する26員環のマクロリドであり、不安定と考えられるエポキシエキシメチレン部位を有し、化学合成は非常に困難である。1994年に構造が提案され、他の amphidinolide 類の全合成が次々と達成されたにも関わらず amphidinolide N の全合成は未だ達成されていない。今回、amphidinolide N の C17-C29 部位の大量合成可能なルートによる合成を達成した。

方法および結果

1. 有機触媒を用いた 1,3-ジメチル部位の立体選択的不斉合成

1,3-ジメチル部位は多くの天然物、医薬品に見られる重要な部位である。これまでにいくつかの合成方法が報告されているが、大量合成に適した手法は少ない。我々は diphenylprolinol silyl ether という触媒 (林-Jorgensen 触媒) を開発した [2]。またこの触媒を用いる α、β-不飽和アルデヒドとニトロアルカンとの不斉マイケル反応を報告している [3]。そこで連続的にこのマイケル反応を利用すれば、1,3-ジメチル部位が簡便に合成できると考えた (Scheme 1)。すなわち、クロトンアルデヒドとニトロメタンの反応を (S)-**1a** を用いて行い、その後、生成物に対して、再度クロトンアルデヒドを作用させる。この際、(S)-**1a** を用いるか、(R)-**1a** を用いるかでそれぞれ anti 体、syn 体が作り分けられる。1段階目のマイケル反応に関しては、すでに最適条件を見出しているため、2段階目のマイケル反応に関して検討を行った。その結果反応の溶媒が収率に大きく影響を及ぼし、MeOH を用いた時のみ、反応が進行することがわかった。



Scheme 1. Stereoselective synthesis of 1,3-dimethyl unit

2段階のマイケル反応による1,3-2置換アルカンの不斉合成反応の一般性を表1に示す。ジメチル体は *anti*, *syn* いずれも高い不斉収率で付加体を得ることができた。ジメチル体のみならず、メチル/エチル、メチル/フェニル、メチル/トリフルオロフェニル、メチル/メトキシフェニルのような置換基の場合でも、非常に高い不斉収率で付加体を得ることに成功し、本反応が広い一般性を有していることを明らかにした。

Table 1. The two-pot synthesis of 1,3-disubstituted alkanol using two Michael reactions of nitroalkane^[a]

Entry	Product	cat	Michael reaction Yield [%] ^[b]	dr ^[c]	De-nitration Yield [%] ^[d]	<i>anti</i> : <i>syn</i> ^[e]	ee ^[e]
1		S	60	nd ^[f]	49	3.7:1	97
2		R	63	nd ^[f]	51	1:10	98
3 ^[d]		R	60	nd ^[f]	44	1:>20	97
4		S	80	68:28:7:2	54	13:1	98
5		R	78	59:30:6:5	48	1:15	96
6		S	91	53:42:5:0	62	>20:1	>99
7		S	80	62:26:9:3	65	5.9:1	99

[a] First Michael reaction: Unless noted otherwise, a reaction was performed by employing **2** (0.6 mmol), α,β -unsaturated aldehyde (1.2 mmol), (*S*)-**1a** or (*R*)-**1a** (0.12 mmol), and H₂O (6.0 mmol) in MeOH (1.2 mL) at room temperature via slow addition of aldehyde over 20 h and further stirring the reaction mixture for 1 h. Second de-nitration reaction: Unless noted otherwise, a reaction was performed by employing Michael adduct (0.4 mmol), *n*-Bu₃SnH (2.0 mmol), AIBN (0.32 mmol), and 1,3,5-trimethoxy benzene (14.0 mmol) at 250°C for 5 minutes. [b] dr = diastereomer ratio in the Michael reaction. Dr was determined by ¹H-NMR. [c] Yield of purified product. [d] Diastereomer ratio and enantiomeric excess were determined by HPLC analysis on a chiral column material. [e] In the first reaction, slow addition is over 40 h. [f] nd = not determined.

次に本手法を利用して、pneumocandin B₀ (2) (Figure 1) の側鎖 3 の合成を行なった (Scheme 2)。pneumocandin B₀ は β-(1,3)-D-glucan の生合成の阻害剤である [4]。連続的マイケル反応によりジメチル部位を有する化合物を得る。アルコールをヨウ素化合物に導いたのち、還元によりアルカンとした。アセタールをアルデヒドとした後、Julia-Kocienski 反応で 2 つの部位を連結させ、水素添加後、加水分解を行い、既知物質である 3 を合成した。従来の合成手法に比べて、短工程で 1,3-ジメチル部位を含むユニットの合成に成功した [5]。

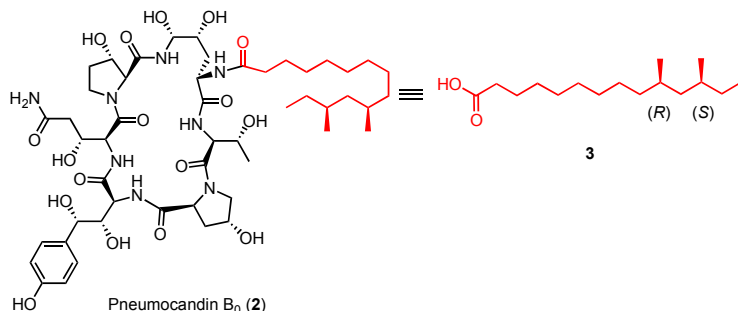
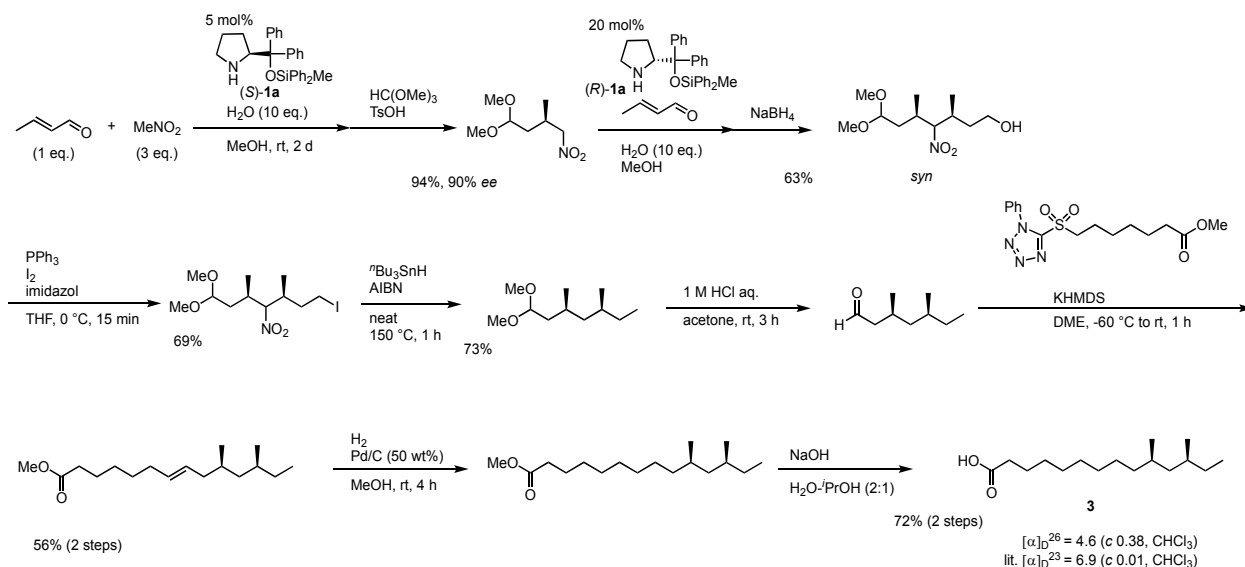


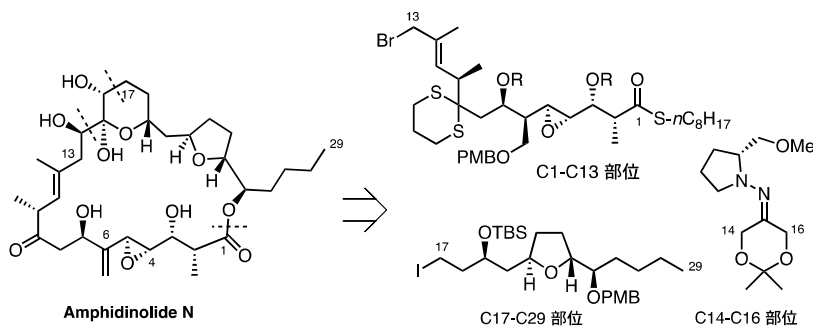
Figure 1. The structure of pneumocandin B₀ (2) and its side chain (3)



Scheme 2. Asymmetric synthesis of the side chain of pneumocandin B₀

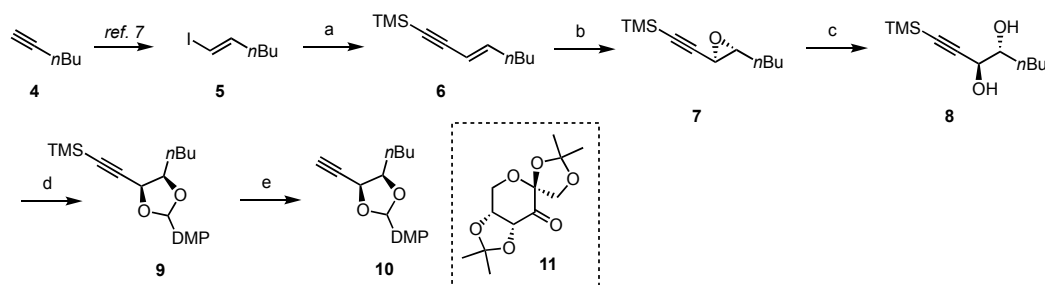
2. amphidinolide N の C17-C29 部位の立体選択的不斉合成

amphidinolide N を大きく 3 つの部位にわけ (Scheme 3)、今回、C17-C29 部位の合成を検討した。我々はすでにこの部位の合成を行なっているが [6]、大量合成に不向きな反応が種々あり、全合成に必要な量を供給することが難しかった。そこで、合成ルートの改良を行なった。



Scheme 3. Three major units of amphidinolide N

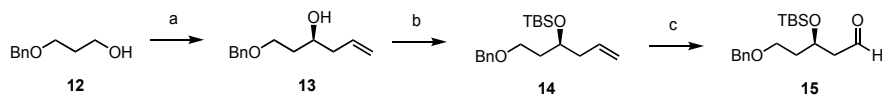
Scheme 4に示すように、文献既知の方法 [7] で **5** を合成し、菌頭カップリングで **6** とした、有機触媒を用いた Shi の不斉エポキシ化を行なったが、再現性に乏しかった。種々検討すると、酸化剤と塩基の 2 つの反応試薬をフラスコに滴下する際に、滴下のタイミングが重要であることに気づき、再現性良くエポキシ体を得ることができた。以前はエポキシド **7** をアルコールで開環させていたが、その際に収率よく変換反応を行うため 3,4-dimethoxybenzyl alcohol を過剰使用しており、その分離がカラムでは困難という問題があった。その後、DDQ を用いた酸化的アセタール化反応でアセタール **9** を合成していた。この反応 Scheme を変更した。すなわち、エポキシド **7** を酸性条件下、水で開環させ 1,2-ジオール **8** とした後、1,2-ジオール **8** をアセタールで保護したところ、反応は収率よく進行し、また副生成物との分離も容易となり、**10** の合成ルートを確立した。



Scheme 4. Synthesis of terminal alkyne **10**.

Reagents and conditions: (a) $\text{TMS-C}\equiv\text{CH}$, $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$, Et_2NH / DMF, 80%; (b) **11**, Oxone, K_2CO_3 / DMM, MeCN, 65%; (c) H_2SO_4 , dioxane, 67%; (d) 3,4-dimethoxybenzaldehyde dimethylacetal, TsOH, CH_2Cl_2 ; (e) K_2CO_3 / MeOH, rt, 85% (2 steps). TMS = trimethylsilyl, DMM = dimethoxymethane, DMP = 3,4-dimethoxyphenyl.

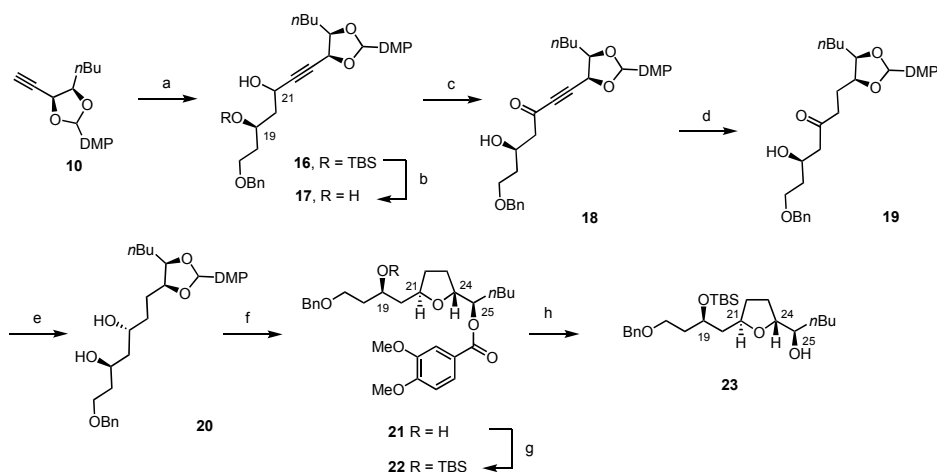
もう一方の β -アルコキシアルデヒド **15** はこれまで Keck の不斉アリル化反応を用いて合成していたが、反応時間が 7 日かかること、毒性のあるアリルスズ化合物を当量用いなければいけないという、大量合成には問題があった。そこで、種々検討した結果、Krische によって開発された不斉アリル化が大量合成に適していることがわかった。Scheme 5 に示すように、アルコール **12** に対し、BINAP を配位子とし、Ir 触媒を加えると不斉アリル化が進行し、93% ee で目的物 **13** を得ることに成功した。反応は 2 日で完了し、回収した触媒は再利用可能である。以下、アルコール **13** をシリル基で保護し、2 重結合を酸化的に切断してアルデヒド **15** に導いた。



Scheme 5. Synthesis of aldehyde **15**.

Reagents and conditions: (a) allyl acetate, $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$, (S)-BINAP, 4-Cl-3- NO_2 -BzOH, THF, 48 h, 70%; (b) TBSCl, imidazole / DMF, rt, 96%; (c) OsO_4 , NMO / dioxane, H_2O , rt then NaIO_4 , rt, 90%. Bn = benzyl, TBS = *tert*-butyldimethylsilyl, NMO = *N*-methyl morpholine *N*-oxide.

得られたアルキン **10** とアルデヒド **15** から C17-C29 部位の合成を行なった (Scheme 6)。アルキン **10** を BuLi で処理したのち、アルデヒド **15** を加え、2 成分を連結した。ジオール **17** の 2 つのアルコールのうち、プロパルギル位のアルコールを 2 酸化マンガンで選択的に酸化し、ケトン **18** としたのち、3 重結合を水素添加によりアルカン **19** にした。1,3-位不斉誘起反応により 1,3-アンチのジオール **20** を得、DDQ を用いる酸化的な分子内エーテル結合生成反応によりフラン環を立体選択的に構築し **21** を得た。水酸基の保護、エステル結合の加水分解により、目的とする C17-C29 部位 **23** の立体選択的な大量合成可能なルートによる合成を達成した。



Scheme 6. Synthesis of **23**.

Reagents and conditions: (a) *n*-BuLi / THF, -78 °C, then **15**, -78 °C to rt, 85%; (b) TBAF / THF, rt, quant.;

(c) MnO₂ / CHCl₃, rt then 50 °C, 75%; (d) H₂, Pd-C / EtOAc, rt, 99%; (e) Me₄NBH(OAc)₃, AcOH / MeCN, -30 °C, 91%;

(f) DDQ, BF₃·OEt₂, MS4A, CH₂Cl₂, rt, 82%; (g) TBSOTf, 2,6-lutidine / DCM, rt, 96%;

(h) NaOMe / MeOH, reflux, 91%. DMP = 3,4-dimethoxyphenyl, Bn = benzyl, TBS = *tert*-butyldimethylsilyl,

TBAF = tetra-*n*-butylammonium fluoride.

考察

我々の開発した diphenylprolinol silyl ether **1** という有機触媒を用いて、生物活性天然物に見られる 1,3-ジメチル部位の *anti*、*syn* 体それぞれの立体選択的の不斉合成に成功した。また開発した手法を利用して pneumocandin B₀ の側鎖の短工程合成を行った。さらに、強力な抗腫瘍活性を有する amphidinolide N の C17-C29 部位の立体選択的な、大量合成に適したルートによる合成を達成した。現在 amphidinolide N の他の部位の合成の検討を行っている。

文献

- 1) Ishibashi M, Yamaguchi N, Sasaki T, Kobayashi J, Amphidinolide N, a novel 26-membered macrolide with remarkably potent cytotoxicity from the cultured marine dinoflagellate Amphidinium sp. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1994, 1455-1456, doi: 10.1039/C39940001455.
- 2) Hayashi Y, Gotoh H, Hayashi T, Shoji M, Diphenylprolinol Silyl Ethers as Efficient Organocatalysts for the Asymmetric Michael Reaction of Aldehydes and Nitroalkenes, Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 4212-4215, doi: 10.1002/anie.200500599.
- 3) Gotoh H, Ishikawa H, Hayashi Y, Diphenylprolinol Silyl Ether as Catalyst of an Asymmetric, Catalytic, and Direct Michael Reaction of Nitroalkanes with α,β -Unsaturated Aldehydes, Org. Lett. 2007, 9, 5307-5309, doi: 10.1021/ol702545z.
- 4) Schwartz R E, Sesin D F, Joshua H, Wilson K E, Kempf A J, Goklen K A, Kuehner D, Gaillot P, Gleason C, White R, Inamine E, Bills G, Salmon P, Zitano L, PNEUMOCANDINS FROM *Zalerion arboricola*, J. Antibiot. 1992, 45, 1853-1866, doi: 10.7164/antibiotics.45.1853.
- 5) Hayashi Y, Toda S, Asymmetric synthesis of chiral 1,3-dimethyl units through double Michael reaction of nitroalkane and crotonaldehyde catalyzed by diphenylprolinol silyl ether, Synthesis 2019, 30, 442-448, doi: 10.1055/s-0037-1611644.

- 6) Ochiai K, Kuppusamy S, Yasui Y, Okano T, Matsumoto Y, Gupta N R, Takahashi Y, Kubota T, Kobayashi J, Hayashi Y, Total Synthesis of 7,10-di-epi-Amphidinolide N, Part I: Synthesis of C1-C13 Subunit, *Chem. Eur. J.* 2016, 22, 3282-3286, doi: 10.1002/chem.201504674.
- 7) Stille J K, Simpson J H, Stereospecific palladium-catalyzed coupling reactions of vinyl iodides with acetylenic tin reagents, *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 2138-2152, doi: 10.1021/ja00241a035.