

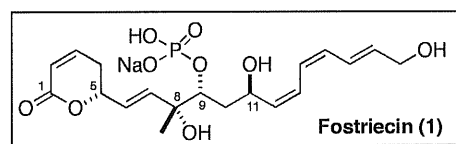
論文の内容の要旨

論文題目 ホストリエシンの触媒的不斉全合成—ケトンの触媒的不斉シアノシリル化の実践的応用と触媒的アリル化の開発—

氏名 藤井 邦彦

(1) Fostriecin の触媒的不斉全合成

Fostriecin は 1983 年 *Streptomyces pulveraceus* の代謝産物より単離された抗腫瘍性活性天然物で、その活性はセリン/スレオニンプロテインホスファターゼ阻害作用に起因していると考えられている。他のセリン/スレオニンプロテインホス



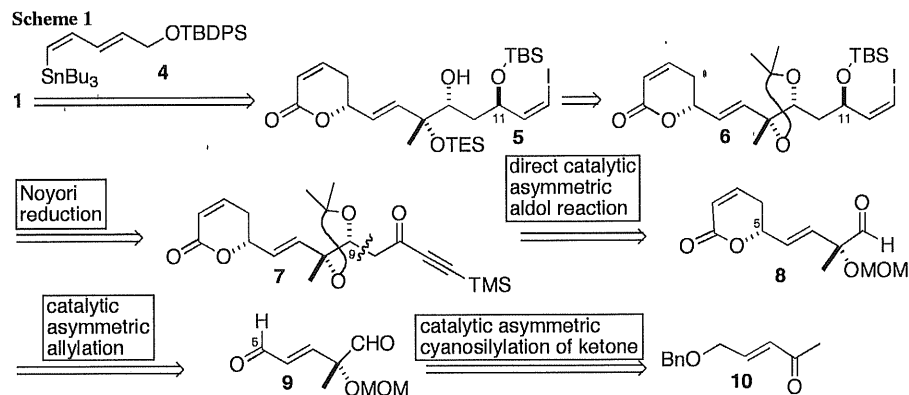
ファターゼ阻害活性を持つ天然物と比較すると現在までにおいて最も高い選択的 PP2A 阻害作用を示すことからユニークな抗癌剤のリードとして注目されている。Fostriecin の化学構造は不安定なトリエン部位、不斉四置換炭素、リン酸部位を含む 4 つの不斉点を持つ化合物であり絶対、相対配置に関しては 1997 年に Boger

らのグループによって決定され⁽¹⁾、同グループによって 2001 年最初の全合成が達成されたのを皮切りに近年いくつかのグループによって全合成が報告されている⁽²⁾。筆者は類縁体合成も視野に入れすべての不斉点を触媒的不斉反応によって制御した Fostriecin の全合成を目的として研究に着手した。

Table 1

inhibitor	IC ₅₀ (nM)		
	PP ₁	PP _{2A}	PP ₁ /PP _{2A}
okadaic acid	3	0.2 ⁻¹	3
tautomycin	0.7	0.7	1
calyculin	0.3 ^{-0.7}	0.2 ⁻¹	~1
fostriecin	131000	3.4	40000

逆合成経路を Scheme 1 に示す。トリエン部分の構築は既知の中間体 **5** に導いた後合成する事とした。11 位の水酸基は野依還元によって、また 9 位の水酸基は当研究室で開発された直接的触媒的不斉アルドール反応⁽³⁾によ

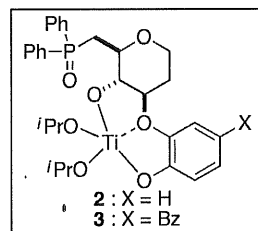


て制御することとした。また 5 位の不斉点は触媒的不斉アリル化反応、8 位の不斉は当研究室で開発されたケトンの触媒的不斉シアノシリル化反応⁽⁴⁾を用いる事で、全ての不斉点を触媒的不斉反応によって制御できると考えた。

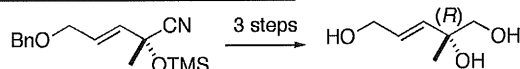
まずケトンのシアノシリル化反応の検討を行った。種々検討の結果、1 級アルコールをベンジル基で保護した **10** を用いた時最も良い結果が得られた。反応条件の最適化を行った結果 5 mol %、48 h で目的のシアノシリル化体 **11** を 85% ee で

Table 2

entry	cat. (mol %)	temp. °C	time/h	yield/%	ee/%
1	2 (10)	-40	120	58	86
2	2 (5)	-20	36	94	71
3	3 (5)	-20	48	93	85
4	3 (2.5)	-20	72	91	81
5 ^{a)}	3 (5)	-25	48	93	85

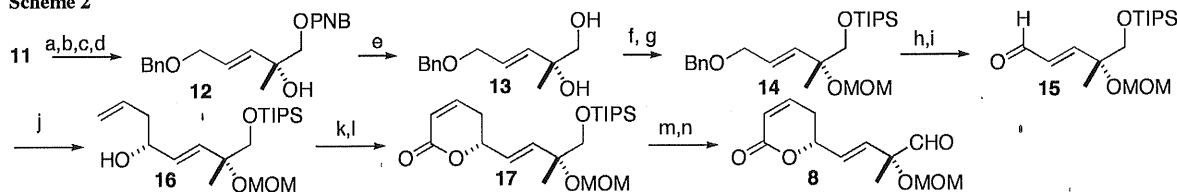


a) 50-g scale reaction



得る事に成功した (Table 2, entry 5)。絶対配置は既知のトリオールに変換後旋光度によって *R* 体であることを確認した。**11** から *p*-ニトロベンゾイル体 **12** に変換後、再結晶で単一のエナンチオマーを 78% の収率で得る事に成功した。加水分解後、1 級および 3 級の水酸基を保護したのちベンジル基の脱保護、酸化によってアルデヒド **15** を得た (Scheme 2)。**15** に対して AgF-tol-BINAP 触媒を用いる山本尚らの条件を用いてアリル化を検討したところ反応はすみやかに完結し高いジアステレオ選択性 (28:1) で目的のホモアリルアルコール **16** が得られた。得られた化合物 **16** はカラムクロマトグラフィーによって単一のジアステレオマーとした。これをアクリロイル化のち閉環メタセシスによってラクトン環を高収率で構築することに成功した。末端シリル基の脱保護および生じる水酸基を酸化することによってアルドール反応の基質である **8** を得た。

Scheme 2



Reagents and Conditions: (a) 6NHCl/EtOH, 60 °C, 83%; (b) DIBAL, CH₂Cl₂, -78 °C to 0 °C; (c) NaBH₄, MeOH, 93% (2 steps); (d) *p*-NO₂C₆H₄COCl, py, CH₂Cl₂, 100%, then recryst from hexane/CH₂Cl₂, 78%; (e) K₂CO₃, MeOH, 100%; (f) TIPSCl, imidazole, DMF, 96%; (g) MOMCl, *i*Pr₂NEt, CH₂Cl₂, 88%; (h) LiDBB, THF, -78 °C, 73%; (i) TPAP, NMO, CH₂Cl₂, 87%; (j) AgF (20 mol %), (*R*)-tol-BINAP (20 mol %), CH₂=CHCH₂Si(OMe)₃, MeOH, -20 °C, 80%; acryloyl chloride, Et₃N, CH₂Cl₂, 85%; (l) (Cy₃P)₂RuCl₂(=CHPh) (15 mol %), CH₂Cl₂, reflux, 94%; (m) 3HF·Et₃N, THF, 93%; (n) DMP, CH₂Cl₂, 85%

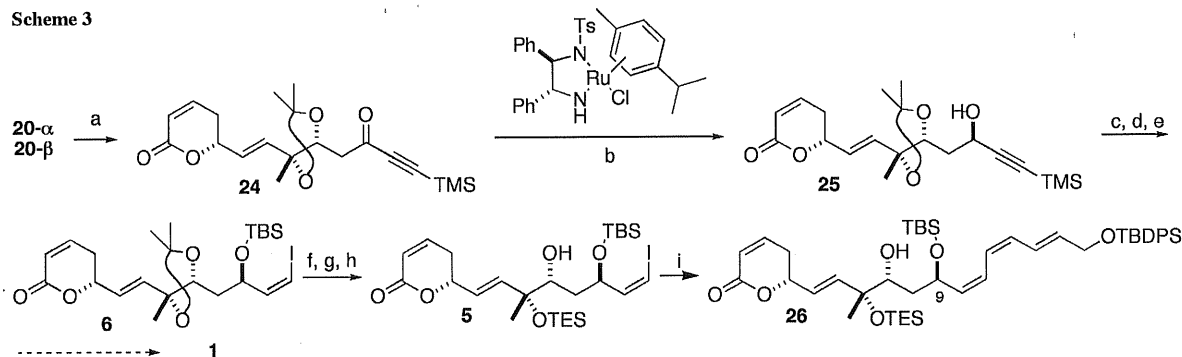
次に **8** に対するアセチレンケトンの直接的触媒的不斉アルドール反応を当研究室で開発された第一世代および第二世代 LLB を用いて反応を行ったところ、第一世代 LLB を用いた時よりよい結果が得られた。

触媒等の検討の結果、(S)-LLB を用いた時目的の *syn*-diol を 3.6:1 のジアステレオ比で得る事が出来た。これは第一世代LLB は脱プロトン化の後発生するより高い酸性度のフェノール性水酸基による、効率的なアルドール成績体のプロトン化によるレトロアルドールの抑制に起因していると考えている。選択性は低いもののアセチレンケトンを用いた初めての直接的不斉アルドール反応の例である。9位の立体化学は得られたアルドール成績体を **23** に変換したのち NOE 観測によって決定した。

23 から野依還元によって 97/3 のジアステレオ比で目的とする立体のアルコール体 **24** を得た。これをカラムクロマトグラフィーによって単一のジアステレオマーとした。9位および11位の相対配置は NOE 観測によって天然物と同一の相対配置を持つことを確認した。**24** を TBS 保護、ヨウ素化、*cis* 還元を経て既知の中間体 **6** の合成に成功した。**6** から既知の合成ルートに従って得られた化合物 **5** は、その NMR チャートが報告されたものと完全に一致し、全ての立体化学が天然物と同一であることを確認した。**5** から Stille coupling によりトリエン部位を構築し、Fostriecin の全ての炭素を有する保護体 **25** に導いた。

23 から野依還元によって 97/3 のジアステレオ比で目的とする立体のアルコール体 **24** を得た。これをカラムクロマトグラフィーによって単一のジアステレオマーとした。9位および11位の相対配置は NOE 観測によって天然物と同一の相対配置を持つことを確認した。**24** を TBS 保護、ヨウ素化、*cis* 還元を経て既知の中間体 **6** の合成に成功した。**6** から既知の合成ルートに従って得られた化合物 **5** は、その NMR チャートが報告されたものと完全に一致し、全ての立体化学が天然物と同一であることを確認した。**5** から Stille coupling によりトリエン部位を構築し、Fostriecin の全ての炭素を有する保護体 **25** に導いた。

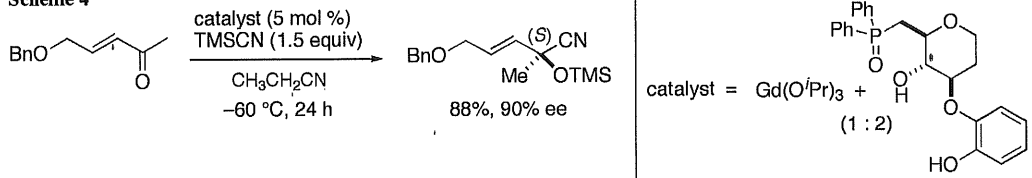
Scheme 3



reagents and conditions: (a) 2,2-dimethoxypropane, PPTS, acetone, 80%; (b) Noyori's catalyst (10 mol %)-KOH (10 mol %), *i*PrOH, 49% dr = 97 : 3; (c) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂, -78 °C, 73%; (d) NIS, AgNO₃, acetone, 88%; (e) *o*-(NO₂)C₆H₄SO₂N=NH, Et₃N, THF-*i*PrOH, 40%; (f) 1 M HCl aq. in MeOH, 47%; (g) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂, -78 °C; TESOTf, -78 °C to -10 °C, 52%; (h) 1 M HCl aq.-THF-CH₃CN (1 : 3 : 6), -10 °C, 52%; (i) PdCl₂(CH₃CN)₂, **4**, DMF, 85%

立体異性体合成の第一歩として中心金属をチタンからガドリニウムに変えて反応を行った。その結果 90% ee でチタン触媒を用いた時とは逆の絶対配置を持つシアノシリル化体を得ることが出来た (Scheme 4)。触媒量の検討等を行った後、この反応を用いて類縁体合成を行っていく予定である。

Scheme 4



(2) 触媒的アリル化反応の開発

カルボニル化合物に対するアリル化反応は合成中間体として非常に有用性の高いホモアリルアルコールを合成する最も重要な炭素-炭素結合形成反応の1つである。現在様々なアリル金属試薬が用いられている中、アリルシランはその安定性の高さおよび毒性の低さから理想的な反応剤と言える。Fostriecin 合成に

においても 5 位不斉炭素を構築するためにアルデヒドの触媒的不斉アリル化を用いている。しかしながら反応性の低いアリルトリメチルシランを求核剤としたアルデヒドの触媒的アリル化反応はそれほど報告例は多くない。この炭素—炭素結合形成反応を促進する独自の不斉触媒を開発する目的で検討を開始した。今回筆者は金属のルイス酸性をリガンドによって向上させるという新しい考え方をを用いてアリルシランを用いた触媒的アリル化反応を開発した⁶⁾。金属とリガンドがコンプレックスを形成する事によって金属が一義的に sp^3 混成をとり、金属の空軌道が固定されることに起因するルイス酸性の向上を期待した。さらにリガンド上に電子求引基を導入することによって金属上のカチオン性が高まりルイス酸性が増すと考え 3 配位型リガンド **26** を設計、合成した。種々の金属を用いて検討したところ Me_3Al と **26** から調製される触媒 **27** を用いた時ベンズアルデヒドのアリルトリメチルシランによるアリル化反応が進行した。それに対してジオメトリーコントロールのない触媒 **28** を用いても反応が進行しなかった。分子軌道計算から **27** の最も安定な構造においてアルミニウム原子上に大きな LUMO 係数が存在することが示唆され、この立体電子効果により触媒のルイス酸性が増加していると考えられる。条件の最適化により Me_3Al に対して少過剰のリガンドを必要とする事が分かった。最適化条件下での結果を Table 3 に示す。

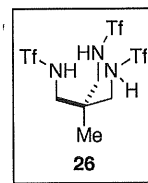
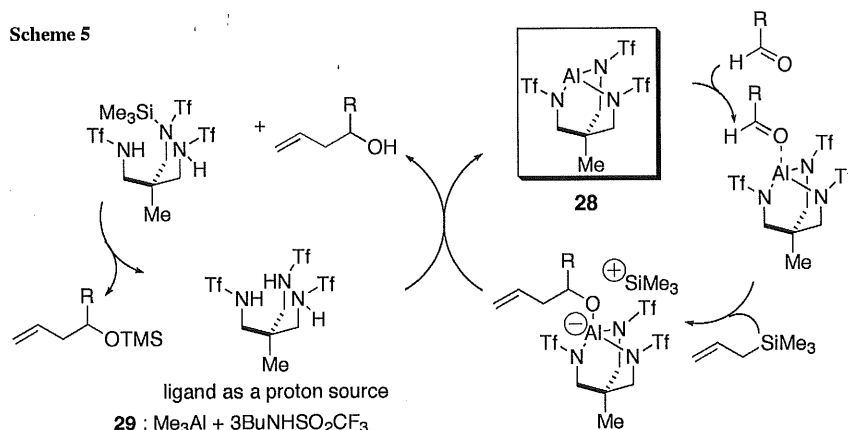


Table 3

RCHO + $\xrightarrow[2) H^+]{1) Me_3Al (x \text{ mol } \%), 27 (1.1x \text{ mol } \%), CH_2Cl_2, 4^\circ C}$

entry	R (aldehyde)	cat. (x mol %)	time (h)	yield (%)
1	C_6H_5	5	4	84
2	$4-O_2NC_6H_4$	5	4	81
3	$4-BrC_6H_4$	5	4	86
4		10	4	75
5		10	4	63

考えられる触媒サイクルのモデルを Scheme 5 に示す。少過剰のリガンドがアルコキシドをプロトン化し Al-O 結合が開裂する事によって触媒が再生していると考えられる。今後この考え方をもとに不斉触媒開発へと展開して行く予定である。



【参考文献】 (1) Boger, D. L.; Hirota, M.; Lewis, B. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1748-1753. (2) (a) Boger, D. L.; Ichikawa, S.; Zhong, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4161-4167. (b) Chavez, D. E.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3667-3670. (c) Reddy, Y. K.; Falck, J. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 969-971. (d) Miyashita, K.; Ikejiri, M.; Kawasaki, H.; Maemura, S.; Imanishi, T. *Chem. Commun.* **2002**, 742-743. (e) Wang, Y.-G.; Kobayashi, Y.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4615-4618. (f) Esumi, T.; Okamoto, N.; Hatakeyama, S. *Chem. Commun.* **2002**, 3042-3043. (g) Fujii, K.; Maki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, ASAP. (3) (a) Yoshikawa, N.; Yamada, Y. M. A.; Das, J.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4168-4178. (b) Yamada, Y. M. A.; Yoshikawa, N.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1871-1873. (4) (a) Hamashima, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7412-7413. (b) Hamashima, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron. Lett.* **2001**, *42*, 691-694. (5) Kanai, M.; Kuramochi, A.; Fujii, K.; Shibasaki, M. *Synthesis* **2002**, 1956-1958. Another approach toward allylation : Yamasaki, S.; Fujii, K.; Wada, R.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6536-6537.