

論文の内容の要旨

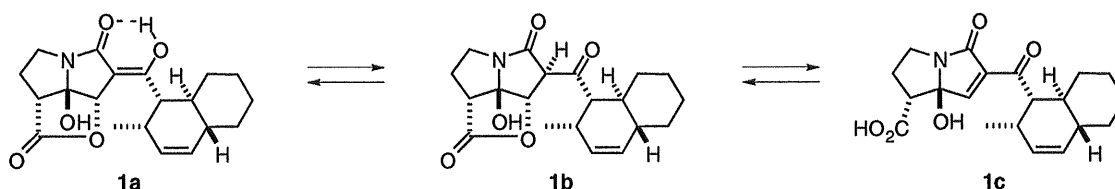
論文題目 UCS1025A の合成研究

氏名 藤本 哲平

【背景・目的】

UCS1025A (**1**) は 2000 年、協和醗酵工業のグループにより糸状菌 *Acremonium* sp. KY4917 株より単離された、抗菌・抗腫瘍活性を有する化合物である (Figure 1)¹⁾。UCS1025A (**1**) は、 β -ケトアミド構造を有しているため、エノール体 **1a** とケト体 **1b** の平衡混合物として存在する。また、活性なエンジオン構造を分子内のカルボキシル基がマスクした構造を有しているため、リン酸緩衝水溶液中ではラクトン構造が開環したカルボキシ体 **1c** の存在も確認されている。このように β -ケトアミド構造、エンジオン構造及びヘミアミナール構造が、それぞれ連続する炭素上に存在する左セグメントと、オクタリン骨格を有する右セグメントの2つのセグメントから UCS1025A (**1**) は構成されている。特に、これまでにない新規な構造を有する左セグメントの合成は興味深く、また不安定なヘミアミナール構造を有しているため天然物からの誘導体化が困難であることから、より強力な活性を有する化合物の探索には全合成による供給が必要不可欠である。このように特異な構造と興味深い生理活性を有する UCS1025A (**1**) であるが、これまでに全合成の報告例はまだ無い。今回私は、構造活性相関の解明を視野に入れた UCS1025A (**1**) の合成研究を行ったので以下に報告する。

Figure 1

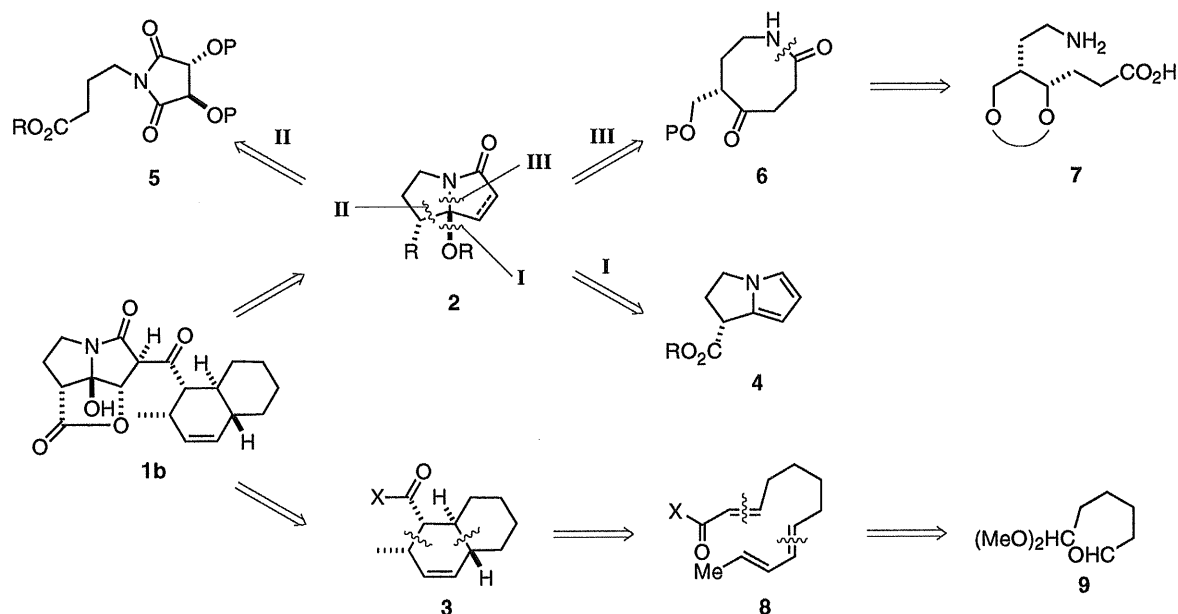


【逆合成解析】

UCS1025A (**1**) を左右2つのセグメントに分けてそれぞれ光学活性体として合成し、終盤で連結する収束的な合成戦略をとった (Scheme 1)。新規な骨格である左セグメント **2** に関しては、以下の3つの経

路によりその合成研究を行った。すなわち、**I** の位置で切断し、ピロール **4** の一重項酸素との環化付加反応を鍵反応とした合成経路、**II** の位置で切断し、光学活性なイミド **5** の分子内 aldol 型環化反応を鍵反応とした合成経路、**III** の位置で切断し、8員環ラクタム **6** のアミド窒素からの分子内カルボニル基に対する渡環反応を鍵反応とした合成経路、の3つである。8員環ラクタム **6** の合成においては、アミンとカルボン酸の分子内縮合による中員環ラクタムの構築は困難が予想されたため、アミノ基及びカルボキシル基が空間的に近傍に位置するようにその立体配座を固定した前駆体 **7** を設定した。右セグメントのオクタリン骨格はトリエン **8** の分子内不斉 Diels-Alder 反応により構築することとした。前駆体となるトリエン **8** は、既知のジアルデヒド等価体 **9** より簡便に合成することを試みた。

Scheme 1

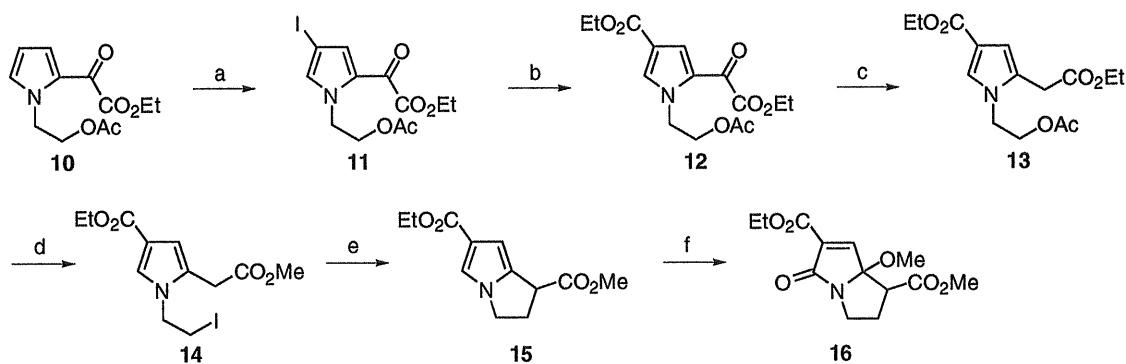


【結果・考察】

•ピロールを原料とした合成研究 (I)

既知のピロール **10** より 4 位へのヨウ素化、続くカルボニル挿入反応により合成した **12** のケトン部位を、ヨウ素とトリフェニルホスフィンを用いた条件により還元し **13** とした (Scheme 2)。13 のアセトキシ基をヨウ素へと変換後、得られた **14** を LHMDS で処理しピロール **15** を合成した。ここで、鍵となる一重項酸素との環化付加反応を検討したところ、低収率ながら環化付加体 **16** の生成を確認した。

Scheme 2

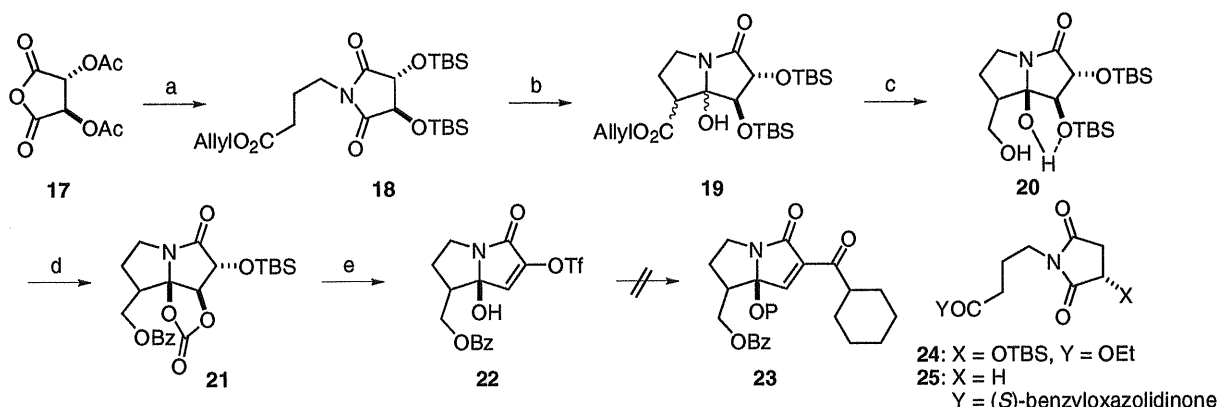


reagents and yields: a) ICl, CH₂Cl₂, 96%; b) CO (1 atm), PdCl₂(PPh₃)₂, Et₃N, EtOH/DMF, 100 °C, 91%; c) i) NaBH₄, EtOH, 0 °C; ii) I₂, Ph₃P, PhH, 60 °C 53% (2 steps); d) i) K₂CO₃, MeOH; ii) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C; iii) NaI, DMF, 90 °C, 67% (3 steps); e) LHMDS, THF, -78 °C, 80%; f) O₂, rose bengal, hv, MeOH, 0 °C, <10%.

•イミドを出発原料とした合成研究 (II)

L-酒石酸より合成される酸無水物 **17** に対し、 γ -アミノ酪酸エチルエステルとの脱水縮合と保護基の変換を経て合成したイミド **18** は、LHMDS で処理したところ速やか分子内 aldol 型反応が進行し、ジアステレオマー混合物 **19** を与えた (Scheme 3)。この反応は **18** に特異的で、リンゴ酸由来のイミド **24** やアルキル側鎖に不斉補助基を有する **25** を同様の条件に付しても全く環化体は得られなかった。その理由として、**18** では2つのかさ高い TBS オキシ基により、イミドカルボニル基の側ではなくエステルの側を選択的にエノラートが発生したためだと考えている。得られた **19** は、中性条件下アリル基を除去した後、生じたカルボン酸を還元しアルコール **20** とした。ここで得られた化合物は単一のジアステレオマーであり、ヘミアминаール水酸基の水素結合が観測されたことからその立体化学を図のように決定した。**20** の1級水酸基を Bz 基で保護した後、酢酸存在下 TBAF で処理すると、水素結合により活性化された水酸基の TBS 基のみが選択的に除去され、続いて CDI により炭酸エステル **21** とした。**21** の残った TBS 基を除去した後、遊離の水酸基をトリフラートへと変換したところ、同時に脱炭酸が進行しエノールトリフラート **22** が得られた。ここで、**22** を用いた右セグメントとのカップリング反応について種々検討を行ったが、望みの **23** は得られずこの合成経路を断念した。

Scheme 3

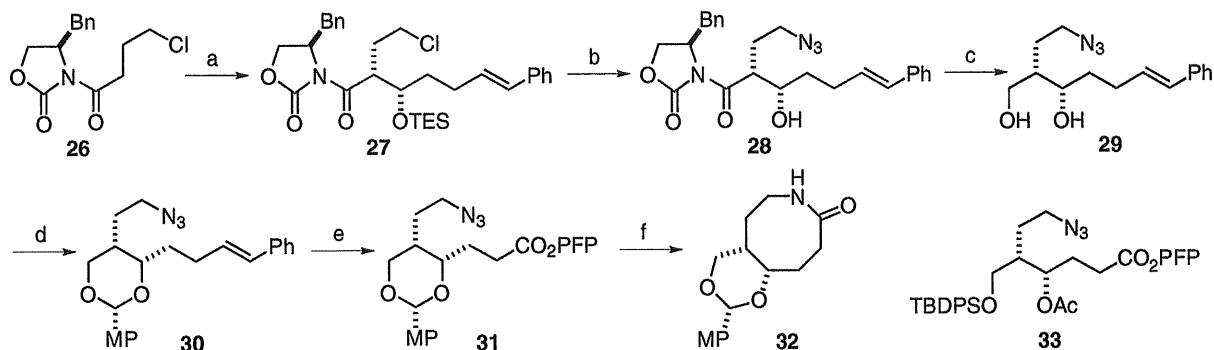


reagents and yields: a) i) EtO₂C(CH₂)₃NH₂·HCl, Et₃N, THF, 50 °C; AcCl, 50 °C; ii) AcCl, EtOH, 50 °C, 63% (2 steps); iii) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂; iv) Ti(O-*i*-Pr)₄, allyl alcohol, 100 °C; b) LHMDS, THF, -78 to 0 °C, 73% (3 steps); c) i) Pd(PPh₃)₄, pyrrolidine, CH₂Cl₂; ii) ClCO₂Et, Et₃N, THF, 0 °C; NaBH₄, H₂O, 0 °C, 31% (2 steps); d) i) BzCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C, 59%; ii) TBAF, AcOH, THF, 61%; iii) CDI, CH₂Cl₂, 81%; e) i) HF·NH₄F, DMF, 60 °C, 63%; ii) Tf₂O, 2,6-di-*t*-butylpyridine, CH₂Cl₂, 0 °C

•8員環ラクタムを原料とした左セグメントの合成 (III)

オキサゾリジノン型不斉補助基を有する **26** と *trans*-4-フェニルペンテナールとの aldol 反応は立体選択的に進行し、得られたアルコールの TES 化により **27** を合成した (Scheme 4)²⁾。**27** に対しアジド基の導入の後、不斉補助基の除去を試みたが立体障害により困難であった。しかしながら、TES 基を除去した **28** とすることで、おそらくは遊離の水酸基が還元に関与することで高い選択性を発現し、**29** を得ることができた。続いてパラメトキシベンジリデンアセタールにより2つの水酸基を束ねた **30** とし、オゾン分解と続く Kraus 酸化の後、ペンタフルオロフェノールと縮合し活性エステル **31** を合成した。**31** のアジド基を高希釈条件下、水素添加により還元すると、生じた1級アミンと活性エステルとの間で速やかな分子内アミド化が進行し、8員環ラクタム **32** を与えた。この反応では、比較的安定で単離・精製も可能な活性エステルを用いたことで、通常用いられる扱いが困難なアミノ酸自身を用いることなく分子内アミド化反応を行うことができた。また2つの水酸基をアセタールによって束ねていない **33** を同様の条件に付しても、低収率の環化体しか得られなかったことから、アミノ基と活性エステルとが近傍に位置するようにその立体配座を固定したことが、速やかな分子内アミド化に有効に働いたものと考えている。

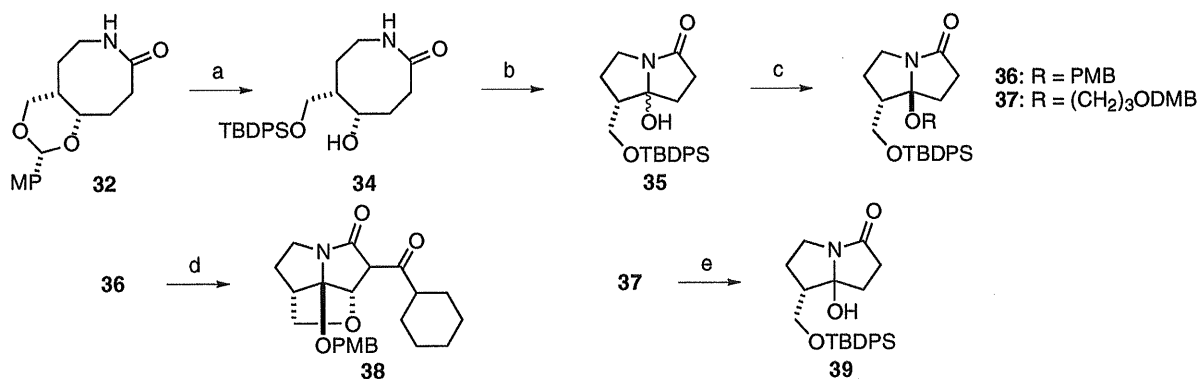
Scheme 4



reagents and yields: a) i) Bu_2BOTf , Et_3N ; (*E*)- $\text{PhCH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CHO}$, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$; ii) TESCl , imidazole, DMF, 85% (2 steps); b) i) NaN_3 , DMF, $80\text{ }^\circ\text{C}$, 84%; ii) TBAF, AcOH, THF, 66%; c) LiBH_4 , THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$; d) $\text{MPCH}(\text{OMe})_2$, CSA, DMF, 43% (2 steps); e) i) O_3 , $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; Et_3N , Me_2S , -78 to $40\text{ }^\circ\text{C}$, 80%; ii) NaClO_2 , $\text{NaH}_2\text{PO}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Me}_2\text{C}=\text{CHMe}$, $t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}$; iii) PFPOH , $\text{WSCD}\cdot\text{HCl}$, CH_2Cl_2 ; f) H_2 , Lindlar cat., EtOAc , syringe pump, 54% (3 steps). MP = 4-MeOC₆H₄, PFP = C₆F₅

続いてピロリジジノン骨格の構築を行った (Scheme 5)。まず 32 のベンジリデンアセタールを酸処理により除去した。生じるジオールが高極性であり単離・精製することが困難であったため、ここでは固相の酸を用いることとした。続いてジオールの 1 級水酸基のみを選択的に TBDPS 化し 34 とした。さらに遊離の 2 級水酸基を酸化すると、ケトンの生成と同時にラクタムの窒素からの分子内カルボニル基に対する渡環反応が進行し、ヘミアミナル部分のジアステレオマー混合物 35 を与えた。35 は酸に対し不安定であったが、溶媒量のアルコール存在下ではヘミアミナルとアルコールとの間で置換反応が進行し、さらに、低温下ではその置換反応が立体選択的に進行しヘミアミナル保護体 36、37 を単一のジアステレオマーとして与えることを見いだした。ここで得られた 36 のヘミアミナル構造の立体化学は明らかでなかったが、4 段階の変換により環化体 38 へと導くことで図に示す天然物と同一の立体化学であることを確認した。続いて全合成の最終段階でヘミアミナルの脱保護を行うことを考慮し、その保護基について種々検討を行った。その結果、唯一ジメトキシベンジルオキシプロピル基を保護基として用いた 37 のみが、DMB 基の酸化的な除去の後、遊離の水酸基の酸化、エナミン中間体を經由していると考えられる形式的 retro-Michael 反応により、ヘミアミナル部分を損なうことなく脱保護できることを見いだした。以上のようにして左セグメントの合成を完了した。

Scheme 5

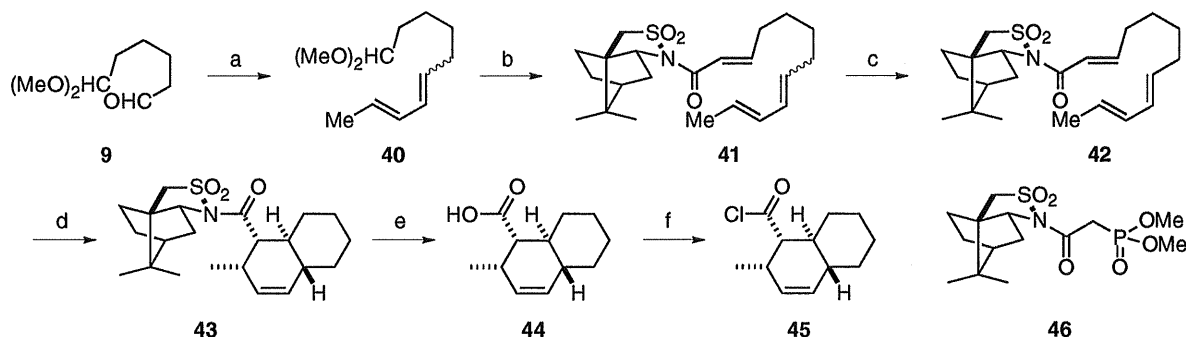


reagents and yields: a) i) Amberlyst 15E, MeOH; ii) TBDPSCI, Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , 87% (2 steps); b) TPAP, NMO, CH_2Cl_2 ; c) i) ROH, CSA, toluene, $0\text{ }^\circ\text{C}$, R = PMB or $(\text{CH}_2)_3\text{ODMB}$; ii) Ac_2O , Py, 75-90% (3 steps); d) i) LDA, cyclohexanecarbonyl chloride, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 61%; ii) LHMDS, PhSeCl, THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 86%; iii) aq. H_2O_2 , THF, $50\text{ }^\circ\text{C}$, 85%; iv) TBAF, THF, 80%; e) i) DDQ, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$, 66%; ii) Dess-Martin periodinane, CH_2Cl_2 ; iii) pyrrolidine, toluene, 45% (2 steps). MP = 4-MeOC₆H₄, PMB = 4-MeOC₆H₄CH₂, DMB = 3,4-(MeO)₂C₆H₃CH₂

•右セグメントの合成

続いて右セグメントの合成は、Oppolzer らのスルタムを不斉補助基として用いたジアステレオ選択的分子内 Diels-Alder 反応により行った (Scheme 6)³⁾。文献既知のアルデヒド **9**⁴⁾ に対し Wittig 反応、アセタールの加水分解、Horner-Emmons 反応により得たトリエン **41** は二重結合の立体化学について約 1:1 の混合物であった。しかしこの混合物はジフェニルジスルフィド存在下加熱することにより約 5:1 の比で安定な *trans* 体 **42** へと収束させることができた。トリエン **42** は二塩化エチルアルミニウム存在下、立体選択的に Diels-Alder 反応が進行し高収率で **43** を与えた。**43** の不斉補助基を除去し、左セグメントとの連結に用いる酸クロリド **45** へと導いた。以上のようにして右セグメントの合成を完了した。

Scheme 6

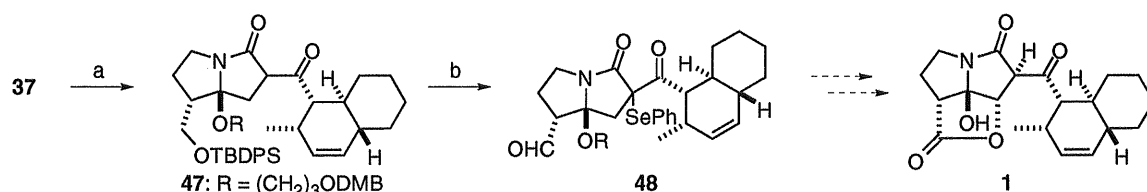


reagents and yields: a) i) (*E*)-MeCH=CHCH₂PPh₃Br, KHMDS, THF, 85% (*trans/cis* = ca. 1:1); b) i) aq. 1 M HCl, THF; ii) **46**, LiCl, Et₃N, CH₃CN, 59% (2 steps); c) PhSSPh, THF, 65 °C, 88% (*trans/cis* = ca. 5:1); d) EtAlCl₂, CH₂Cl₂, 0 °C, 82%; e) i) LAH, THF, 0 °C, 88%; ii) Jones reagent, acetone, 0 °C, 76%; f) (COCl)₂, DMF, CH₂Cl₂.

•両セグメントの連結および UCS1025A の全合成に向けて

左右のセグメントのカップリング反応は、LDA により発生させた **37** のエノラートと酸クロリド **45** との間で速やかに進行し、良好な収率で **47** を与えた (Scheme 7)。**47** に対しまずエンジオン構造を構築する足がかりとなるフェニルセレン基を導入した。続いて温和な条件下 TBDPS 基を除去し、さらに Dess-Martin 酸化によりフェニルセレン基を損なうことなくアルデヒド **48** を合成した。現在、アルデヒドからカルボン酸への酸化、続くセレノキシド脱離とそれに伴うラクトン化について検討中であり、さらにヘミアミナルの脱保護を行うことで UCS1025A (**1**) の全合成を達成できるものと考えている。

Scheme 7



reagents and yields: a) LDA; **45**, THF, -78 °C, 76%; b) i) LHMDS, PhSeCl, THF, 88%, ii) TBAF, AcOH, THF, 80%; iii) Dess-Martin periodinane, CH₂Cl₂, 96%. DMB = 3,4-(MeO)₂C₆H₃CH₂

【参考文献】

- 1) (a) Nakai, R.; Ogawa, H.; Asai, A.; Ando, K.; Agatsuma, T.; Matsumiya, S.; Akinaga, S.; Yamashita, Y.; Mizukami, T. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 294. (b) Agatsuma, T.; Akama, T.; Nara, S.; Matsumiya, S.; Nakai, R.; Ogawa, H.; Otaki, S.; Ikeda, S.; Saitoh, Y.; Kanda, Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4387.
- 2) Gage, J. R.; Evans, D. A. *Org. Synth., Coll. Vol. VIII*, 339.
- 3) Oppolzer, W.; Dupuis, D. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5437.
- 4) Claus, R. E.; Schreiber, S. L. *Org. Synth., Coll. Vol. VII*, 168.