

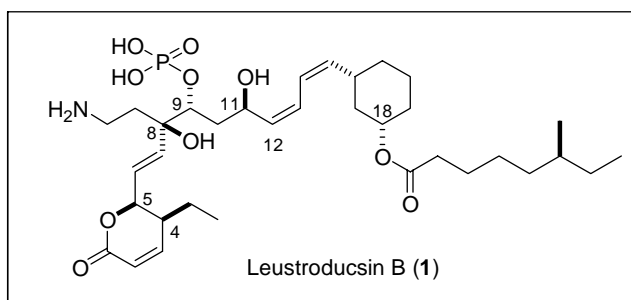
- | | | |
|-----|--------------|---------------------|
| 1 . | 課程・論文博士の別 | 論文博士 |
| 2 . | 申請者氏名（ふりがな） | 島田神生（しまだこうせい） |
| 3 . | 学位の種類 | 博士（薬学） |
| 4 . | 学位記番号 | 博薬 第 15903 号 |
| 5 . | 学位授与年月日 | 平成16年 2月 12日 |
| 6 . | 論文題目 | ロイストロダクシン B の全合成 |
| 7 . | リンク先 | |
| 8 . | 提出ファイルの仕様 | |
| | 島田神生論文要旨.pdf | Adobe Acrobat winXP |

論文の内容の要旨

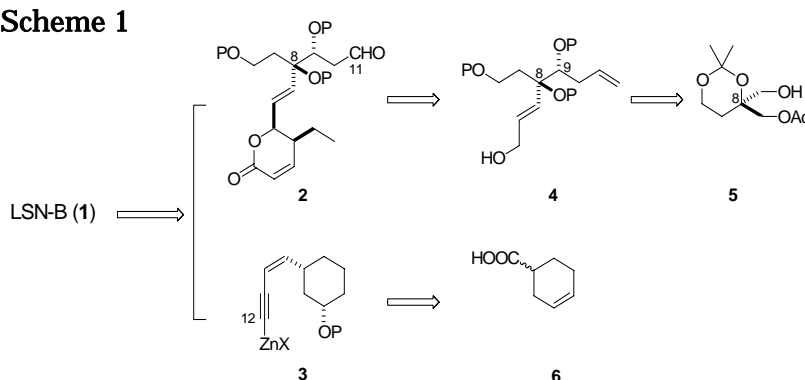
論文題目 ロイストロダクシン B の全合成

氏名 島田 神生

Leustroductsin B (LSN-B, **1**) は、造血因子 (Colony-Stimulating factor) 誘導活性を指標として、放線菌 *streptomyces platensis* SANK 60691 株から単離、構造決定された新規化合物である。活性として、血小板増多作用を有しており、血小板減少症の治療薬として期待されている化合物である。構造上の特徴は 8 位の 3 級水酸基を含む 3 つの水酸基、 α,β -不飽和ラクトンと共役 *Z,Z*-ジエン、それに続く 2 置換のシクロヘキサン環等である。また、リン酸基、アミノ基を有する高極性な化合物である。筆者は収束的合成法で **1** の最初の全合成を達成した。



Scheme 1
【逆合成解析】誘導体合成を視野に入れ、リン酸基、アミノ基、側鎖アシル基の導入は合成の終盤に行うこととした。LSN-B (**1**) の母骨格の合成は、11 位と 12 位の切



断に基づく、 β -アルコキシアルデヒド 2 に対するエンインユニット 3 の付加反応を用いることとした (Scheme 1)。予備的な検討により、本反応において亜鉛アセチドを用いると立体選択的に付加反応が進行することがわかった。 β -アルコキシアルデヒド 2 の前駆体として化合物 4 を設定した。化合物 4 は化合物 5 から導くこととし、化合物 5 の 3 級水酸基の立体は対応する対称ジオールの非対称化反応により構築することを考えた。また、エンインユニット 3 は 3-シクロヘキセンカルボン酸 (6) から導くこととした。

【アルデヒドユニットの合成】

1) 対称ジオールの非対称化反応による 8 位不斉点の構築

チオフェノールと 4-クロロアセト酢酸エチルから合成したケトエステル 7 をジオールに還元し、アセトニド 8 に導いた (Scheme 2)。オゾン酸化によりスルホキシド体に変換した後、Pummerer 反応によりアルデヒド 9 に変換した。このアルデヒド 9 に対し、過剰のパラホルムアルデヒド、炭酸カリウムを作用させると、aldol 反応、引き続き Cannizzaro 反応が効率よく起こり対称ジオール

10 が得られた (6 工程, 71%)。

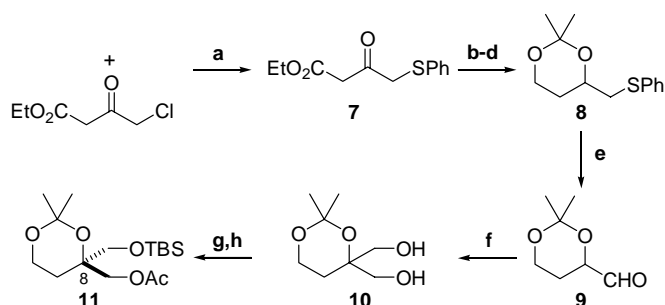
鍵反応である非対称化反応は室温下、酢酸ビニル-*n*-hexane 中、リパーゼ AK を作用させると対称ジオール 10 を光学活性モノアセテート体へと変換することができた (90% ee)。本化合物は直ちに TBS 体 11 へと導いた。簡便でかつ容易にスケールアップ可能な方法で 3 級水酸基を含む chiral building

block の合成を示すことができた。

2) アルデヒドユニットの合成

続いて、9 位の立体の構築と 2-ピラノン環の構築を行い、アルデヒドユニットの合成を行った (Scheme 3)。数工程の変換により 11 をアルデヒド 12 に導いた。得られたアルデヒド 12 に対しエーテル中、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ でアリルマグネシウムブロミドを作用させると反応はキレーション制御により立体選択的に進行し、目的の C8,C9 - *anti* の化合物を単一のジアステオマー (13) として得ることができた (2 工程, 86%)。ここで、保護基の架け替えを行った。一旦、トリオール体にした後、一級水酸基のみトリチル化し (14)、*p*-シリルオキシベンジリデンアセタール 16 に変換した。引き続き、アリルアルコール部分を、-不飽和アルデヒドに変換し (17)、酪酸由来の化合物 (18) との aldol 反応により、4 位、5 位の立体を制

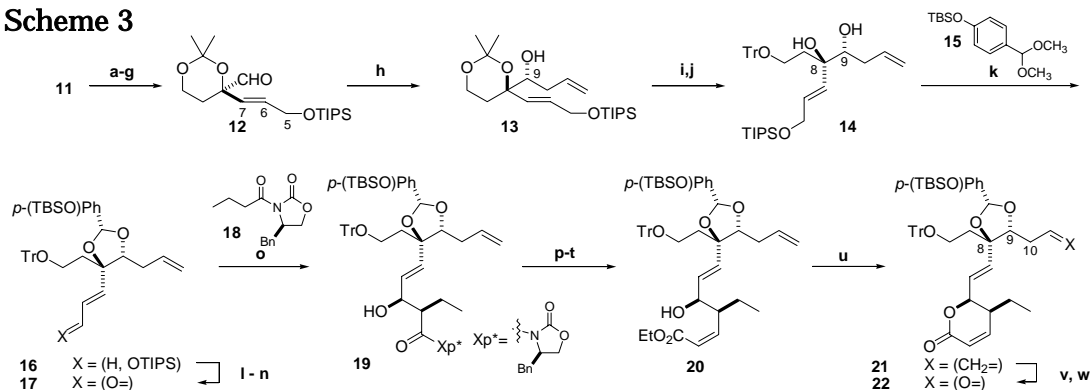
Scheme 2



Reagents and conditions (a) PhSH, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C; (b) NaBH₄, EtOH, 0 °C; (c) LAH, Et₂O, 0 °C; (d) (CH₃O)₂C(CH₃)₂, CSA, DMF, room temperature; (e) O₃, CH₂Cl₂, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$; TFAA, Et₃N, 0 °C; (f) (HCHO)_n, K₂CO₃, MeOH, reflux (71% in 6 steps); (g) Lipase AK, vinyl acetate, *n*-hexane, room temperature; (h) TBSCl, imidazole, DMF, room temperature (86% in 2 steps).

御したほぼ単一の付加体 **19** を得ることができた。水酸基を TES で保護し、不斉補助基を LiSEt で除去、チオエステルに変換後、アルデヒドに還元した。生じたアルデヒドをシス - , - 不飽和エステルに導き、TES 基の脱保護により環化前駆体 **20** を得た。この環化前駆体 **20** にベンゼン還流中、Ti(O*i*-Pr)₄ を作用させると、定量的に 2-ピラノン **21** が得られた。酸性の環化条件では収率の著しい低下が見られた。続いて、末端アルケン部を酸化してアルデヒド **22** に導いてアルデヒドユニットの合成を終了した。

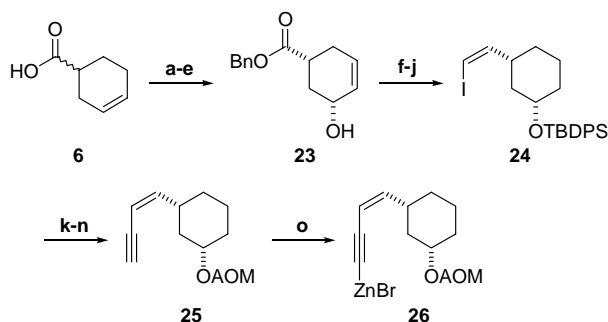
Scheme 3



Reagents and conditions: (a) K₂CO₃, MeOH, room temperature; (b) TPAP, NMO, MS4A, CH₂Cl₂, room temperature; (c) Ph₃P=CHCO₂Et, toluene, 100 °C (84% in 3 steps); (d) DIBAL, CH₂Cl₂, -78 °C; (e) TBAF, THF, room temperature; (f) TIPSCl, imidazole, CH₂Cl₂, 0 °C (83% in 3 steps); (g) TPAP, NMO, MS4A, CH₂Cl₂, room temperature; (h) AllylMgBr, Et₂O, -78 °C (80% in 2 steps); (i) PPTS, MeOH, room temperature; (j) TrCl, DMAP, pyridine, 50 °C; (k) **15**, CSA, DMF, 50 °C; (l) TBAF, THF, room temperature (88% in 4 steps); (m) MnO₂, CH₂Cl₂, room temperature; (n) TBSCl, imidazole, CH₂Cl₂, room temperature (48% in 2 steps); (o) **18**, *n*-Bu₂BOTf, *i*-Pr₂NEt, CH₂Cl₂, -78 °C; (p) TESCl, imidazole, DMF, room temperature; (q) LiSEt, THF, 0 °C (72% in 3 steps); (r) DIBAL, toluene, -78 °C; (s) (PhO)₂P(O)CH₂CO₂Et, BnMe₃N•OH, THF, -78 °C; (t) PPTS, MeOH-THF, room temperature (73% in 3 steps); (u) Ti(O*i*-Pr)₄, benzene, reflux (99%); (v) K₂O₈•2H₂O, (DHQD)₂PHAL, K₃Fe(CN)₆, NaHCO₃, *t*-BuOH-H₂O, room temperature, (62%); (w) Pb(OAc)₄, K₂CO₃, benzene, room temperature.

【エンインユニットの合成】3-シクロヘキセンカルボン酸 **6** をヨードラクトン化し、脱ヨウ化水素化反応後、ラクトン部を加水分解し、(*rac*)-ベンジルエステル **23** に導いた (Scheme 4)。ここで、室温下、酢酸ビニル-THF 中、リパーゼ AK を作用させると光学活性ベンジルエステル **23** が得られた (50%, 83% ee)。水酸基を一旦 TBDPS エーテルにした後、ベンジルエステルをチオエステルに変換、福山還元によりアルデヒドに還元し、*cis* 選択的 Wittig 反応でシスヨウ化アルケン **24** に導いた。続いて、菌頭反応でエンインユニットの導入を行った。た

Scheme 4

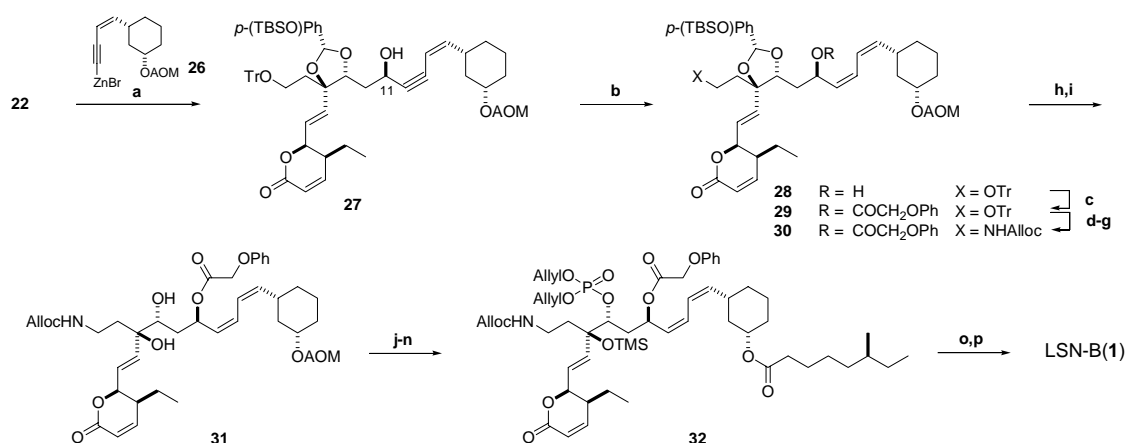


Reagents and conditions: (a) NaHCO₃, KI, I₂, H₂O, room temperature; (b) DBU, THF, reflux; (c) aq. NaOH, THF-MeOH, room temperature; (d) BnBr, Cs₂CO₃, DMF, room temperature (86% in 4 steps); (e) Lipase AK, vinyl acetate, THF, 23 °C, 5 hrs (50%, 83% ee); (f) TBDPSCl, imidazole, DMF, room temperature; (g) H₂, Pd/C, EtOAc, room temperature; (h) EtSH, DCC, DMAP, toluene, room temperature; (i) Et₃SiH, Pd/C, CH₂Cl₂, room temperature (72% in 4 steps); (j) Ph₃P=CHI, HMPA, THF, -78 °C (66%); (k) trimethylsilylacetylene, PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, Et₂NH, EtOAc, room temperature (76%); (l) K₂CO₃, MeOH, room temperature (91%); (m) NH₄F•HF, DMF, 80 °C (68%); (n) AOMCl, *i*-Pr₂NEt, TBAI, CH₂Cl₂, reflux (86%); (o) *n*-BuLi, toluene, 0 °C; ZnBr₂, Et₂O, -78 °C. AOM = *p*-anisylloxymethyl.

だし、TBDPS エーテルは合成の終盤で脱保護するのが困難であることが分かり、AOM (*p*-anisylloxymethyl)基に変換した (25)。アセチレン体 25 をリチオ化の後トランスメタル化することによりアルキニル亜鉛試薬 26 を合成した。

【両ユニットの縮合 - LSN-B (1)の全合成】アルデヒドユニット 22 に対し亜鉛試薬 26 をトルエン-エーテル中、 -78°C で加え徐々に -10°C まで昇温させると速やかに付加反応が進行し望みの C9,C11-*anti* の付加体 27 を単一のジアステレオマーとして得ることができた (Scheme 5)。その後、活性化亜鉛を用いて3重結合の部分還元を行った (28)。Lindlar 触媒や diimide を用いた還元ではアルカンまで還元された化合物が得られ制御が困難であった。次に、11 位の水酸基をフェノキシアセチル化し (29)、アミノ基の導入を経て化合物 30 へと導いた。続いて、ベンジリデンアセタール部分の脱保護を行い、リン酸基の導入を行った。当初、8,9 位の保護基としてアセトニド、*p*-メトキシベンジリデンアセタールなどを用いたが、ジエン部の異性化を伴わず脱保護することが困難であった。そこで、温和な条件で脱保護可能な *p*-シリルオキシベンジリデンアセタール基を考案した。(HF)₃•Et₃N でフェノール上の TBS 基を除去し、酸に対してさらに反応性の高い *p*-ヒドロキシベンジリデン基を生成させ、AcOH-THF-水で処理することにより、酸に対して不安定な他の官能基を損なうことなくジオール体 31 を得た。8 位水酸基を TMS 基で保護した後、ジアリルリン酸エステル体へと導いた。ここで CAN を用いて AOM 基を除去し、生じた水酸基を (*S*)-6-メチルオクタン酸によりアシル化し 32、全官能基の導入を終了した。最後に、Er(OTf)₃ を用いてフェノキシアセチル基を除去し、引き続いて Pd(PPh₃)₄、HCOOH、Et₃N で処理することにより、Alloc 基、allyl エステル、TMS 基を同時に脱保護し LSN-B (1)の全合成を達成した。

Scheme 5



Reagents and conditions: (a) 26, toluene-Et₂O, -78°C to -10°C (77% in 2 steps); (b) Zn, BrCH₂CH₂Br, LiCuBr₂, EtOH, reflux; (c) PhOCH₂COCl, pyridine, CH₂Cl₂, 0°C (86% in 2 steps); (d) ZnBr₂, Et₃SiH, CH₂Cl₂, -18°C ; (e) PPTS, MeOH-THF, room temperature (68% in 2 steps); (f) HN₃, PPh₃, DEAD, toluene, 0°C (73%); (g) PPh₃, THF-H₂O, room temperature; AllocCl, pyridine, room temperature (78%); (h) (HF)₃•NEt₃, THF, room temperature; (i) AcOH-THF-H₂O, room temperature (57% in 2 steps); (j) *N*-trimethylsilylimidazole, pyridine, room temperature; (k) (HF)₃•NEt₃, THF, room temperature (51% in 2 steps); (l) (AllylO)₂PN(*i*-Pr)₂, 1*H*-tetrazole, CH₃CN-CH₂Cl₂, room temperature; *t*-BuOOH, 0°C (79%); (m) CAN, THF-H₂O, 0°C (82%); (n) 6-(*S*)-methyl octanoic acid, DCC, DMAP, toluene, room temperature (92%); (o) Er(OTf)₃, MeOH, room temperature (68%); (p) Pd(PPh₃)₄, HCO₂H, Et₃N, THF, 50°C (51%).