

## 論文の内容の要旨

生物活性物質の効率的合成を志向した触媒的不斉反応の応用と開発に関する研究

横 圭介

触媒的不斉反応は触媒量の不斉源から光学活性な化合物を与える反応であり、アトムエコノミー・環境負荷軽減の観点から非常に好ましい。そのため、生物活性物質や機能性物質の合成への応用や、有用な新規反応の開発が望まれる。筆者は触媒的不斉反応の生物活性物質の効率的合成への応用、および生物活性物質の合成に応用可能な触媒的不斉反応の開発を目指して、研究を行った。

### I. 8-*epi*-fostriecin の触媒的不斉合成と C-8 位立体化学の生物活性への影響<sup>1</sup>

Fostriecin(1)は *Streptomyces pulveraceus* の代謝産物より単離された抗腫瘍活性物質である。その活性は2A サブタイプ選択性の非常に高いセリン・スレオニンプロテインホスファターゼ(PP)阻害作用に起因すると考えられており、そのユニークな作用機序から新規抗癌剤のリード化合物として注目されて

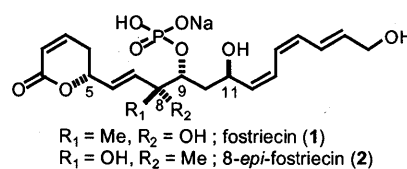


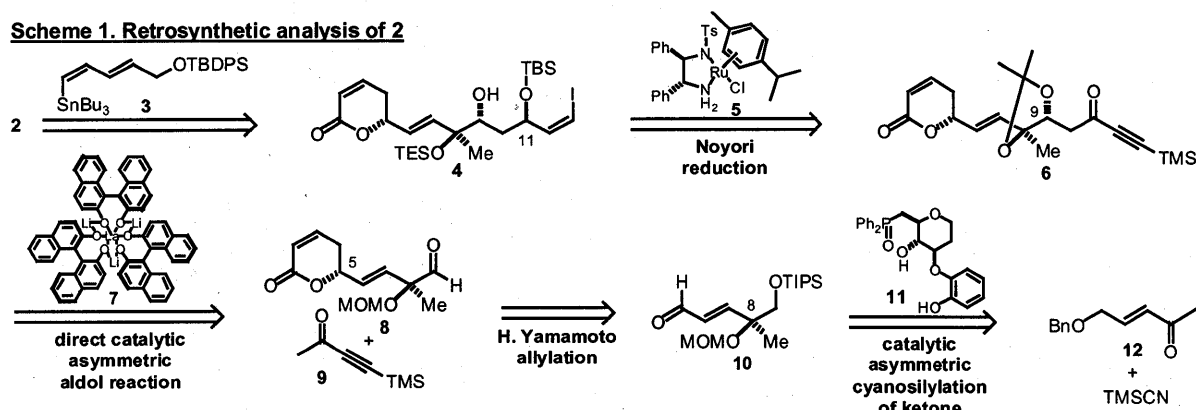
Figure 1

いる。この化合物の構造活性相関研究では、C-8 位に結合したメチル基と水酸基が生物活性に重要であることは指摘されているものの、不斉中心の立体化学の生物活性への影響については調べられていなかった。したがって、C-8 位の立体異性体 8-*epi*-fostriecin(2)を合成し、この化合物の PP1 および PP2A に対する阻害活性を評価することは非常に意義深いと考えられる。

複数個の不斉中心を有する化合物の合成において、全ての不斉中心を不斉触媒の制御にて構築することができれば、当該不斉反応の選択性を逆転させることにより、望みのジアステレオマーを迅速に合成でき得る。この概念の実証および標的化合物の PP 阻害活性の評価を目的として、筆者は 8-*epi*-fostriecin(2)の合成研究に着手した。

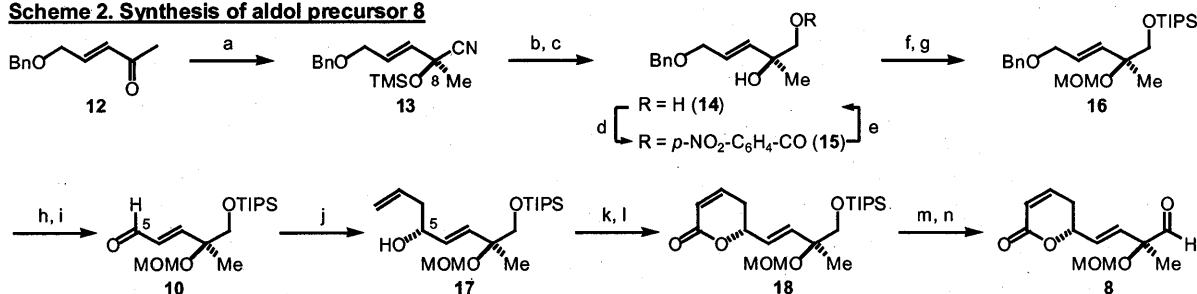
我々が既に達成している fostriecin(1)の全合成<sup>2</sup>の合成経路を参考にして、4つの触媒的不斉反応を用いる次のような 8-*epi*-fostriecin(2)の逆合成経路を立案した(Scheme 1)。すなわち、当研究室で開発されたケトンの(S)-選択的触媒的不斉シアノシリル化反応により 8位不斉炭素を構築した後、アルデヒド 10 に対して山本尚の AgF 触媒による不斉アリル化を行って 5位不斉点を、アルデヒド 8 に対して当研究室で開発された(S)-LLB 7によるアセチレンケトン 9の直接的触媒的不斉アルドール反応を行って 9位の不斉点をそれぞれ制御して合成を進め、アセチレンケトン 6の野依還元により 11位の不斉点を構築した後、カップリング反応により不安定なトリエン部位を合成の終盤に導入する経路である。

**Scheme 1. Retrosynthetic analysis of 2**



最初にケトン 12 に対し、ガドリニウム触媒によるシアノシリル化を行ったところ、91%収率、86% ee にて目的物 13 が得られた(Scheme 2)。本反応は 120 g スケールでの実施が可能であった。Fostriecin(1)の合成ではチタンを中心金属として用いて 13 の鏡像体を 95%収率、85% ee にて得ている。13 から官能基変換・再結晶を経て、光学的に純粋なアルデヒド 10 を効率的に得た。次に (*R*)-*p*-tol-BINAP-AgF 触媒による山本尚のアリル化を用い、触媒制御にて 16:1 の d.r. で目的物 17 を得た後、アクリロイル化、閉環メタセシス等を経てアルデヒド 8 に導いた(Scheme 2)。

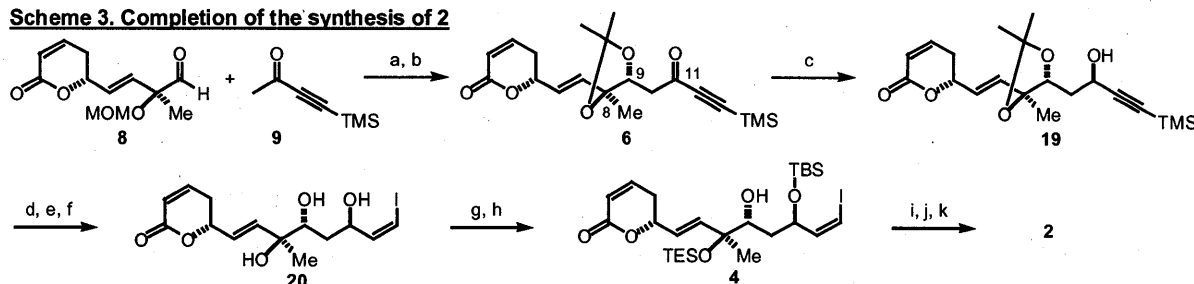
**Scheme 2. Synthesis of aldol precursor 8**



**Reagents & conditions:** (a)  $\text{Gd}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ , (2 mol %), ligand 11 (4 mol %), TMSCN, EtCN,  $-65^\circ\text{C}$ , 95%, 86% ee; (b) 6 N HCl/EtOH,  $60^\circ\text{C}$ , 83%; (c)  $\text{NaBH}_4$ , MeOH, 88%; (d)  $p\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-COCl}$ , py,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 100%; recryst. 78%, >99% ee; (e)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH, 100%; (f) TIPSCl, imidazole, DMF, 96%; (g) MOMCl,  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; 100%; (h) Na,  $\text{NH}_3$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 93%; (i)  $\text{MnO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 93%; (j) AgF (5 mol %), (*R*)-*p*-tol-BINAP (5 mol %), allyltrimethoxysilane, MeOH,  $-20^\circ\text{C}$ , 88% (d.r. = 16 : 1); (k) acryloyl chloride,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 87%; (l) 2nd generation Grubbs' catalyst (2 mol %),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , reflux, 93%; (m) 3HF- $\text{NEt}_3$ , THF,  $50^\circ\text{C}$ , 82%; (n) DMP,  $\text{H}_2\text{O}$  (0.5 mol eq),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 94%.

続いて **8** に対して (*S*)-LLB を用いたアセチレンケトン **9** の直接的触媒的不斉アルドール反応を行った。d.r. は 2:1 と低いものの触媒の立体制御により反応が進行し、目的のジアステレオマーを主生成物として得ることができた。種々の条件検討の結果、LiOTf の添加により反応性・選択性がともに改善され、アルドール体が 85% 収率、4:1 の選択性で得られた。このアルドール体をアセトニド **6** に変換し、11 位の不斉点を野依還元により制御して 10:1 以上の選択性で目的のジアステレオマー **19** を得ることができた。ここにおいて、**2** の全ての不斉中心を触媒的不斉反応にて制御することができたことになる。続くアセチレン部位のヨウ素化、シス還元と水酸基の脱保護により得られたトリオール **20** は結晶性の化合物であったので、この化合物の X 線結晶構造解析を行うことで、化合物が望みの立体配置を有することを確認することができた。**20** の水酸基を選択的に保護して **4** に導き、ビニルスズ化合物 **3** との Stille カップリングによりトリエン部位の導入を行った。この後リン酸基の導入と脱保護を経て、8-*epi*-fostriecin (**2**) の合成を達成した (Scheme 2)。

**Scheme 3. Completion of the synthesis of 2**



**Reagents and conditions:** (a) (*S*)-LLB (10 mol %), LiOTf (20 mol %), THF, -20 °C; (b) 2,2-dimethoxypropane, TsOH-H<sub>2</sub>O, acetone, 50 °C, 65% (d.r. = 4 : 1) (2 steps); (c) Noyori's catalyst **5** (3.3 mol %)-KOH (3 mol %), *i*-PrOH, 81%; (d) NIS, AgNO<sub>3</sub> (0.6 mol eq), EtOH (10 mol eq), acetone, 0 °C, 87%; (e) NBSH, NaHCO<sub>3</sub>, MeOH, 58% (31 % recovery); (f) 1 M HCl aq. in MeOH, 73%; (g) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C; TESOTf, -78 °C to -40 °C, 89%; (h) 1 M HCl aq.-THF-CH<sub>3</sub>CN (1 : 3 : 6), -10 °C, 53% (20% recovery); (i) PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub> (50 mol %), **3**, DMF, 40 °C, 85%; (j) *i*-Pr<sub>2</sub>NP(Oallyl)<sub>2</sub>, 1*H*-tetrazole, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C; *I*<sub>2</sub>, py-H<sub>2</sub>O-THF (1 : 2 : 7), -20 °C; (k) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (100 mol %), PPh<sub>3</sub>, formamide, THF; 48% HF aq.-H<sub>2</sub>O-MeCN (1 : 2 : 20), py, 50% (4 steps).

合成した 8-*epi*-fostriecin (**2**) と fostriecin (**1**) による PP の阻害活性の評価を、4 種類の基質を用いて行った。その結果、次の 2 点が明らかになった。

- ① fostriecin (**1**) と 8-*epi*-fostriecin (**2**) は、それぞれが異なる基質を高い PP2A 選択性にて阻害する。
- ② 8-*epi*-fostriecin (**2**) は fostriecin (**1**) に比べて阻害活性が低い。

この 2 点から、C-8 位の立体化学が fostriecin (**1**) の生物活性に大きな影響を与えることが示された。

## II. 触媒量の外部塩基を用いるニトロアルカン求核剤のアリル位置換反応の開発

ニトロアルカンは窒素源として含窒素生物活性物質の合成に適用可能であるほか、種々の官能基の導入に利用可能であるため、合成的有用性が非常に高い。しかし、有機合成において最も有用な不斉炭素構築法の1つである触媒的不斉アリル位置換反応において、ニトロアルカンを求核剤に用いる例は少ない。また、ニトロアルカン求核剤の反応には通常当量以上の外部塩基を用いるが、触媒量や塩基非存在下での反応も可能である。しかし、そのような場合には、目的物の収率が中程度を超えず、適用可能な基質も反応性の高いものに限定される。触媒量の外部塩基での反応は、アトムエコノミーの観点だけでなく、触媒的不斉反応へのアプローチとして不斉塩基の使用を選択肢に入れられる点からも、望ましい。そこで、筆者は触媒量の外部塩基存在下で、高収率かつ高い基質一般性が得られる反応の開発を行うこととした。

Table 1 に示すように、非プロトン性極性溶媒 DMSO 中で強塩基 DBU を用いた場合に、最もよい結果が得られた。極性溶媒中においては、生成する $\pi$ -アリルパラジウム種のカチオン性、およびそのカウンターアニオンであるアルコキシドの塩基性が上がるために、DBU の再生およびニトロナートの求核反応が加速されるためであると考えられる。続いて、パラジウムのリガンドとして  $\text{PPh}_3$  または *rac*-BINAP を用いて、基質一般性の検討を行った (Table 2)。Entry 5 のように  $\pi$ -アリルパラジウム種が 2 つのアルキル置換基を有する場合はほとんど反応が進行しなかったものの、その他の entry においては、従来は触媒量の塩基を用いる条件では低収率であった種々の基質において良好な結果を得ることができた。

Table 1. Solvent/base effect

entry	base	solvent	yield (%)
1	DABCO <sup>a</sup>	toluene	6
2	DABCO	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	4
3	DABCO	THF	11
4	DABCO	DMF	35
5	DABCO	DMSO	50
6	DABCO	<sup>t</sup> BuOH	0
7	DABCO	MeOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0
8	La(O <sup>i</sup> Pr) <sub>3</sub>	DMSO/THF	14
9	<sup>i</sup> Pr <sub>2</sub> NEt	DMSO	15
10	TBD <sup>b</sup>	DMSO	71
11	TMG <sup>c</sup>	DMSO	75
12	DBU <sup>d</sup>	DMSO	86

<sup>a</sup> DABCO = 1,4-Diazabicyclo[2.2.0]octane

<sup>b</sup> TBD = 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene

<sup>c</sup> TMG = 1,1,3,3-Tetramethylguanidine

<sup>d</sup> DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene

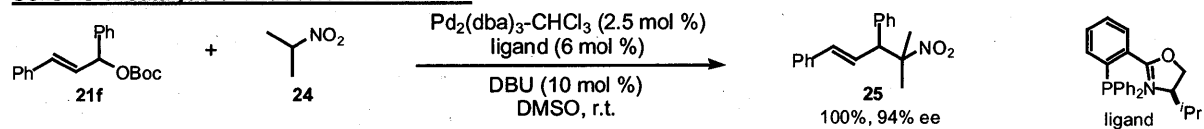
Table 2. Substrate generality

entry	21	22	X	temp. (°C)	yield (%)
1			0.5	r.t.	96
2			1	50	100
3			1	50	82
4			0.5	50	72
5			1	50	trace
6 <sup>a</sup>			1	r.t.	71
7			1	50	79
8 <sup>a</sup>			2	50	82

<sup>a</sup> Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2 mol %) was used as catalyst. In entry 6, d.r. = 1.1:1.

現在、不斉反応への展開を検討中である。初期検討の結果の一例を下に示す(Scheme 4)。

**Scheme 4. Catalytic enantioselective reaction**



【参考文献】 (1) Maki, K.; Motoki, R.; Fujii, K.; Kobayashi, T.; Tamura, S.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17111. (2) Fujii, K.; Maki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 733.