

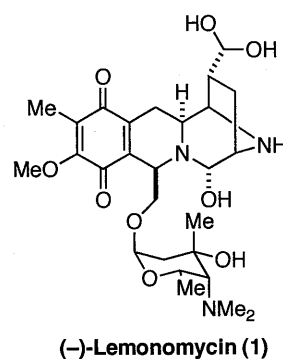
論文要旨

論文題目 (-)-レモノマイシンの合成研究

氏名 赤岩 路則

【背景・目的】

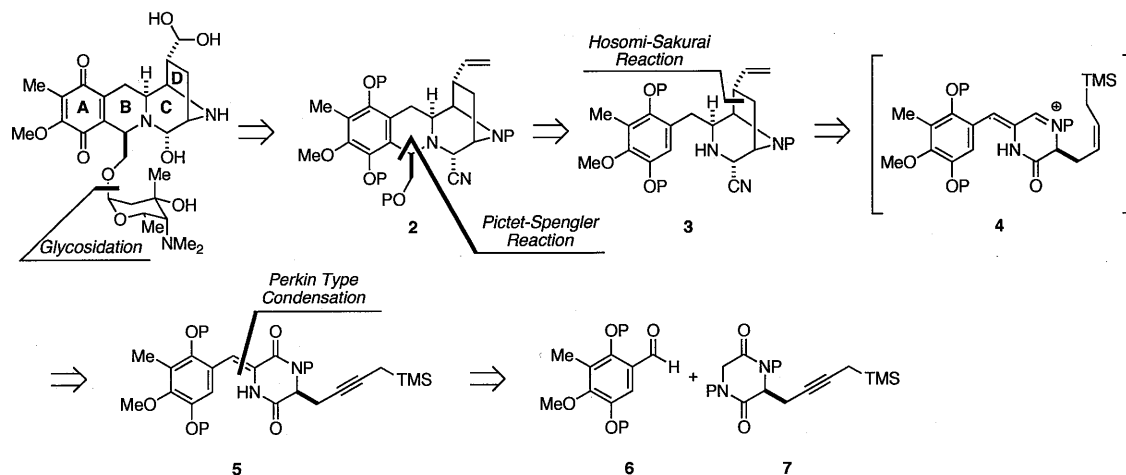
(-)-レモノマイシン(1)は1964年、放線菌の一種である *Streptomyces candidus* より単離され、2000年に構造決定されたテトラヒドロイソキノリンアルカロイドである。近年 MRSA や VRE に対して優れた抗菌活性を示すことが報告されており¹、新規医薬品のリード化合物として重要な化合物である。構造上の特徴としては窒素原子を含むピシクロ[3.2.1]骨格が挙げられ、また、類似のアルカロイドには例をみない 2,6-ジデオキシ-4-アミノ糖を有しているという点で合成化学的にも興味深い化合物である。しかし、その全合成の報告は Stoltz らによる一例のみであり²、我々は誘導体合成にも適用可能な合成ルート³の確立を目指し、全合成研究に着手した。



【逆合成解析】

アミノ糖部位は合成の終盤にグリコシル化反応を用いて導入することとし、四環性化合物である鍵中間体 2 を設定した。2 における B 環構築の鍵反応としては、Pictet-Spengler 反応を用いることとした。3 の C、D 環に相当するピシクロ[3.2.1]骨格は、イミニウムカチオン 4 を生成させ、分子内 Hosomi-Sakurai 反応により構築することとした³。A、C 環を有するプロパルギルシラン誘導体 5 は Perkin 型の縮合反応を利用することで効率的に合成できると考えた⁴。その出発物質として、芳香族アルデヒドユニット 6 と光学活性体のジケトピペラジニンユニット 7 を用いることとした (Scheme 1)。

Scheme 1

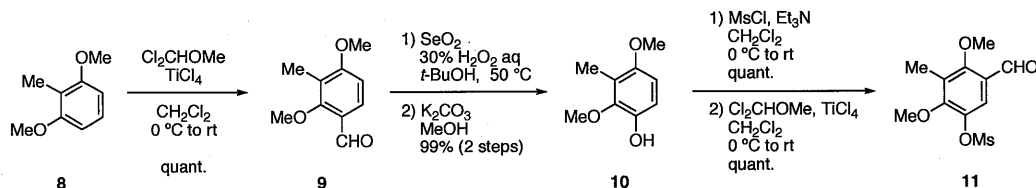


【結果・考察】

芳香族アルデヒドユニットの合成は以下のように行った (Scheme 2)。

出発原料である 2,6-ジメトキシトルエン **8** をホルミル化し、アルデヒド **9** とした。続いて Baeyer-Billiger 酸化を行いホルメートとした後に、塩基処理することでフェノール **10** へと変換した。最後にフェノール性水酸基をメシル化し、その後、位置選択的なホルミル化を行うことで目的の芳香族アルデヒドユニット **11** を合成した。

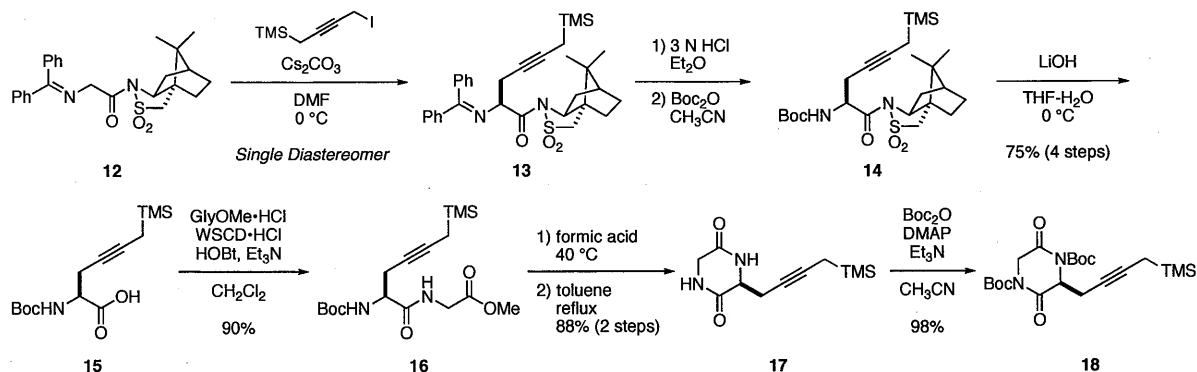
Scheme 2



続いて、光学活性体であるジケトピペラジンユニットの合成を行った (Scheme 3)。

不斉補助基を有するグリシン誘導体 **12**⁴ を用い、プロパルギルヨージドとの不斉アルキル化を行うことで単一のジアステレオマーとしてアルキル化体 **13** を得た。続いて酸性条件下ベンゾフェノンイミンを加水分解し、生じたアミンを Boc 基で保護し、化合物 **14** とした。**14** は塩基性条件下、不斉補助基を除去することでプロパルギルグリシン誘導体 **15** へと変換した。**15** はグリシンエチルエステル塩酸塩と縮合させ化合物 **16** とした後に、Boc 基の除去と続く環化によりジケトピペラジン骨格を構築し化合物 **17** へと導いた。最後に二つのアミド部位の NH に Boc 基を導入し、望みであるジケトピペラジンユニット **18** を合成した。

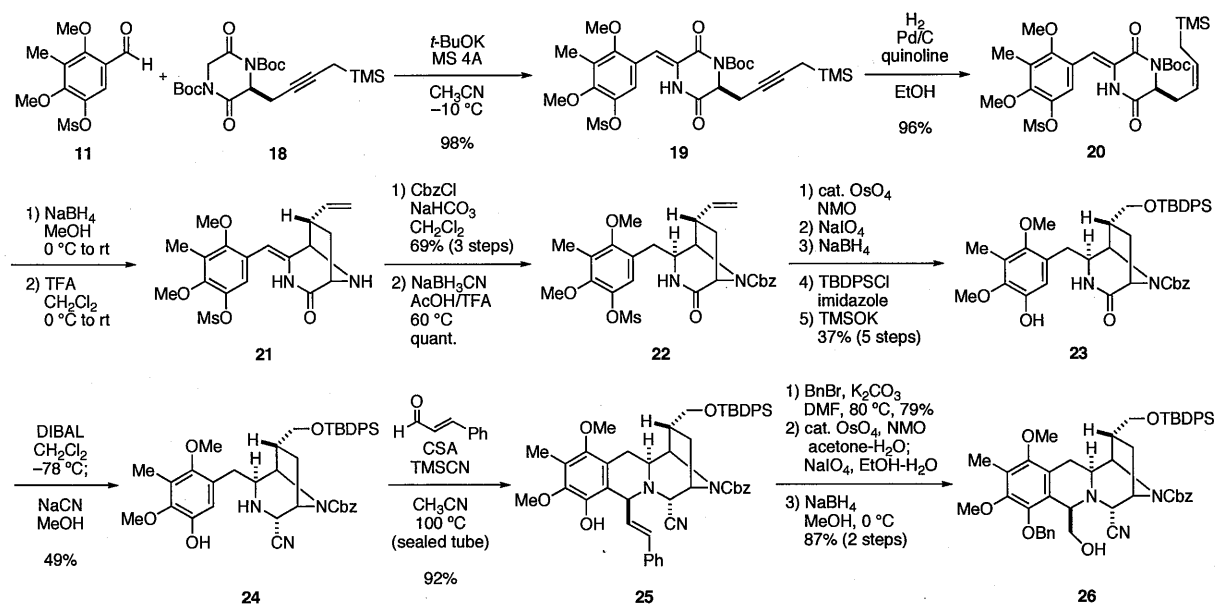
Scheme 3



以上、高度に官能基化された芳香族アルデヒド **8** と光学活性体であるジクトピペラジン **18** を合成したので、それらを用いた (-)-レモノマイシン (**1**) のアグリコンユニットの合成を以下に示す (Scheme 4)。

まず一つ目の鍵反応である Perkin 型の縮合反応を行った所、反応は速やかに進行し、目的のカップリング体 **19** を高収率、かつ Z 体選択的に得ることに成功した。続いて **19** の三重結合部位は部分還元することでアリルシラン **20** とし、次に二つ目の鍵反応である分子内 Hosomi-Sakurai 反応を行った。つまり、イミド部位を還元してヘミアミナルとした後、トリフルオロ酢酸で処理した所、イミニウムカチオンの生成、続くアリルシランからの環化が進行し、完全な立体選択性にてビシクロ[3.2.1] 骨格を有する化合物 **21** を得た。**21** の二級アミンを Cbz 基で保護した後、酸性条件下エナミド部位の還元を行った所、ビシクロ骨格の立体的により空いている exo 側から還元が進行し、望みの立体化学を有する化合物 **22** を得た。**22** はその後、五段階にてフェノール **23** へと変換した。**23** は水素化ジイソブチルアルミニウムを用いアミド部位の還元を行いヘミアミナルとした後、シアン化ナトリウムを作用させることでアミノニトリル **24** とした。次に三つ目の鍵反応である Pictet-Spengler 反応により、B 環構築を試みた。種々条件検討を行った結果、シンナムアルデヒド、カンファースルホン酸、シアン化トリメチルシリルを用いて加熱条件下反応を行った所、単一のジアステレオマーとして目的の四環性化合物 **25** を高収率にて得ることに成功した。最後に **25** は二重結合の酸化的切断の後、生じたアルデヒドを還元することで、レモノマイシンのアグリコンユニットであるアルコール **26** へと変換した。以上、(-)-レモノマイシン (**1**) の鍵中間体である四環性化合物の効率的合成法を確立した。

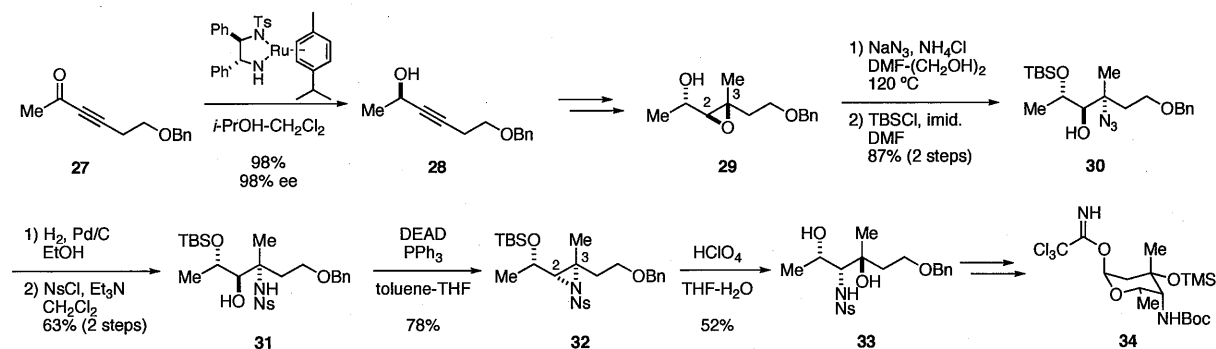
Scheme 4



次に、アミノ糖部位の合成を以下に示す (Scheme 5)。

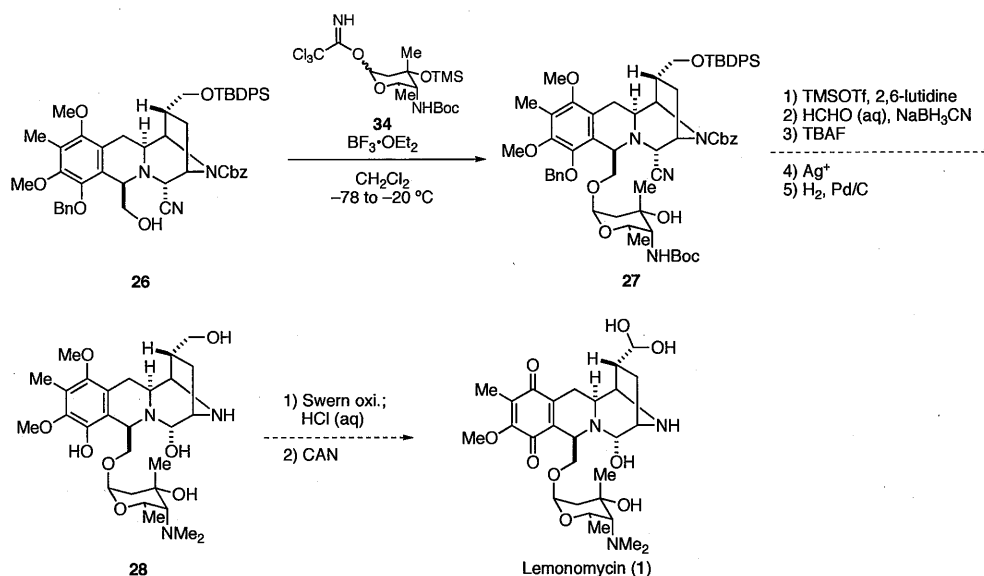
ケトン **27** は不斉還元により光学活性体のプロパルギルアルコール **28** とし、その後 **28** は anti-2,3-エポキシアルコール **29** へと変換した。続くアジド基の導入は予想に反し、より立体的に混んでいる 3 位に導入され、その後、二級水酸基の一つを TBS 基で保護しアルコール **30** を得た。次に、アジド基の還元、生じた一級アミンを Ns アミドへと変換し化合物 **31** とした。**31** は光延反応条件により、速やかにアジリジン環を形成し Ns アジリジン **32** を与えた。ここで、アジリジン環の位置、ジアステレオ選択的な開環を試みた。結果として酸性条件下、立体的に混んだ四級炭素上で水の付加反応が進行し、ジアステレオ選択的なアジリジン開環反応に成功し、ジオール **33** を得た。最後に、**33** を数段階にてアミノ糖のトリクロロアセトイミデート体 **34** へと変換した。

Scheme 5



最後に、先に合成したアグリコンとトリクロロアセトイミデートを用いグリコシル化反応を検討した。その結果、ジクロロメタン溶媒中、低温下、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体を用いた所、反応は進行し、目的のカップリング体 **26** を得ることに現在まで成功している。今後はアミノ糖の窒素原子のメチル化と保護基の除去を経て **28** とし、その後は Stoltz らの方法に習い酸化を経て全合成を達成する予定である。

Scheme 5



参考文献

- 1) (a) Whaley, H. A.; Patterson, E. L.; Dann, M.; Shay, A. J.; Porter, J. N. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1964**, *8*, 83. (b) He, H.; Shen, B.; Carter, G. T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2067. 2) Ashley, E. R.; Cruz, E. G.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15000. 3) Rikimaru, K.; Mori, K.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Chem. Commun.* **2005**, 394. 4) Fukuyama, T.; Nunes, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5196. 5) Oppolzer W.; Moretti, R.; Thomi, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6009. 6) Fukuyama, T.; Nunes, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5196.