

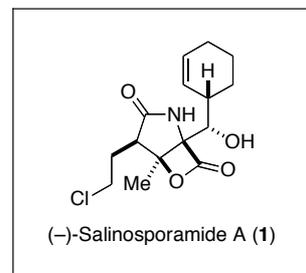
論文の内容の要旨

論文題目 (-)-Salinosporamide A の全合成

氏名 佐藤 信裕

【背景・目的】

(-)-Salinosporamide A (**1**) は2003年 Fenical らによってバハマ沖沿岸に生息する細菌 *Salinospora tropica* から単離された天然物である¹。20S プロテアソームを強力かつ選択的に阻害することが知られており、現在、多発性骨髄腫の治療薬として臨床試験が行われている。構造上の特徴としては、シクロヘキセン環、 β -ラクトン、 α, α -2置換アミノ酸構造を有していることが挙げられ、小分子でありながら高度に多官能基化されている化合物である。**1** は、その強力な生理活性と特異な分子構造により多くの合成化学者の興味を引きつけており、これまでに多数の合成研究が報告されてきた^{1b}。筆者もまた効率的かつ立体選択的な**1**の合成法を確立すべく研究を行った。

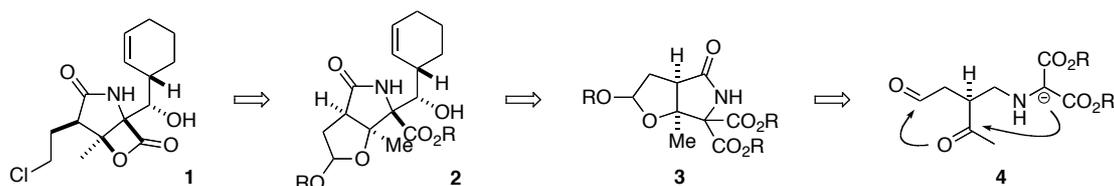


【逆合成解析】

逆合成解析を **Scheme 1** に示す。まず、塩素原子は水酸基を足がかりとして導入でき、また β -ラクトン部位はアルコールとカルボン酸から構築できることを考えると、**2**の有するアセタール部位を還元的に開裂することで**1**が合成可能である。ここで、アルデヒドに対するシクロヘキセニル金属種の求核付加反応によってシクロヘキセン環を導入するものとする、**3**の有する2つのエステル部位を順次変換することで**2**を得ることができる。また、**4**のような鎖状化合物においてマロン酸部位からケトンへと環化を行い、生じたアルコールからアルデヒドに対して再度環化反応を行うことで、連続

する不斉中心を制御しつつ **3** の有するピシクロ[3.3.0]骨格が構築可能であると考えた。

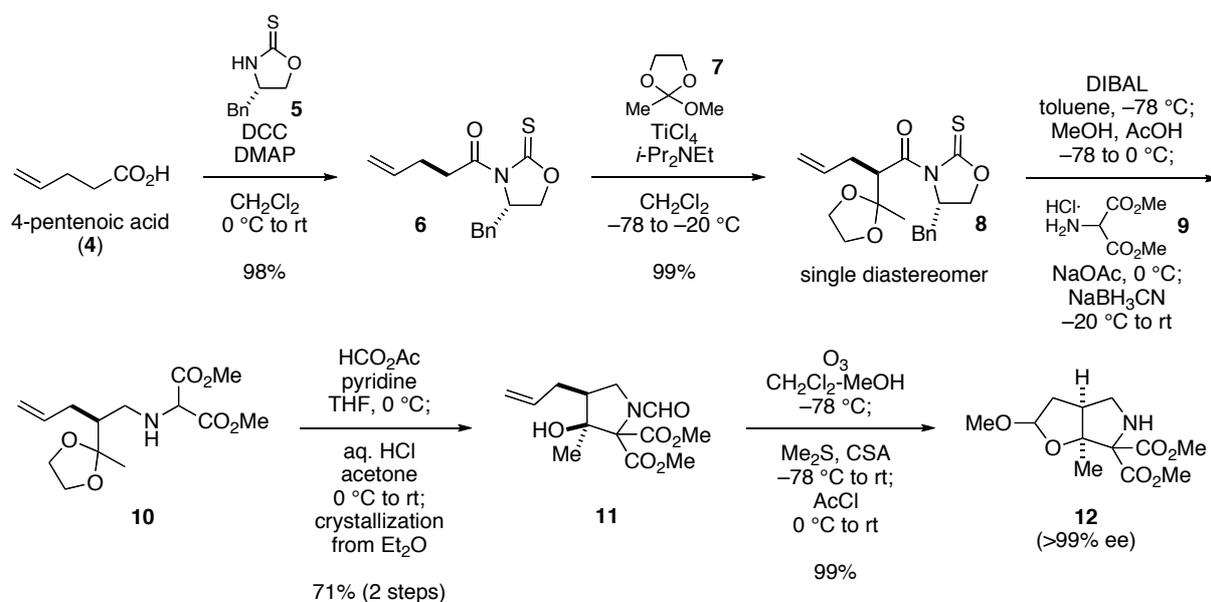
Scheme 1



【結果・考察】

3 に含まれる不斉中心は不斉補助基を利用して構築することとし、鍵中間体 **3** の合成を以下のように行った (**Scheme 2**)。まず、市販の 4-ペンテン酸 (**4**) に対し、L-フェニルアラニンから容易に調製可能であるオキサゾリジンチオン **5** を縮合させた。続いてメチルケトン等価体の導入を試みたところ、反応は円滑に進行し望みとする化合物 **8** を単一の異性体として得ることができた。ここで不斉補助基を還元的に除去し、生じたアルデヒドを単離することなくワンポットにて還元的アミノ化の条件に付したところ、再現性よくアミン **10** を得ることに成功した。続いてアミン部位をホルミル基によって保護したのち、塩酸で処理することによりケトン部位の脱保護を行った。するとマロン酸部位からケトンに対する環化が起り、ピロリジン誘導体がジアステレオマー混合物として得られた。また同時に環化していないアミノケトンも一部得られたものの、これらの混合物に対してエーテルから結晶化を行うことにより単一の異性体 **11** へと収束させることが可能であることを見出した。得られた **11** に対し、オゾン酸化による二重結合の切断を行ったのちに酸性条件に付したところ、メチルアセタールの形成を伴いながら二環性骨格を構築することができた。さらにホルミル基を除去し、アミン **12** へと変換した。アミン **12** のホルミル化体について HPLC を用いて光学純度を測定したところ、ほぼ光学的に純粋な化合物が得られていることが確認できた (>99% ee)。

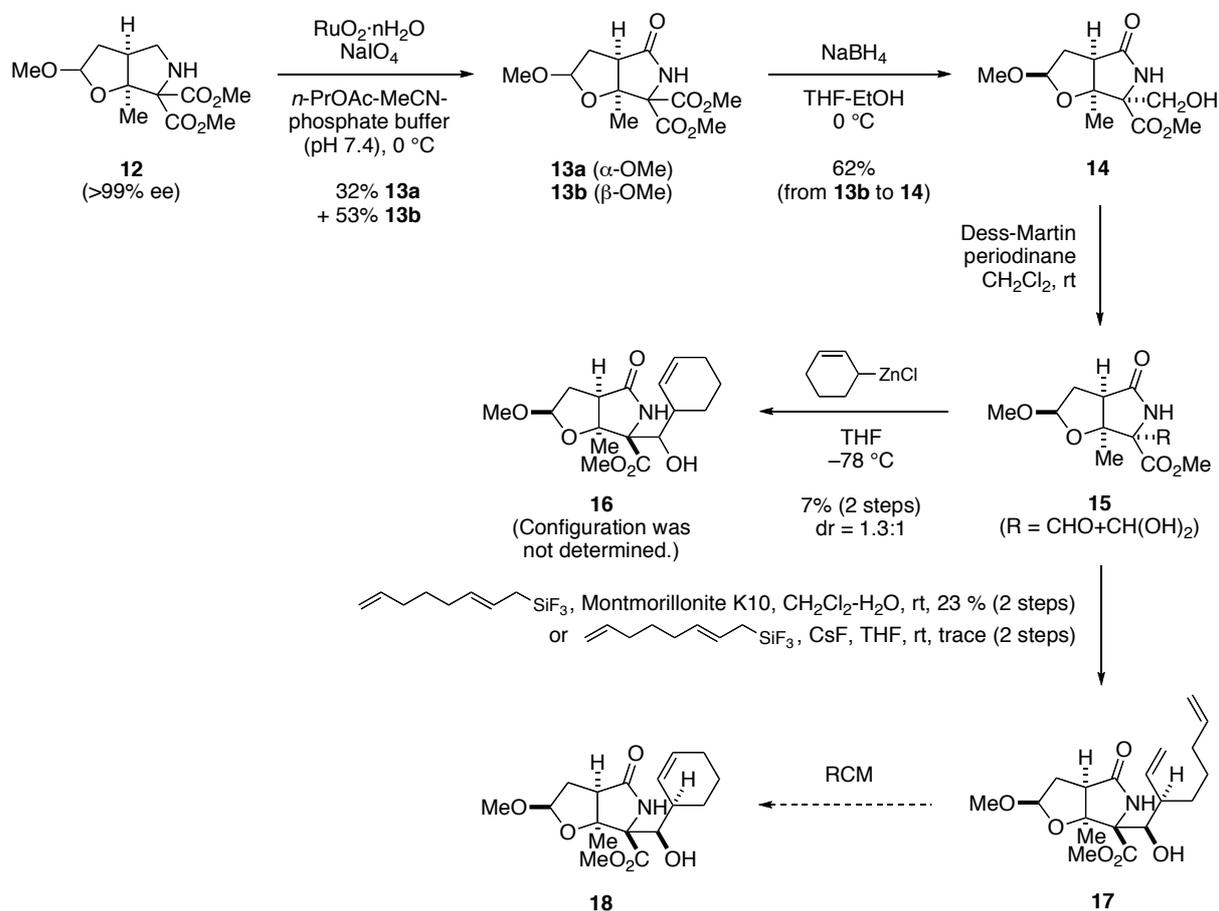
Scheme 2



続いてルテニウム触媒を用いてピロリジン環のラクタムへの酸化を試みたところ、反応は円滑に進行し、アセタール部位の損壊を伴うことなく望みとするラクタム **13** を良好な収率にて得ることに成

功した (**Scheme 3**)。この段階においてメトキシ基に由来するジアステレオマーをカラムクロマトグラフィーによって分離した。ここで2つのエステル部位のうち、より立体障害の少ない位置にあるエステルを選択的に還元し、続いて Dess-Martin 酸化を行ったところ望みとするアルデヒドが水合物との混合物として得られた。この混合物に対して文献既知の条件²に従いシクロヘキセニル亜鉛試薬を作させたところ、付加体は得られたものの収率、立体選択性ともに満足のいくものではなかった。本反応条件を用いた場合、ラクタム部位の窒素原子が PMB 基で保護されている基質においては良好な選択性が得られていると報告されているが、ラクタム部位が無置換の基質における反応は報告されていない。そこで異なるシクロヘキセン環の導入法として、立体選択的なアリル化と続く閉環メタセシスを行うことを考え、まずアリル化反応の検討を行った。その結果、アリルトリフルオロシランまたはアリルトリフルオロボレート塩を用いた場合に単一の異性体として反応成績体 **17** が得ることができた。しかしながら、その立体選択性は望みのものとは逆であった。以上の結果から、ラクタム部位が無置換の状態では望みの選択性を得ることは困難であると判断し、アルデヒドの配座を変える目的で窒素原子の保護を行うこととした。

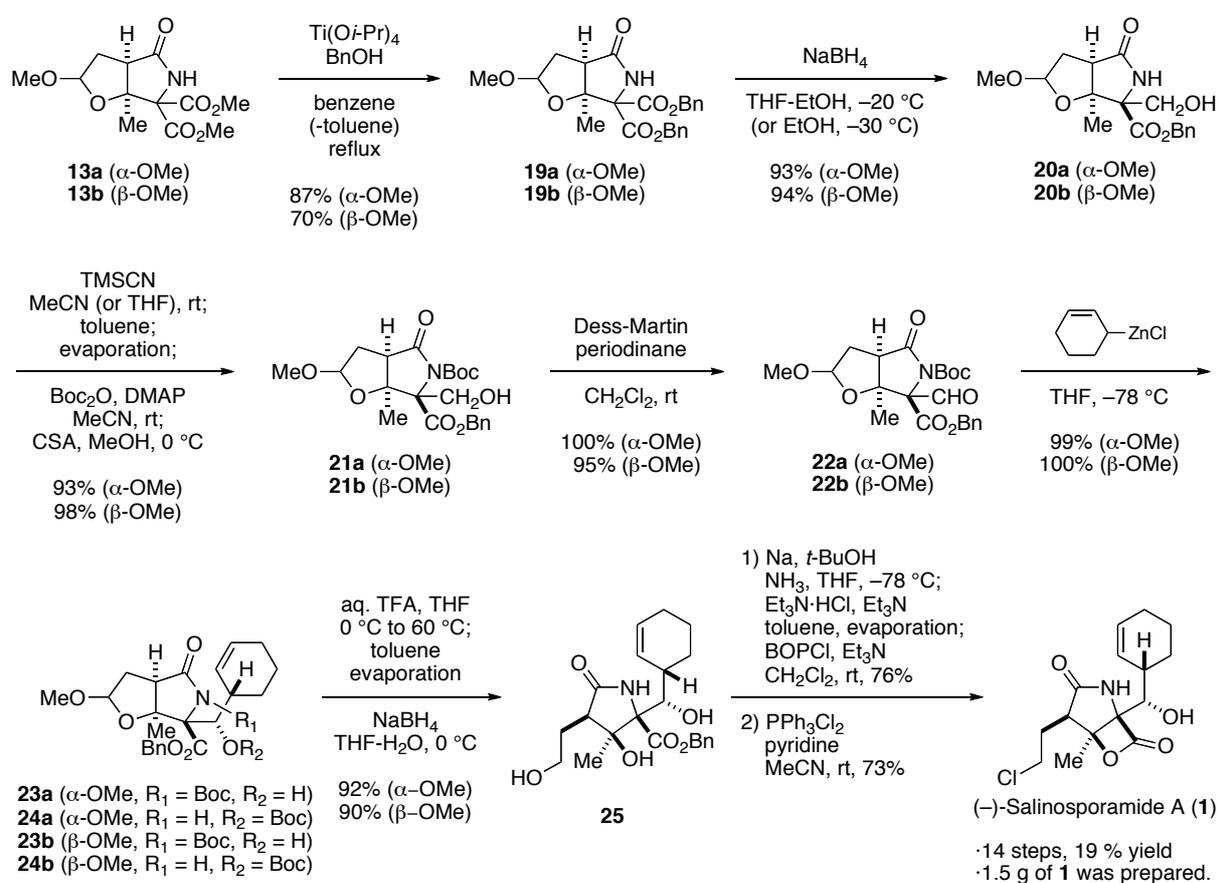
Scheme 3



ラクタム部位の保護に先立ち、後の工程におけるカルボン酸の脱保護を簡便に行うため、エステル交換を行いジメチルエステルをジベンジルエステルへと変換した (**Scheme 4**)。続いて先ほどと同様に水素化ホウ素ナトリウムによって2つあるエステルの一方のみをアルコールへと還元した。ここでラクタム部位の窒素原子を選択的に Boc 化するため、水酸基を TMS 基によって一時的に保護した。すると、続くラクタム部位の選択的な Boc 化および TMS 基の除去は円滑に進行し、**20** からワンポツ

トにて望みとする化合物 **21** を良好な収率にて得ることができた。続いてシクロヘキセン環を導入するため、Dess-Martin 試薬を用いてアルコールを酸化した。このとき、先ほどとは対照的に水和体は全く得られず、望みとするアルデヒド **22** のみを良好な収率にて得ることができた。得られたアルデヒドに対し、シクロヘキセニル亜鉛試薬を作用させた。すると付加反応は円滑に進行し、2 つの不斉中心を完全に制御しつつシクロヘキセン環を導入することができた。このとき同時にラクタム上の Boc 基がアルコールへと一部転位し、**23** と **24** の混合物を与えた。得られた混合物を酸性条件に付したところ、Boc 基の除去とメチルアセタールのラクトールへの変換が一挙に進行した。続いて、生じたラクトールを水素化ホウ素ナトリウムによってジオールへと還元し、**25** とした。最後に、カルボン酸の脱保護とβ-ラク톤の形成、そして1級アルコールの塩素化を行い、Salinosporamide A の全合成を達成した。

Scheme 4



以上、筆者は市販の4-ペンテン酸を出発原料として14段階、総収率19%にてSalinosporamide Aの不斉全合成を達成した。本合成経路はこれまで報告されたいずれの合成よりも総収率が高いものである。さらに、各工程をグラムスケールにて実施することも容易であり、実際に筆者はSalinosporamide Aを1.5 g合成している。

【参考文献】

- (1) (a) Felig, R. H.; Buchanan, G. O.; Mincer, T. J.; Kauffman, C. A.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 355. For a recent review, see: (b) Gulder, T. A. M.; Moore, B. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9346. (2) Reddy, L. R.; Saravanan, P.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6230.