

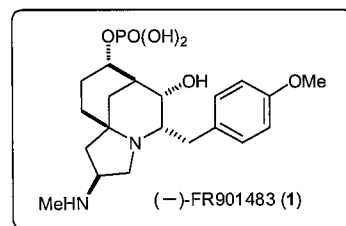
論文の内容の要旨

論文題目 (一)-FR901483 の全合成

氏 名 家田 成

【背景・目的】

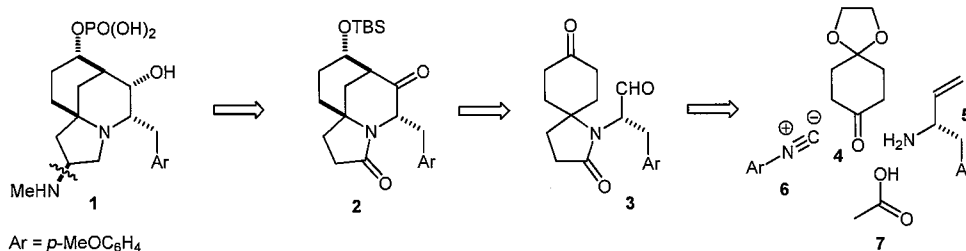
(一)-FR901483 (1)は、福島県いわき市の土壌より採取されたカビの一種、*Cladobotryum* 属 No. 11231 の醗酵ブロスより、藤沢薬品工業株式会社(現アステラス製薬株式会社)のグループにより単離、構造決定された免疫抑制作用を持つ化合物である¹。その注目すべき生理活性と特異な三環性骨格、およびコンパクトな構造の中に多彩な官能基を併せ持つことから、近年、多くのグループによって全合成の標的化合物とされてきた²。しかしながら、いずれ全合成も、立体制御や類縁体合成へ向けた柔軟性において満足のいくものではなかった。そこで筆者は、(一)-FR901483 (1)の高立体選択的なラセミ体としての全合成を完了した後^{2a}、得られた知見を光学活性体の全合成に適用すべく、合成研究に着手した。



【(-)-FR901483 の逆合成解析】

Scheme 1 に逆合成解析を示す。本研究を行うにあたり、種々の合成経路を検討した結果、ラセミ体全合成の際に経由した中間体 **2** を光学活性体として合成することとし、このものを合成するための鍵反応として、Ugi 4CC 反応³、およびジアステレオ選択的な分子内アルドール反応を用いることとした。この戦略の採用により、(-)-FR901483 (1)の持つ総ての炭素原子を一段階で揃えることができ、かつまた、フラグメントに適切に置換基を配することで、本化合物が持つ特異な置換基導入の足がかりとすることができる。以上の戦略に従い (-)-FR901483 (1)の新規合成経路を確立した。以下にその詳細を述べる。

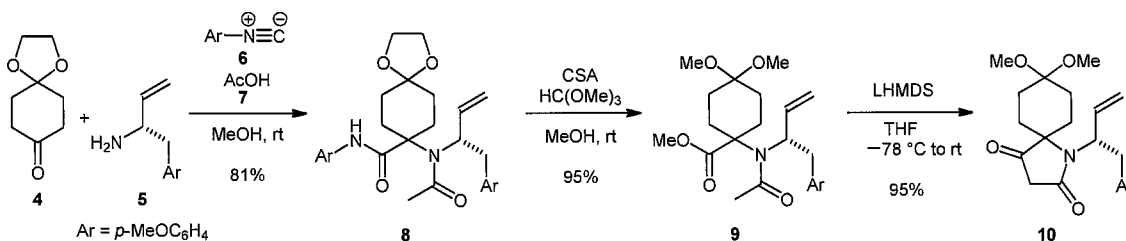
Scheme 1



【合成研究】

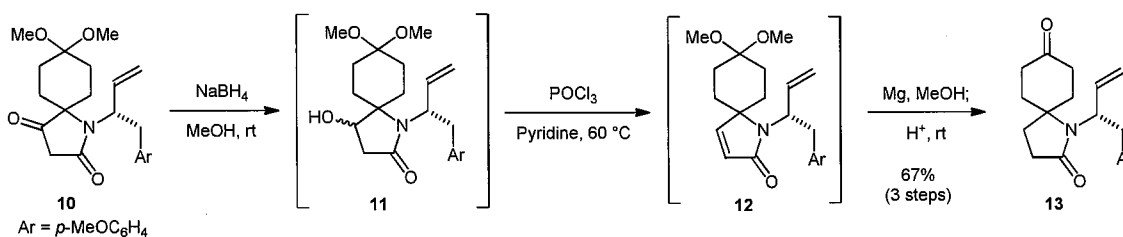
容易に入手可能なケトン 4、上述の光学活性アミン 5 とイソシアニド 6 を、酢酸 7 存在下、Ugi 4CC 反応を行うことで、Ugi 縮合体 8 を得た。Ugi 縮合体 8 のアリアルアミドの変換に関しては、当初困難が予想されたが、メタノール中、酸性条件に付すことで、分子内のアセトアミド基の隣接基関与により加メタノール分解が容易に進行し、メチルエステル 9 が得られることを見出した。続いて LHMDS によるアセトアミド、エステル間の分子内縮合により、β-ケトラクタム 10 とした(Scheme 2)。

Scheme 2



得られた β-ケトラクタム 10 をメタノール中、水素化ホウ素ナトリウムにより β-ヒドロキシラクタム 11 へと還元し、更にピリジン中、オキシ塩化リンにより水酸基を脱水した。末端二重結合の存在下における α, β-不飽和ラクタム 12 の 1, 4-還元は、金属マグネシウムによる一電子還元により、末端オレフィンの存在下、官能基選択的に進行した。本反応の酸性条件下での後処理により、ジメチルアセタールをケトンへと脱保護しラクタム 13 を得た(Scheme 3)。

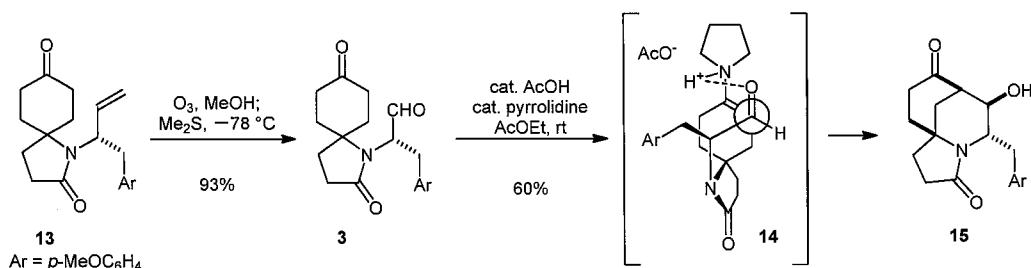
Scheme 3



続いて、オゾン酸化によるオレフィンの開裂によって生成するアルデヒド 3 に対し、触媒量の酢酸とピロリジンを作用させることにより、分子内のケトンとアルドール縮合を行うことで、所望の三環性ケトン 15 をジアステレオ選択的に得ることができた。得られた三環性ケトン 15 の 6 位水酸基は、目的とする (-)-FR901483 (1) とは逆の立体化学を有している。これらの選択性はラセミ体全合成における知見、及

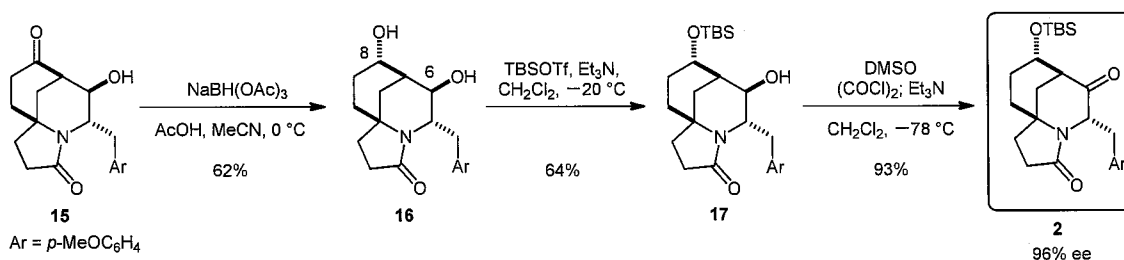
び反応遷移状態 **14** の考察から予想された結果であった(Scheme 4)。

Scheme 4



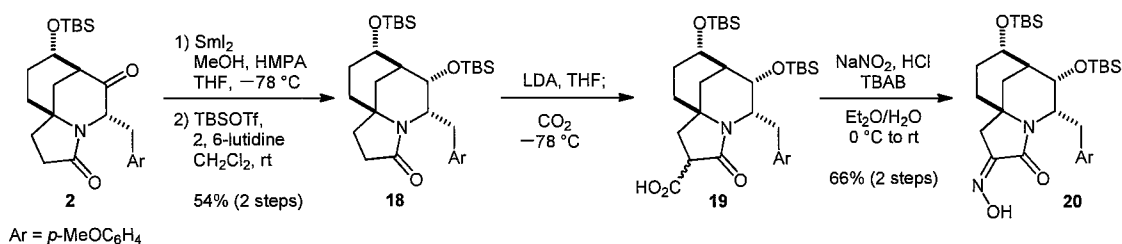
続いて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムにより、**15** のケトンを選択的に還元し、ジオール **16** を得た。生じた2つの2級水酸基の識別に関しては、低温下、TBS トリフラート、トリエチルアミンで処理することにより1段階で8位水酸基のみを選択的に保護することが可能であることを見出した。この手法によりアルコール **17** を得た。得られたフリーの6位水酸基をSwern酸化し、ラセミ体全合成と共通の鍵中間体 **2** を96% ee で得た(Scheme 5)。

Scheme 5



以降は、ラセミ体の全合成のルートに改良を加えて合成を進めた。鍵中間体 **2** のケトンに対し、サマリウムを用いた一電子還元⁴を行うことで、所望の立体化学の水酸基を選択的に得た後、TBS トリフラートにてTBS化して bis-TBS 体 **18** とした。化合物 **18** より LDA で発生させたラクタムのエノラートを二酸化炭素(ドライアイス)でトラップ、得られたカルボン酸 **19** に対し、塩酸酸性下、亜硝酸ナトリウムによるニトロソ化を行うことで、脱炭酸を経てオキシム **20** を得た。本反応の収率、再現性向上には、相間移動触媒の添加が効果的であった(Scheme 6)。

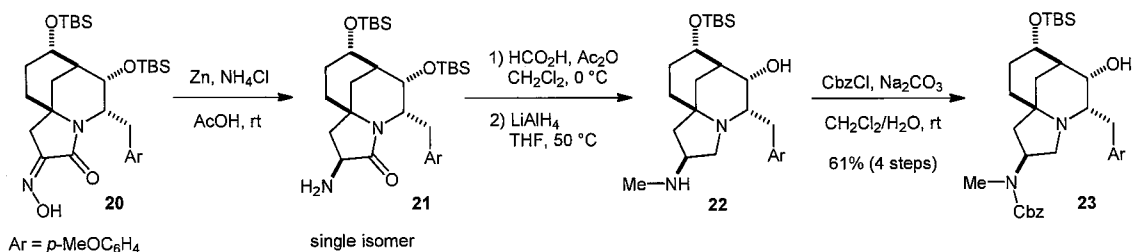
Scheme 6



続いて、得られたオキシム **20** を、金属亜鉛によって一電子還元することにより、立体選択的に所望の1級アミン **21** を得ることができた。得られた1級アミン **21** を、ギ酸-無水酢酸にてホルムアミドとした後、LAHによるラクタムとホルムアミドの同時還元により、**22** を得た。この際、6位の水酸基のTBS基も脱保

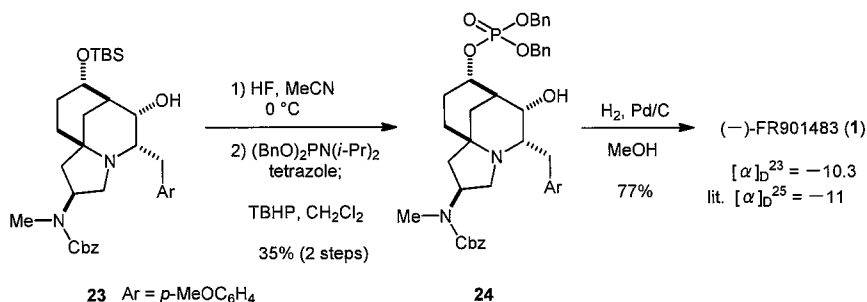
護された。メチルアミノ基を Cbz で保護し、**23** とした(Scheme 7)。

Scheme 7



続いて、リン酸基の導入を **Scheme 8** に示した。すなわち、フッ化水素にて TBS を脱保護してジオールとし、ホスホルアミダイト法⁵によって、選択的にジベンジルエステル **24** を得た。最後に加水素分解により、一挙に脱保護を行い(-)-FR901483(**1**)の全合成を達成した。各種スペクトルデータは天然物と完全に一致し、旋光度も天然物の文献値と良い一致を示した。

Scheme 8



【参考文献】

1. Sakamoto, K.; Tsujii, E.; Abe, F.; Nakanishi, T.; Yamashita, M.; Shigematsu, N.; Izumi, S.; Okuhara, M. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 37.
2. For total Syntheses see: (a) Snider, B. B.; Lin, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7778. (b) Scheffler, G.; Seike, H.; Sorensen, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4593. (c) Ousmer, M.; Braun, N. A.; Ciufolini, M. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 765. (d) Maeng, J.-H.; Funk, R. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1125. (e) Brummond, K. M.; Hong, S.-P. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 907. (f) Carson, C. A.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 777. (g) Ieda, S.; Asoh, Y.; Fujimoto, T.; Kitaoka, H.; Kan, T.; Fukuyama, T. *HETEROCYCLES* **2009**, *79*, 721.
3. For reviews of multicomponent reactions with isonitriles, see: Gokel, G.; Lüdke, G.; Ugi, I. 'Isonitrile Chemistry' ed. by Ugi, I. Academic Press, Inc., New York 1971, 145.
4. For a recent review of SmI₂, see: (a) Molander, G. A.; Harris, C. R.; *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307. (b) Molander, G. A. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 29.
5. For a review of the phosphoramidite method, see: Iyer, R. P. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2223.