

論文の内容の要旨

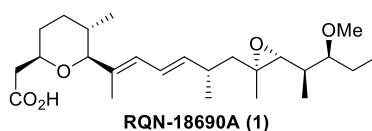
論文題目 RQN-18690Aの不斉全合成及びCuCl-NaBH₄/MeOHによる α,β -不飽和 δ -ラク톤の連続的1,4-, 1,2-還元反応の開発

氏名 松本 泰信

【背景・目的】

RQN-18690A(1)は京都大学の掛谷らのグループにより、*Streptomyces sp.* QN18690 株の培養液中から単離された天然物で、スプライシング反応の阻害に基づく血管新生阻害作用を有することが報告されている¹(Figure 1)。スプライシング反応は pre-mRNA からイントロンを切り出しエキソンを繋ぎ合わせる反応であり、遺伝子がタンパク質に翻訳されて正常に機能するための必須の反応である。この反応はスプライソソームと呼ばれるタンパク質複合体に担われているが、RQN-18690A(1)はその構成因子の一つに作用しその機能を阻害していると考えられている。RQN-18690A(1)は各種スペクトルデータからその相対立体構造が提唱されているものの、絶対立体構造は決定されておらず、これまでに全合成もなされていない。筆者は、その絶対立体配置の決定を目的として RQN-18690A(1)の全合成研究を行った。

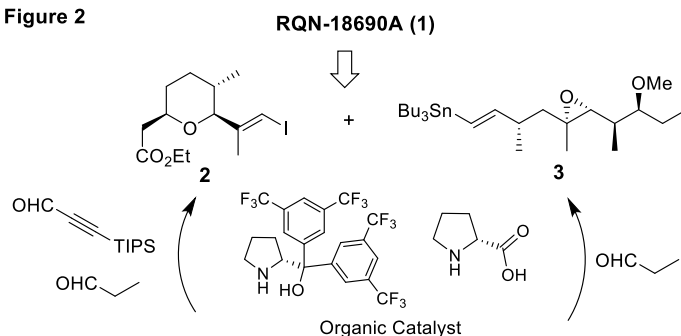
Figure 1



【RQN-18690A の合成戦略】

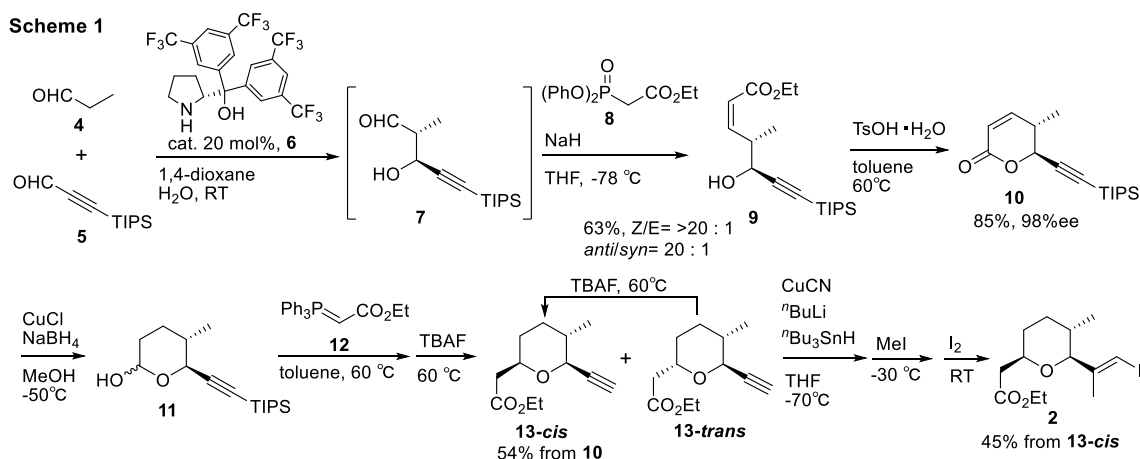
RQN-18690A(1)は 3 つの不斉点を有するテトラヒドロピラン環フラグメント **2** (以下 THP 環フラグメント)とエポキシドを含む 5 つの不斉点を有する側鎖フラグメント **3** がジエンを介して連結した構造で、これら 8 つの不斉点をいかに効率よく構築するかが合成の鍵となる。筆者は、二つのフラグメントを分けてそれぞれを合成し、合成の終盤でそれらを連結させる収束的合成法を用いることにした(Figure 2)。また、有機触媒を用いた不斉反応と One-Pot 反応を利用して効率的な合成を試みることにした。有機触媒は金属触媒と異なり水や酸素に安定で取り扱いが容易であること、高い不斉収率が期待できるといった利点がある。また、One-Pot 反応は一つの反応容器に順次試薬を追加し、複数の反応を連続的に誘導する手法で合成の効率性・操作性を高めることができる。

Figure 2



【THP 環フラグメント **2** の合成】

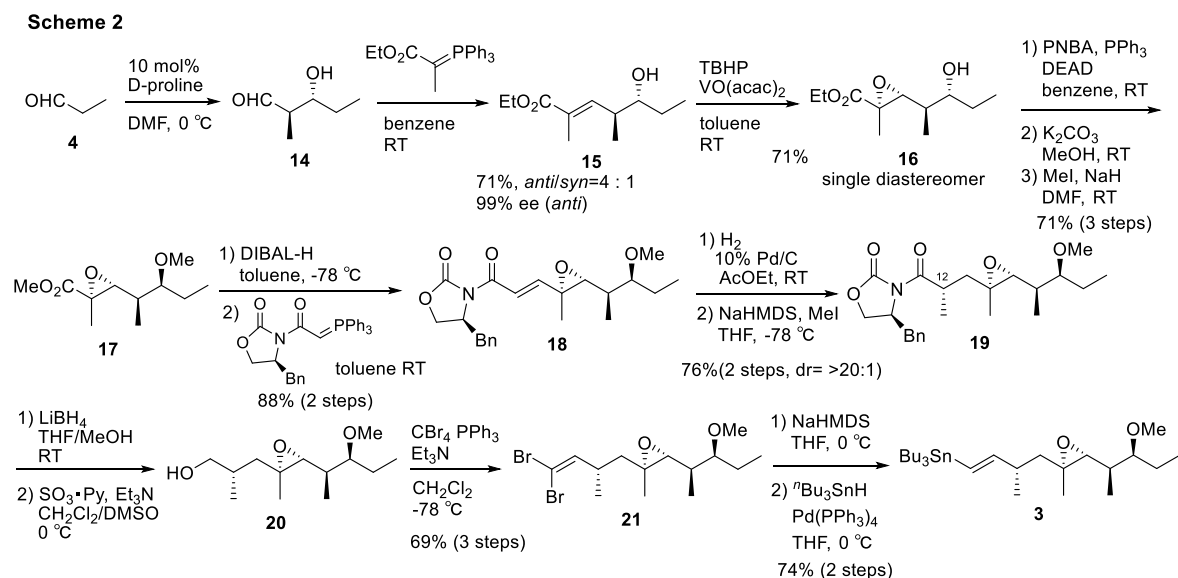
鍵反応である有機触媒 **6** を用いたプロパナール **4** とアルキニルアルデヒド **5** の不斉アルドール反応を行った²。生成するアルデヒド **7** は単離することなく、安藤試薬 **8** を用いた Z 選択的 Horner Wadsworth Emmons 反応に附し³、2 工程収率 63%、Z/E=>20/1、anti/syn=20/1、98%ee(anti)で目的とする Z エステル **9** を得た(Scheme 1)。得られた Z エステル **9** は酸性条件で、対応する α,β -不飽和 δ -ラクトン **10** に誘導した。 α,β -不飽和 δ -ラクトン **10** は CuCl-NaBH₄/MeOH 系による反応条件において連続的に 1,4-, 1,2-還元反応が進行し、対応するラクtoor **11** を与えた。ラクtoor **11** に対し Wittig 試薬を作用させたのち、同一反応系内に TBAF を加える One-Pot 反応を試みた。Wittig 反応、分子内マイケル反応による THP 環の構築、**13-trans** から **13-cis** への異性化、TIPS 基の脱保護、これら 4 つの反応を One-Pot で制御することに成功し、目的とする **13-cis** を効率よく得た。**13-cis** からカップリング前駆体となる側鎖フラグメント **2** への変換にも One-Pot 反応を利用することに成功した。



【側鎖フラグメント **3** の合成】

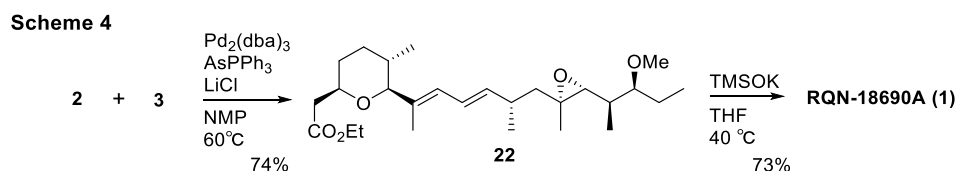
2008 年度東京理科大学大学院修士論文に従い、D-プロリンを触媒としたプロパナール **4** のセルフアルドール反応を軸に、4 つの連続する不斉点を有するエポキシド **16** を高立体選択的に合成した(Scheme 2)⁴。光延反応など 3 工程でメチルエーテル **17** へ誘導した。不斉補助基であるオキサゾリジノンを導入した後、立体選択的メチル化反応により C12 位の立

体を制御した。不斉補助基を還元的に除去した後、Corey-Fuchs らの方法を用いて末端アルキンを構築し⁵、ヒドロスタニル化反応で側鎖フラグメント **3** へ誘導した。



【RQN-18690A の全合成】

2001 年戸島らによる Concanamycin F の全合成に用いられた Stille Coupling の反応条件のもとに二つのフラグメントの連結反応を行い、収率良くカップリング体 **22** を得た⁶。最後、エステルをカルボン酸に変換した。¹H-NMR、¹³C-NMR 及び旋光度(天然体 $[\alpha]_D = +12.2$ ($c=0.033$, MeOH, 22 °C)、合成品 $[\alpha]_D = +14.9$ ($c=0.27$, MeOH, 19 °C))は、天然物のそれと良い一致を示し、RQN-18690A(**1**)の初の不斉全合成を達成し、絶対立体構造を確定した。



【CuCl-NaBH₄/MeOH による α,β -不飽和ラクトンの連続的 1,4-, 1,2 還元反応の開発】

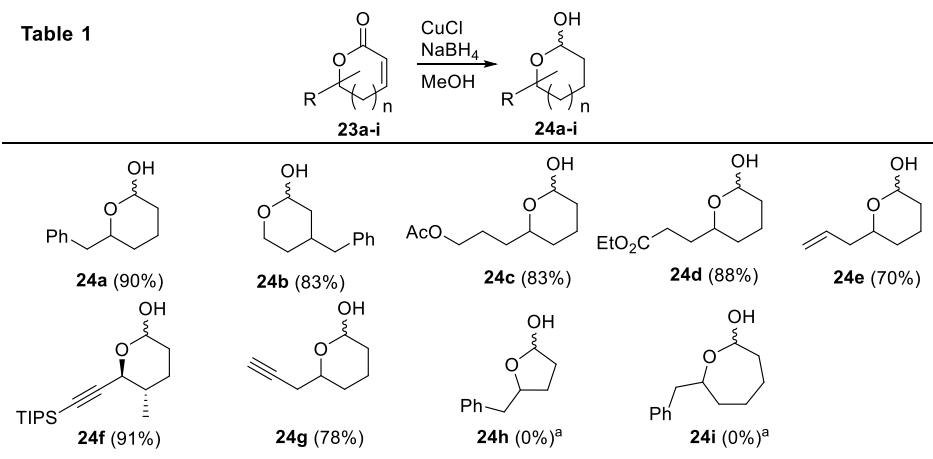
RQN-18690A(**1**)の不斉全合成における THP 環フラグメント **2** の合成において、CuCl-NaBH₄/MeOH 系による α,β -不飽和 δ -ラクトン **10** の還元反応が直接的にラクツール **11** を与えることを発見した(Scheme 1)。CuCl-NaBH₄/MeOH 系による還元反応は α,β -不飽和エステルに対する 1,4-還元法として既に知られているが⁷、本反応のように α,β -不飽和 δ -ラクトンに対する連続的な 1,4-, 1,2-還元により対応するラクツールを収率良く与える手法はこれまでに報告されていない。

α,β -不飽和 δ -ラクトンを対応するラクツールへ還元するためには共役オレフィン及びカルボニル基を還元する必要があるため、多くの場合 2 工程を要する。また還元剤に対する感受性が課題となる場合もあり、官能基選択的にこの 2 段階還元を行うことは通常困難である。

【反応条件の最適化と基質一般性の検討】

反応条件の最適化検討を行った。**23a** をモデル基質に、10 当量の NaBH₄ と 0.5 当量の CuCl を用い-50℃で反応を開始した後-20℃まで昇温させることで対応するラクトール **24a** を単一の生成物として与える反応条件を導き出した。基質一般性について検討を行ったところ、還元試剤に対して感受性を示す官能基を有する基質においても、高収率で対応するラクトールを与えることがわかり、本反応の高い官能基選択性を証明した(**Table 1**)。また、5 及び 7 員環ラクトンに対しては、1,2-還元反応が全く進行しなかった。すなわち、本反応が 6 員環ラクトンに対して選択的であることが示された。

Table 1



General conditions: α,β -unsaturated lactones **23a-i** (1.0 mmol), CuCl (0.5 mmol), NaBH₄ (10 mmol), MeOH (10 mL), -50 to -20 °C, 1 h. Yields are isolated yields.

^aThe corresponding saturated lactones were isolated in 90% and 85% yields, respectively.

【結語】

筆者は有機触媒を利用した不斉アルドール反応と One-Pot 反応を鍵反応に RQN-18690A の初の全合成を達成し、その絶対立体配置を確定した。また、CuCl-NaBH₄/MeOH による α,β -不飽和 δ -ラクトンの連続的 1,4-, 1,2-還元反応が、高い官能基選択性を伴って対応するラクトールを高収率で与え、且つ本反応が δ -ラクトン選択的であることを見出した。

【参考文献】

1. Kakeya, H.; Kaida, D.; Sekiya, H.; Nagai, K.; Yoshida, M.; Osada, H. *J. Antibiot.* **2016**, *69*, 121.
2. Hayashi, Y.; Kojima, M.; Yasui, Y.; Kanda, Y.; Mukaiyama, T.; Shomura, H.; Nakamura, D.; Ritmaleni.; Sato, I. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 2887.
3. Ando, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1934.
4. 松本泰信, 平成 19 年度東京理科大学大学院工学研究科工業化学専攻修士論文
5. (1) Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *36*, 3769. (2) Grandjean, D.; Pale, P.; Chuche, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3529.
6. Toshima, K.; Jyoijma, T.; Miyamoto, N.; Katohno, M.; Nakata, M.; Matsumura, S. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 1708.
7. Narisada, M.; Horibe, I.; Watanabe, F.; Takeda, K. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5308.