

論文の内容の要旨

論文題目 ザラゴジン酸Cおよびアシミシンの全合成

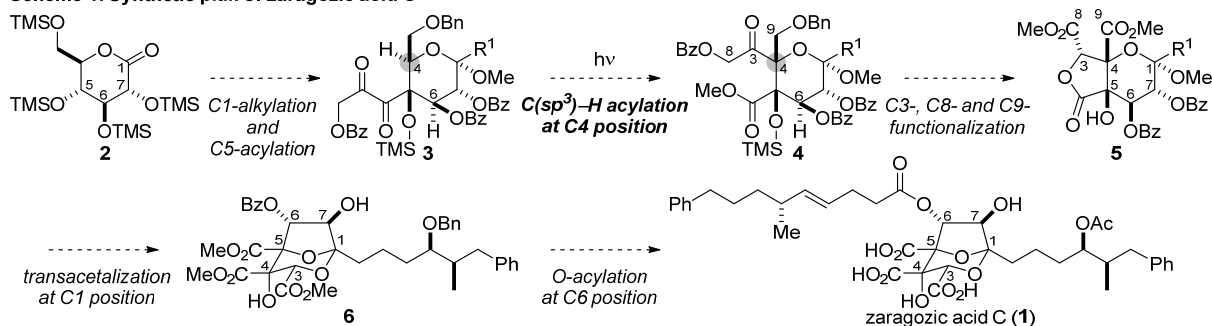
氏名 川俣 貴裕

1. ザラゴジン酸 C の全合成

【序】ザラゴジン酸 C (**1**, Scheme 1)は、1992年に菌代謝産物より単離・構造決定された天然物である^{1a)}。**1**は、スクアレン合成酵素に対する強い阻害活性を有するため、コレステロール生合成の抑制作用を示し¹⁾、新規高脂血症治療薬の開発に向けた創薬リード化合物として期待されている。その構造的な特徴として、6つの連続不斉中心から構成される特異なジオキサビシクロ[3.2.1]オクタン母骨格が挙げられる。この母骨格上には、3つのカルボン酸、2つのヒドロキシ基、C1位アルキル側鎖部位およびC6位アシル側鎖部位が存在している。高度に密集した親水性の酸素官能基と疎水性側鎖を合わせ持つ構造ゆえ、**1**の全合成は極めて挑戦的な課題である。私は、**1**の効率的な合成経路の確立を目指した研究に着手し、その全合成を達成した。

【合成計画】**1**を合成する上での最重要課題は、連続するC4,5位四置換炭素の効率的な構築にある。そこで私は、当研究室で開発したNorrish-Yang光環化反応を経る位置・立体選択的なC(sp³)-H結合のアシル化²⁾を利用する**1**の合成計画を立案した(Scheme 1)。すなわち、出発物としてC6,7位立体中心をすでに有したグルコノラクトン誘導体**2**を設定し、C1位アルキル側鎖導入とC5位アシル基導入によって、1,2-ジケトン**3**を合成する。**3**を鍵となる位置・立体選択的なC(sp³)-H結合のアシル化に付すことで、アシル化体**4**へと導く。このとき、ベンゾイルオキシ基の効果によりC6位メチンC-H結合の反応性は低下し、アシル化はエーテル酸素α位であるC4位メチンC-H結合に対し高い位置選択性を示すと予想した。続いて、**4**のC3,8,9位の官能基変換によりラクトン**5**を合成する。**5**は**1**の母骨格に必要な全ての立体中心および官能基を有している。**5**の分子内アセタール交換によって、母骨格を形成し、**6**へと変換する。最後に、**6**のC6位にアシル側鎖を導入することで**1**を全合成する。

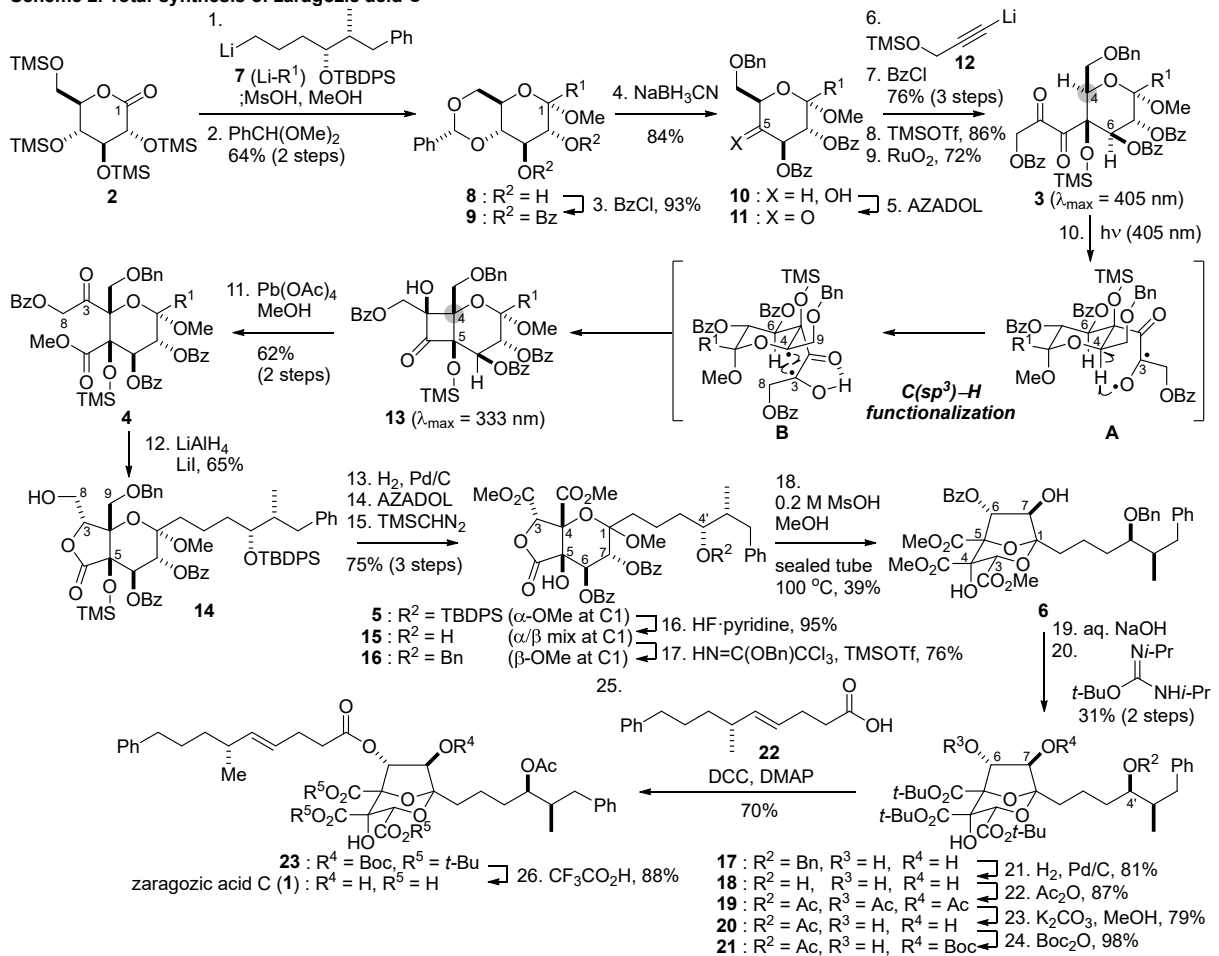
Scheme 1. Synthetic plan of zaragozic acid C



【方法・結果】Scheme 2に**1**の合成経路を示す。市販のラクトン**2**に対し、アルキルリチウム**7**を付加させ、C1位側鎖部位を導入した。続く酸処理によるTMS基の除去後、ベンジリデン保護によりジオール**8**を得た。**8**をベンゾイル保護して**9**とした後、NaBH₃CNを用いたアセタールの位置選択的開環反応で、アルコール**10**へと導いた。**10**のC5位ヒドロキシ基をAZADO酸化でケ

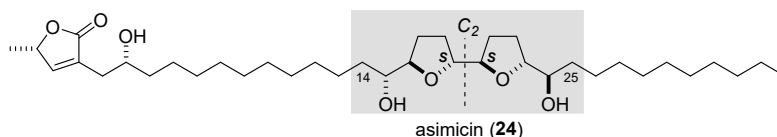
トン **11** とした。続くリチウムアセチリド **12** の立体選択的な付加、1 級ヒドロキシ基のベンゾイル保護、3 級ヒドロキシ基の TMS 保護および三重結合部位のルテニウム酸化の 4 工程により、1,2-ジケトン **3** を得た。**3** に 405 nm LED を用いて照射したところ、鍵となる Norrish-Yang 光環化反応は期待した C4 位において完全な位置・立体選択性(A→B)を示し、シス縮環したシクロブタノン **13** を与えた。続いて MeOH 溶媒中、Pb(OAc)₄ を作用させ、**13** の四員環を酸化的に開裂し、ケトエステル **4** を得た。**4** に対し、LiI 存在下 LiAlH₄ を作用させることで、C3 位ケトンのヒドリド還元が立体選択的に進行した。この際、C8 位ベンゾイル基の除去とラクトン形成が起こり、**14** が得られた。続いて、C9 位ベンジル基の除去、AZADOL 酸化による C8,9 位ヒドロキシ基のカルボン酸への同時酸化およびメチルエステル化の 3 工程で、**14** を **5** へと導いた。HF・pyridine による TBDPS 基の除去で **5** をアルコール **15** とした後、続くベンジル化により **16** を得た。0.2 M MsOH/MeOH 条件下、**16** を封管中で加熱処理することで、分子内アセタール交換を進行させ、所望のザラゴジン酸母骨格 **6** を構築した。塩基性条件下、**6** のベンゾイル基と 3 つのメチルエステル基を一挙に加水分解することでトリカルボン酸とした後、*t*-ブチル化によりトリオール **17** へと変換した。**17** から橋本³⁾および Carreira⁴⁾らの報告を参考に合成を進めた。すなわち、ベンジル基の除去(**17**→**18**)と、続くアセチル化により **19** を得た。ここから、K₂CO₃/MeOH 条件下 C6,7 位アセチル基の選択的除去(**19**→**20**)、C7 位ヒドロキシ基の選択的な Boc 保護(**20**→**21**)、C6 位ヒドロキシ基へのアシル側鎖 **22** の導入(**21**→**23**)および CF₃CO₂H による保護基の脱保護(**23**→**1**)の 4 工程でザラゴジン酸 C(**1**)の全合成⁵⁾を達成した。

Scheme 2. Total synthesis of zaragozic acid **C**



2. アシミシンの合成研究

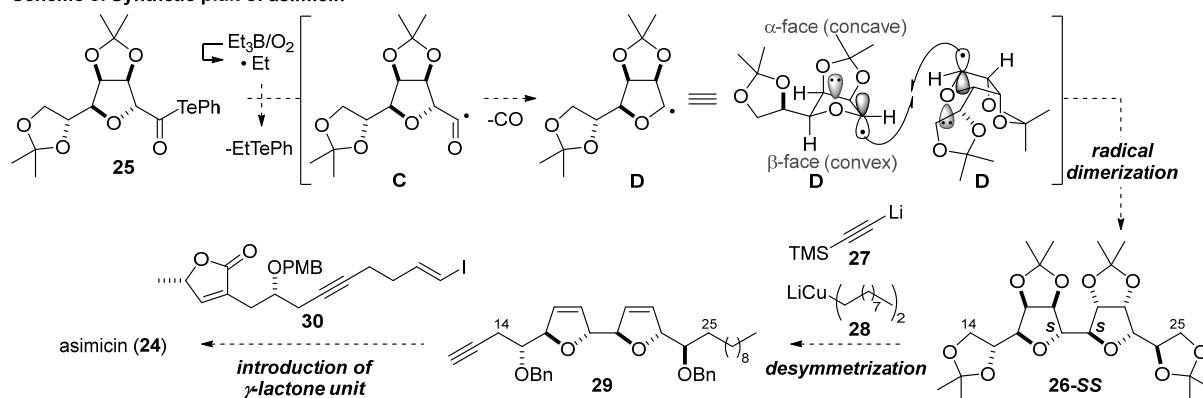
【背景】 アセトゲニン類⁶⁾はバンレイシ科植物より単離される天然物群であり、末端 γ -ラクトン



環と内部 THF 環が長いアルキル鎖で結ばれた構造的特徴を有している。生物学的には、細胞毒性、抗腫瘍、免疫抑制など幅広い生物活性を有する。アセトゲニン類の一つであるアシミシン(**24**)⁶⁾は、NADH 酸化還元酵素に対する強力な阻害活性を有し、癌細胞選択的な抗腫瘍作用を示す。私は、**24** の興味深い生物活性と連続する 2 つの THF 環からなる C₂ 対称骨格(C14-25)に着目し、当研究室で開発したラジカル二量化反応⁷⁾を利用した、**24** の収束的全合成を目指した。

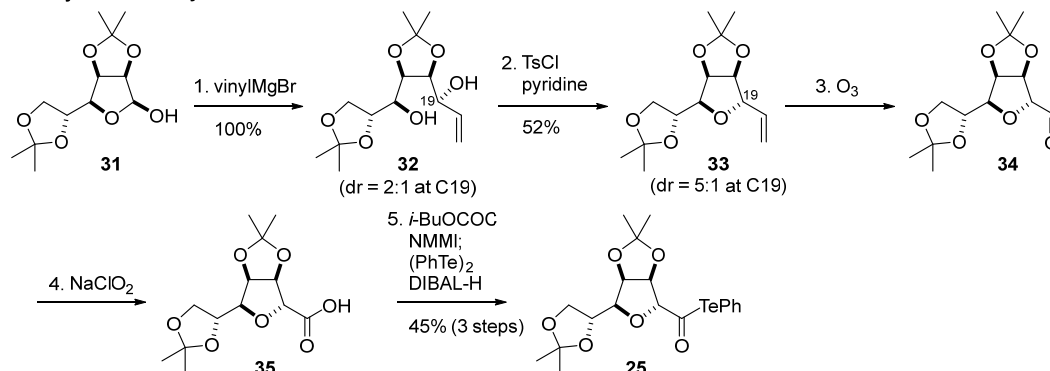
【合成計画】 5,5-シス-縮環構造を有するアシルテルリド **25** に対し、酸素存在下 Et₃B を作用させ、二量化体 **26-SS** を得る(Scheme 3)。本反応では、C-Te 結合の切断で生じるアシルラジカル **C** から脱一酸化炭素が進行し、 α -アルコキシ炭素ラジカル **D** を生成する。続いて、生じた **D** 同士が convex 面から二量化し、**26-SS** を生成すると予想した。**26-SS** に対し、**27** と **28** を導入することで非対称化を実現し、**29** とする。最後に、菌頭カップリングにて **30** を導入し、**24** とする計画である。

Scheme 3. Synthetic plan of asimicin



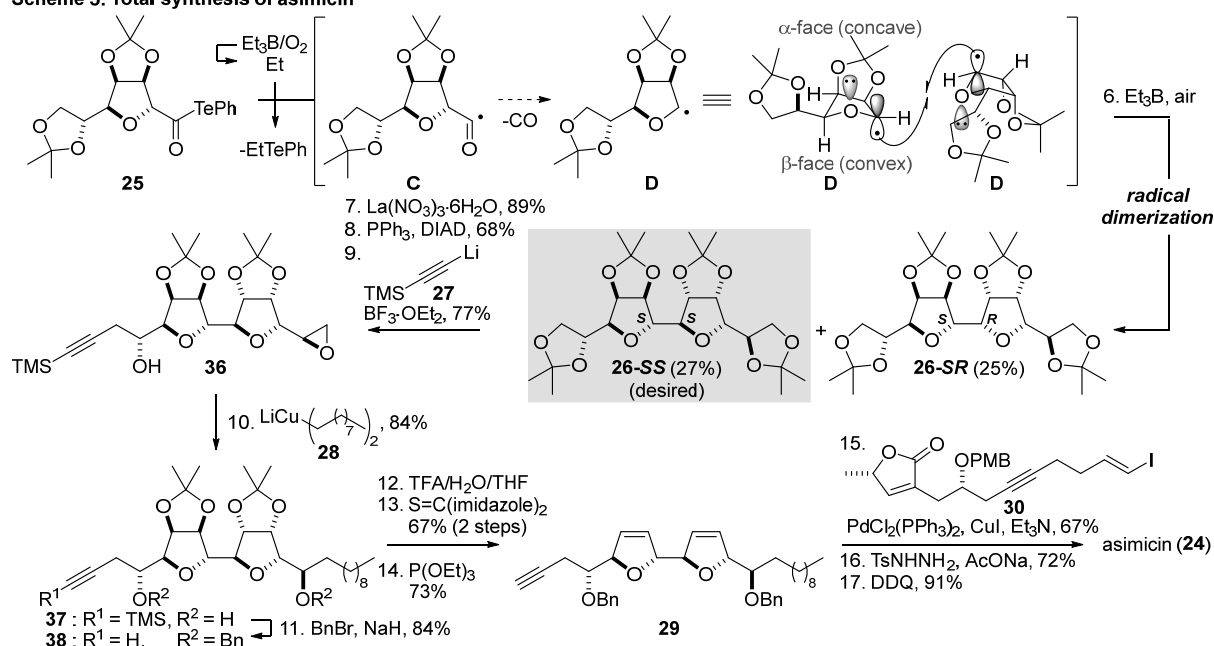
【方法・結果】 鍵反応基質となるアシルテルリド **25** を合成した(Scheme 4)。まず、市販の D-グルコース誘導体 **31** のヘミアセタール部位にビニル基を求核付加させ、アリルアルコール **32** を得た。続いて、TsCl とピリジンを用いて Ts 化し、分子内 S_N2 反応によって THF 環を再構築することで、**33** とした。**33** のオレフィンは、オゾン酸化で、アルデヒド **34** へと変換したのち、Pinnick 酸化にてカルボン酸 **35** を得た。得られたカルボン酸は、活性エステルへと変換したのち、(PhTe)₂ と DIBAL-H から調製したフェニルテルロアニオンを求核付加させ、アシルテルリド **25** とした。以上により、鍵反応基質 **25** の合成を市販原料から 5 工程にて完了した。

Scheme 4. Synthesis of acyl telluride



次に、鍵反応と全合成を示す(Scheme 5)。まず **25** に対し、酸素存在下 Et_3B を作用させたところ、期待通りアシルラジカル **C** の生成と続く脱一酸化炭素で生じる α -アルコキシラジカル **D** の二量化が進行し、二量化体 **26-SS** と **26-SR** を与えた。本反応の立体選択性は、**D** の *cis* 縮環した 5 員環構造の convex 面から優先的に反応が進行することで説明できる。 $\text{La}(\text{NO}_3)_3$ を用いて、 C_2 対称分子 **26-SS** の末端の 2 つのアセトニド基のみを選択的に除去し、続く光延反応でビス-エポキシドへと変換した。得られた C_2 対称なビス-エポキシドに対し、リチウムアセチリド **27** を作用させ、非対称化されたアルキン **36** を得た。続いて、Gilman 反応剤による炭素鎖伸長(**36**→**37**)と TMS 基の除去を伴うベンジル保護で **38** を得た。**38** から酸素官能基の除去を含む 3 工程で、**29** を合成した。最後に、**30** を導入し、ジイミド還元と保護基の除去で、アシミシン(**24**)の全合成を達成した。以上により、 C_2 対称な合成中間体を設計することで、多官能基同時変換を実現し、効率的な **24** の合成経路を確立することができた。

Scheme 5. Total synthesis of asimicin



【結語】 第一に、高酸化度中間体において α -アルコキシ炭素ラジカルを用いた厳密な立体制御を実現し、市販の **2** から 26 工程にて **1** を全合成した。第二に、市販の D-グルコース誘導体 **31** から、ラジカル二量化体の C_2 対称性を利用した収束性の高い 17 工程の変換で、アシミシンの全合成を達成した。本研究で開発した新たな効率的合成経路は、ザラゴジン酸類およびアセトゲニン類の統一的な合成経路の確立に繋がる。

【参考文献】 1) (a) Dufresne, C. *et al. Tetrahedron*. **1992**, *48*, 10221. (b) Dawson, M. J. *et al. J. Antibiot.* **1992**, *45*, 639. (c) Hasumi, K.; Tachikawa, K.; Sakai, K.; Murakawa, S.; Yoshikawa, N.; Kumazawa, S.; Endo, A. *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 689. 2) Kamijo, S.; Hoshikawa, T.; Inoue, M. *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 872. 3) Sato, H. Nakamura, S.; Watanabe, N.; Hashimoto, S. *Synlett*. **1997**, 451. 4) (a) Carreira, E. M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10825. (b) Carreira, E. M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8106. 5) Kawamata, T.; Nagatomo, M.; Inoue, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1814. 6) Oberlies, N. H.; Croy, V. L.; Harrison, M. L.; McLaughlin, J. L. *Cancer Lett.* **1997**, *115*, 73. 7) Masuda, K.; Nagatomo, M.; Inoue, M. *Nature Chem.* **2017**, *9*, 207.