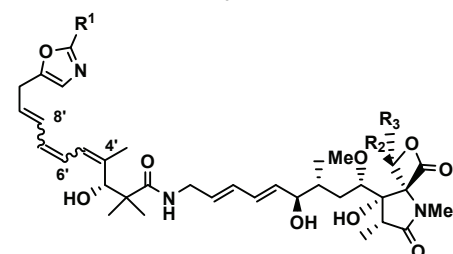


オキサゾロマイシン類天然物の全合成に関する研究

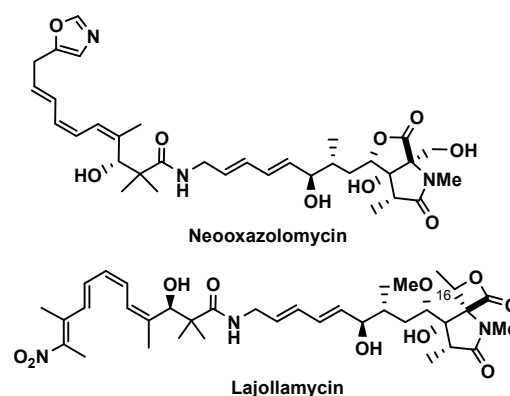
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科生命薬科学専攻 江藤 康平

[目的]

オキサゾロマイシン類天然物は、放線菌 *Streptomyces* 属の培養液から単離された化合物であり、現在までに 10 種類の類縁体が報告されている。その生物活性としては抗グラム陽性菌作用、抗ウイルス作用など幅広い生物活性を有することが知られており、*in vivo* においても強力な抗腫瘍活性を示すことが明らかになっている。従って、本化合物及び誘導体の供給は、創薬化学的に意義深いと考えられる。また、オキサゾール環、共役トリエン、 β -ヒドロキシ酸を含む左セグメントと、ラクタムラクトンコア部、ヒドロキシジエナミン部を有する右セグメントから成る特異な構造を有していることから、合成標的としても魅力的である。そこで、オキサゾロマイシン類天然物としてオキサゾロマイシン A 及びラジョロマイシンを合成標的として取り上げ、その合成研究を行った。



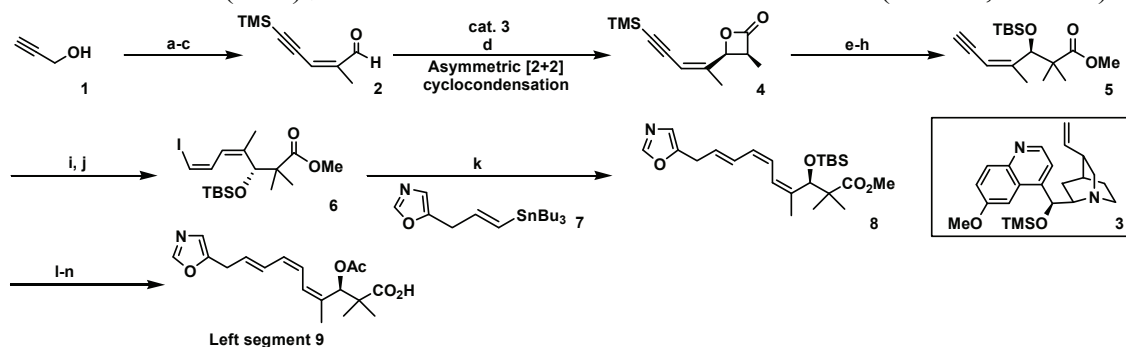
Oxazolomycin A: $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = H; 4'Z, 6'Z, 8'E$
 Oxazolomycin B: $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = H; 4'E, 6'E, 8'E$
 Oxazolomycin C: $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = H; 4'Z, 6'E, 8'E$
 16-Methyloxazolomycin C: $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = Me; 4'Z, 6'E, 8'E$
 Curromycin A: $R_1 = Me, R_2 = CH_2OCH_2, R_3 = H; 4'Z, 6'E, 8'E$
 Curromycin C: $R_1 = Me, R_2 = H, R_3 = Me; 4'Z, 6'E, 8'E$
 KSM-2690 B: $R_1 = H, R_2 = Me, R_3 = H; 4'Z, 6'Z, 8'E$
 KSM-2690 C: $R_1 = H, R_2 = Me, R_3 = H; 4'Z, 6'E, 8'E$



[結果・考察]

1) オキサゾロマイシン A の全合成

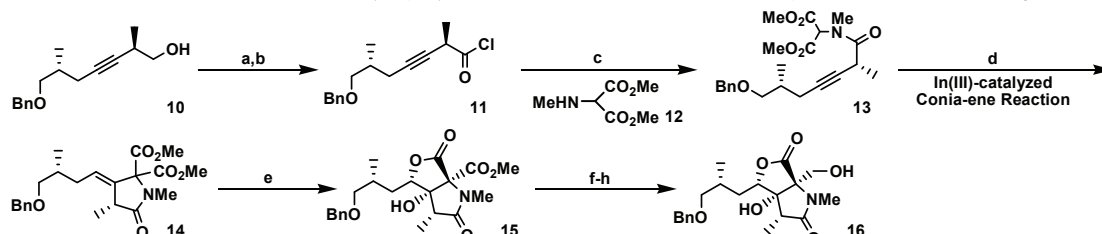
オキサゾロマイシン A の合成戦略として、左セグメント **9** は有機触媒を用いた不斉 [2+2] 環化付加反応を、右セグメント **25** は $In(OTf)_3$ を用いた Conia-ene 型反応を鍵反応として合成を行うこととした。左セグメント **9** の合成を Scheme 1 に示す。キニジンから誘導した触媒 **3** を用いて、アルコール **1** より導いたアルデヒド **2** と反応系中で発生させたケテンとの不斉 [2+2] 環化付加反応を試みたところ、望む立体配置の β -ラクタム **4** が高収率 (92%)、高エナンチオ及びジアステレオ選択的 (98% ee, 99% de) に得ら



Scheme 1 (a) $MeMgBr, CuI, Et_2O, -5^\circ C$, then $ICl, 65\%$; (b) TMS acetylene, $THF, CuI, PdCl_2(PPh_3)_2, 98\%$; (c) $MnO_2, Hexane/CH_2Cl_2 = 1/1, 92\%$; (d) **3** (20 mol %), $EtCOCl, LiClO_4, iPr_2NEt, CH_2Cl_2/Et_2O = 2/1, 92\%, 98\% ee, 99\% de$; (e) $NaOMe, MeOH, 95\%$; (f) $MeI, LDA, THF, -78^\circ C, 84\%$; (g) $NaOMe, MeOH, 98\%$; (h) $TBSOTf, 2,6$ -lutidine, $CH_2Cl_2, 0^\circ C, 100\%$; (i) $n-BuLi, I_2, THF, -78^\circ C, 99\%$; (j) $Et_3N, NBSH, 'PrOH/THF = 1/3, 98\%$; (k) **7**, $Pd(PPh_3)_4, CuI, CsF, DMF$; (l) 47% HF, MeCN 80%; (m) $LiOH, THF/MeOH/H_2O = 3/1/1$; (n) $Ac_2O, pyridine$, then $NaHCO_3, 97\%$ (2 steps).

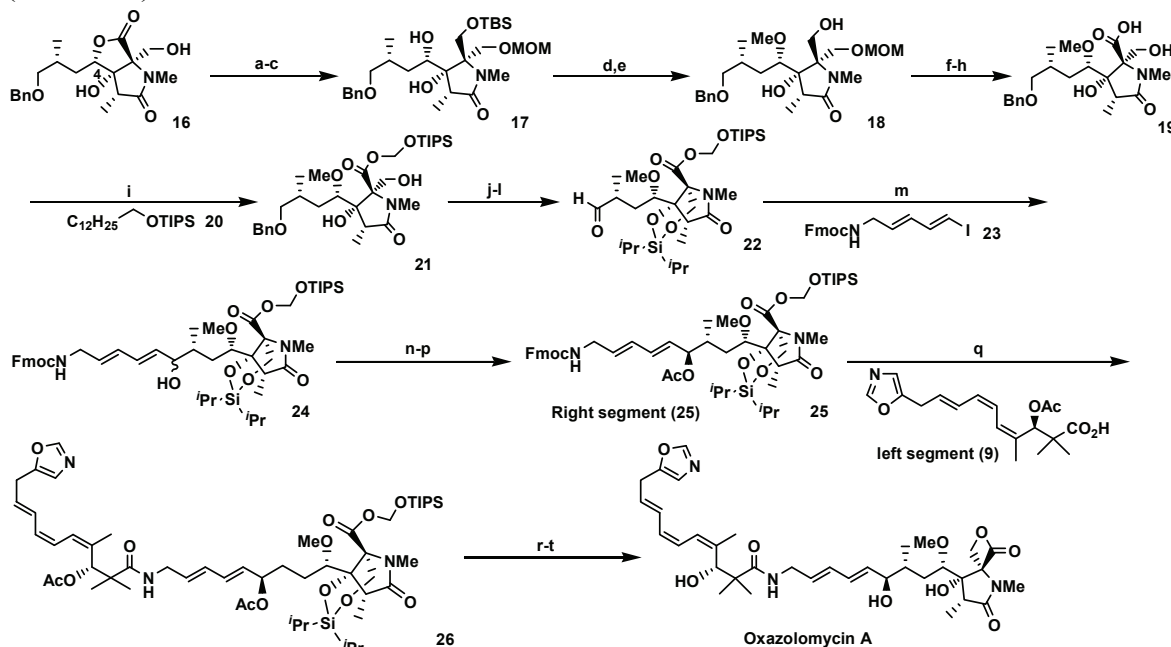
れた。次いで、メチル化等を経てヨウ素体 **6** へと変換後、オキサゾール骨格を含むビニルズ **7** との Stille カップリング、保護基の除去、アセチル化を行うことによって、左セグメント **9** を得ることに成功した。

次に、右セグメント **25** の合成を行った (Scheme 2)。既知のプロパルギルアルコール **10** を酸クロリド **11** を経由してアミド **13** へと変換後、In(OTf)₃ を用いた Conia-ene 型環化反応を行った。即ち、**13** を触媒量の In(OTf)₃ 及び DBU 存在下、トルエン中加熱環流すると、幾何選択的にアルケニルラクタム **14** が 91% の収率で生成した。続いて、面選択的なジヒドロキシル化、化学選択的な還元を行い、**16** を合成した。



Scheme 2 (a) Jones reagent, acetone, 0 °C; (b) SOCl₂, CH₂Cl₂; (c) **12**, CH₂Cl₂, 63% (3 steps); (d) In(OTf)₃ (5 mol %), DBU (4.5 mol %), toluene, reflux, 91%; (e) OsO₄, NMO, THF/H₂O = 3/1, 100%; (f) LiOH aq, THF; (g) (COCl)₂, DMF (cat), CH₂Cl₂; (h) NaBH₄, THF/MeOH = 10/1, -78 °C, 60% (3 steps).

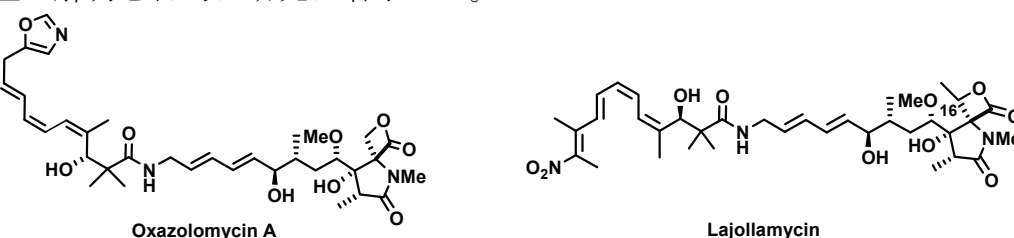
続いて **16** から、 γ -ラクタンの開裂、4位水酸基のメチル化等を経てヒドロキシカルボン酸 **19** へと導いた後、新たに開発した試薬 **20** を用いてカルボン酸を保護し、シリルエステル等価体である **21** を得た。さらに、シリルアセタール化、ベンジル基の除去、酸化を行いアルデヒド **22** へと変換後、野崎-檜山-岸カップリングに付し、カップリング体 **24** を合成した。次に、酸化及び立体選択的な還元を行った後、アセチル化し右セグメント **25** を合成した。最後に、両セグメントをカップリング後、保護基の除去と β -ラクタンの構築を行い、オキサゾロマイシン A の初の全合成を達成した (Scheme 3)。



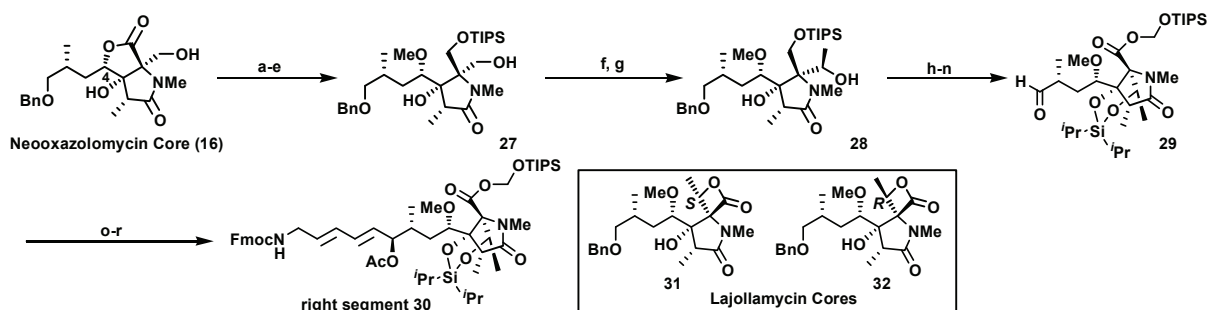
Scheme 3 (a) MOMCl, ⁱPr₂NEt, CH₂Cl₂, 100%; (b) NaBH₄, THF/EtOH = 1/1; (c) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂, -78 °C, 93% (2 steps); (d) proton sponge, CH₂Cl₂, Me₃O⁺BF₄⁻, MS4A, 0 °C, 95%; (e) TBAF, THF, 100%; (f) Jones reagent, acetone, 0 °C; (g) NaClO₂, NaH₂PO₄ · 2H₂O, ^tBuOH/H₂O = 5/1; (h) ZrCl₄, ⁱPrOH, reflux; (i) **20**, CuBr₂ · 2Bu₄NBr, Et₃N, CH₂Cl₂, MS4A, 67% (4 steps); (j) ⁱPr₂Si(OTf)₂, 2,6-lutidine, DCE, reflux, 90%; (k) Pd(OH)₂, H₂, AcOEt, 100%; (l) DMPI, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 92%; (m) **23**, NiCl₂ (0.1 eq), CrCl₂ (4 eq), THF/DMSO = 3/1, 81%, R/S = 1.5/1; (n) DMPI, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 77%; (o) L-Selectride, THF, -78 °C, 85%, R/S = 4/1; (p) Ac₂O, pyridine, 91%; (q) DBU, CH₂Cl₂, then BOPCl, **9**, 63%; (r) HF · pyridine, THF; (s) LiOH · H₂O, THF/H₂O = 4/1; (t) HATU, ⁱPr₂NEt, THF, 40% (3 steps).

2) ラジヨラマイシンの合成研究

ラジヨラマイシンは、海洋微生物の *Streptomyces nodosus* が産生する天然物である。オキサゾロマイシン A と比較すると、スピロ- β -ラクトン- γ -ラクタム中にメチル基を有し、オキサゾールメチル基を含むトリエン構造の代わりにニトロ基を含むテトラエン構造を有している点で異なる。また、この構造の中で 16 位の絶対配置は不明である。生物活性としては、強力な抗グラム陽性菌作用や抗腫瘍活性が知られている。オキサゾロマイシン類天然物の合成の一環として、ラジヨラマイシンの全合成及び 16 位の絶対配置の解明を目的に研究に着手した。



まず、16 位の絶対配置を予測するために、先に合成した **16** より、16-*S* 及び 16-*R* 配置のラジヨラマイシンコア **31** と **32** を合成し、天然物とのスペクトルデータの比較を行った。その結果、ラジヨラマイシンの 16 位の絶対配置が *R* であることが示唆された。そこで、**16** より γ -ラクトンの開裂、4 位水酸基のメチル化等を行い **27** を合成し、Swern 酸化、Grignard 反応による立体選択的なメチル化を行い、望む *R* 配置のアルコール **28** を得た。続いて、**28** の官能基変換を行い、アルデヒド **29** へと導き、ヨードジエナミン **23** との野崎-檜山-岸反応を行い、酸化及び立体選択的な還元を行った後、TES 化を行い、ラジヨラマイシンの右セグメント **30** の合成を完了した(Scheme 4)。



Scheme 4 (a) MOMCl, $i\text{Pr}_2\text{NET}$, CH_2Cl_2 , 100%; (b) NaBH_4 , THF/EtOH = 1/1; (c) TIPSOTf, 2,6-lutidine, CH_2Cl_2 , -78°C , 94% (2 steps); (d) proton sponge, CH_2Cl_2 , $\text{Me}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$, MS4A, 0°C , 70%; (e) ZrCl_4 , $i\text{PrOH}$, reflux, 86%; (f) Swern Oxidation (g) MeMgBr , THF, -78°C , 69% (2 steps) *S/R* = 1/1; (h) TBAF, THF, 100%; (i) TEMPO, $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, CH_2Cl_2 ; (j) NaClO_2 , $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $i\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ = 5/1; (k) **20**, CuBr_2 , $t\text{Bu}_4\text{NBr}$, Et_3N , CH_2Cl_2 , MS4A, 68% (3 steps); (l) $i\text{Pr}_2\text{Si}(\text{OTf})_2$, 2,6-lutidine, DCE, reflux, 88%; (m) $\text{Pd}(\text{OH})_2$, H_2 , AcOEt , 91%; (n) DMPI, NaHCO_3 , CH_2Cl_2 , 90%; (o) **23**, NiCl_2 (0.1 eq), CrCl_2 (4 eq), THF/DMSO = 3/1, 61%, *R/S* = 1/1; (p) DMPI, NaHCO_3 , CH_2Cl_2 , 84%; (q) L-Selectride, THF, -78°C , 73%, *R/S* = 4/1; (r) TESOTf, 2,6-lutidine, CH_2Cl_2 , -78°C , 58%.

[基礎となった学術論文]

Eto, K.; Yoshino, M.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5398.