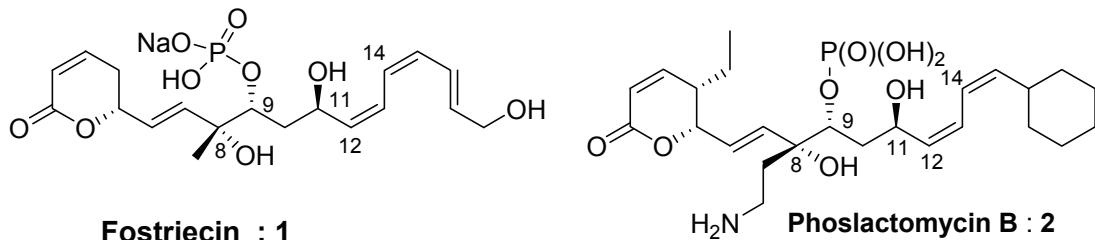


Synthetic application of  $\beta$ -Isocupreidine-catalyzed asymmetric Baylis-Hillman reaction: A general approach to the Phoslactomycins family of antibiotics  
 $\beta$ -ICD を触媒とする不斉 Baylis-Hillman 反応の応用：  
ホスラクトマイシン類抗生物質の合成

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 生命薬科学専攻  
Sarkar Md. Shaheen シャルカール モハメド シャヒーン

[目的]



放線菌培養液から単離された抗生物質 fostriecin (1)及び phoslactomycin B (2)は、高選択的にプロテインホスファターゼ 2A (PP2A) を阻害し、強力ながん転移抑制効果を示すことが解明された。さらに、白血病細胞 L1210 などに対し、強力な細胞毒性を示すことが知られており、医薬品開発リードとして期待されている。しかし、培養での生産量は少なく、類縁体の複雑な混合物として得られることや、その化学的安定性に問題があるため、1 及び 2 を基盤とした研究が大きく妨げられており、合成による供給及び、構造改変が必須である。このため、世界中で合成研究が盛んに行われ、当研究室も含め<sup>1)</sup>多くのグループで全合成が達成されている。しかし、C-8、C-11 の水酸基、C-9 のリン酸基、C-12、C-14 の Z,Z 共役ジエン、 $\alpha$ ,  $\beta$  不飽和ラクトンなど、その基本骨格が類似しているにもかかわらず、共通中間体を経た両化合物の合成経路は確立されていなかった。そこで、共通中間体を経由する fostriecin (1)及び phoslactomycin B (2)の効率的な合成法の開発を目的として、本合成研究を行った。

[方法・結果]

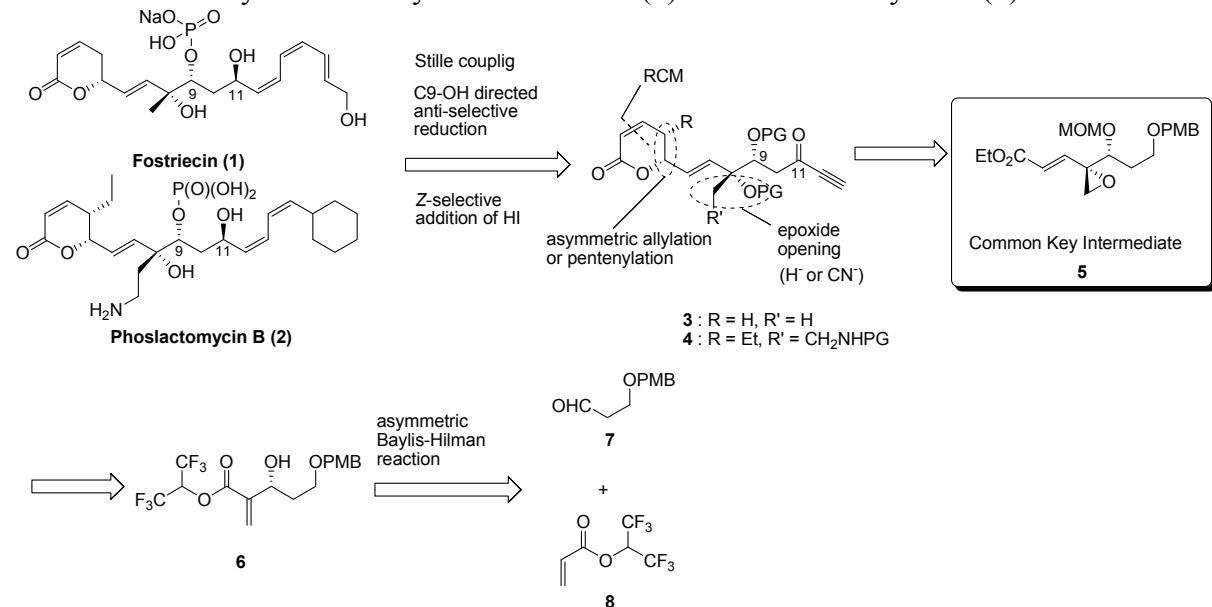
Fostriecin (1)及び phoslactomycin B (2)の新たな合成法として、Scheme 1 に示した合成戦略を立案した。すなわち、1 及び 2 は Z 選択的なヨウ化水素付加、C9 位水酸基を足場とした C11 位カルボニル基の anti 選択的な還元、Stille カップリングにより 3(2 の場合は 4)から合成することとした。両化合物は不斉アリル化(4 の場合は不斉ペンテニル化)、閉環メタセシス、エポキシドの開環反応により共通中間体 5 から導けるとした。5 はアルデヒド 7 とアクリル酸エステル 8 の不斉 Baylis-Hillman 反応により得られた 6 から合成することとした。

まず、アルデヒド 7 を、不斉 Baylis-Hillman 反応( $\beta$ -ICD-HFIPA 法)<sup>2)</sup> に付し、光学純度 98% ee で高選択的に 6 を得た。6 段階を経て 10 とした後、C-9 水酸基を足場としたエポキシ化に続いて MOM 化を行い、高位置及び立体選択的に鍵共通中間体 5 を合成した。5 を 11 へと変換後、不斉アリル化<sup>3)</sup>、アクリロイル化、閉環メタセシスを経て、高ジアステレオ選択的に 12 へと導いた。続いて、保護基の変換により、当研究室における fostriecin 合成中間体 3 へと導き、その形式合成を達成した(Scheme 2)。

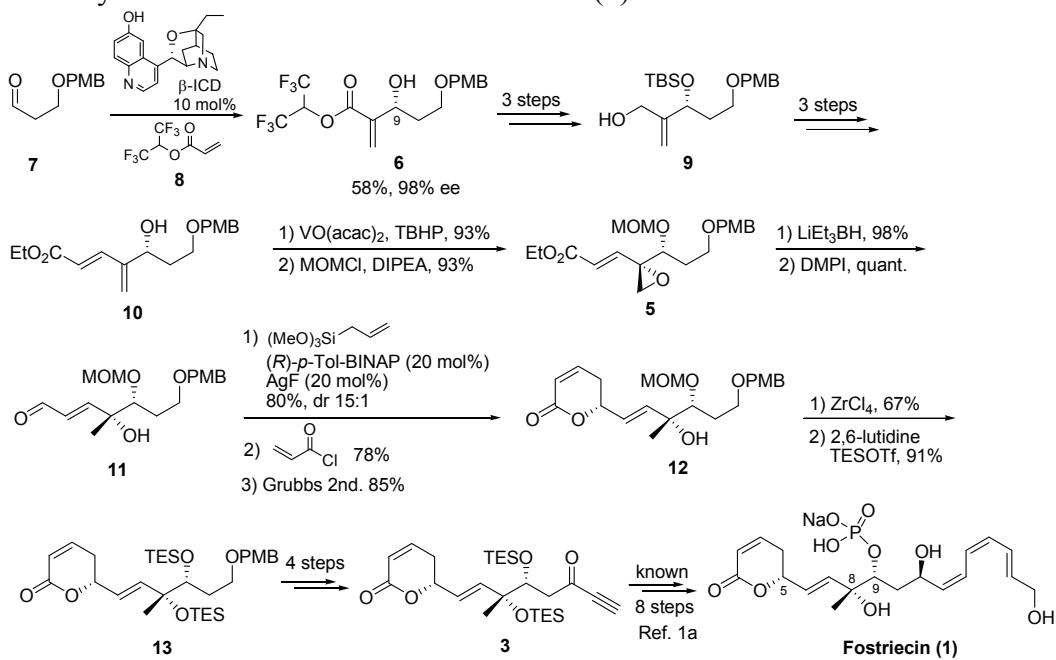
また、鍵共通中間体 5 を 14 へと変換後、不斉ペンテニル化により、高ジアステレオ選択的にアルコール 15 を合成した。続いて、16 へと変換後、閉環メタセシス、保

護基の変換により、当研究室における phoslactomycin B (2)合成中間体 **4**へと導き、その形式合成も達成した(Scheme 3)。

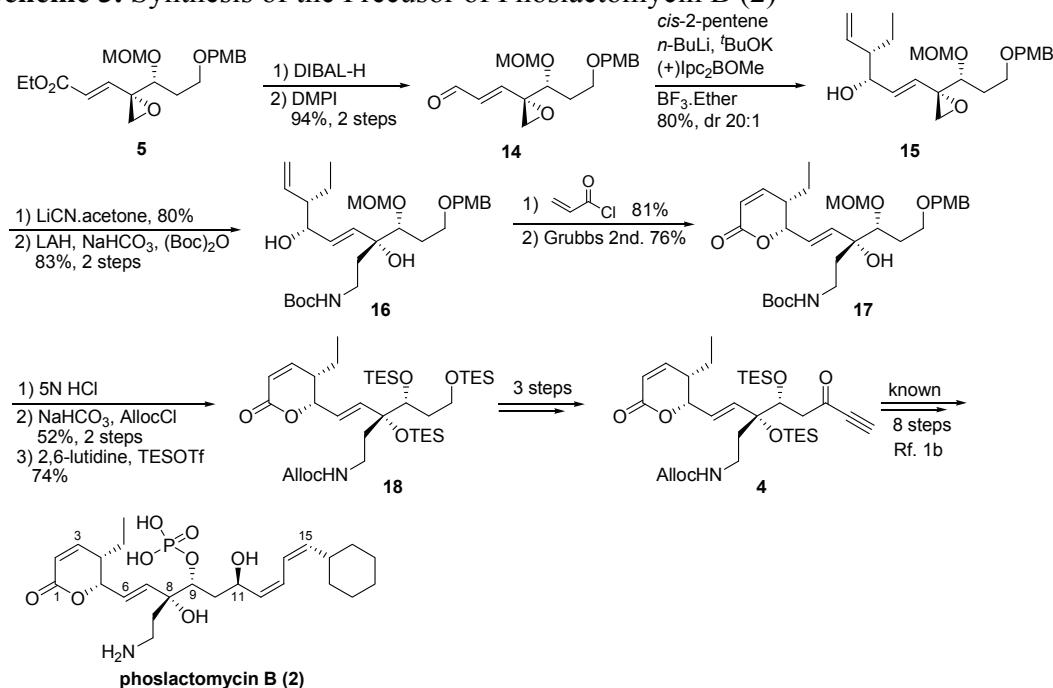
**Scheme 1.** Retrosynthetic Analysis of Fostriecin (1) and Phoslactomycin B (2)



**Scheme 2.** Synthesis of the Precursor of Fostriecin (1)



**Scheme 3.** Synthesis of the Precursor of Phoslactomycin B (2)



### [結論]

これまでの研究により、不斉 Baylis-Hillman 反応生成物の合成化学的有用性を示すと共に、phoslactomycin 類における汎用性の高い合成法を確立できた。

### [参考文献]

- 1) a) T. Esumi, N. Okamoto, S. Hatakeyama, *Chem. Commun.* **2002**, 24, 3042. b) S. Shibahara, M. Fujino, M. Tashiro, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2139.
- 2) Y. Iwabuchi, M. Nakatani, N. Yokoyama, S. Hatakeyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10219-10220.
- 3) a) A. Yanagisawa, H. Kageyama, Y. Nakatsuka, K. Asakawa, Y. Matsumoto, H. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3701. b) K. Fujii, K. Maki, M. Kanai, and M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2003**, 5, 733.

### [基礎となった学術論文]

S. M. Sarkar, E. N. Wanzala, S. Shibahara, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama *Chem. Comm.* **2009**, 5907.