

## (±)-FR901483 の立体選択的全合成

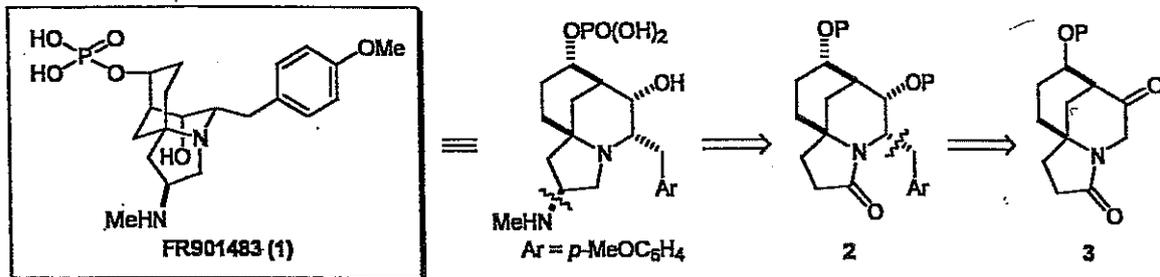
口頭発表 (A4 2枚)

(東大院薬)・○朝生 祐介、藤本 哲平、家田 成、北岡 悠、菅 敏幸、福山 透

【背景・目的】 FR901483 (1) は 1996 年、藤沢薬品工業のグループによって、*Cladobotryum* sp. No. 11231 の培養液より単離された新規免疫抑制剤である<sup>1)</sup>。その特異な構造と興味深い生理活性のため多くの合成化学者の興味を集め、国内外において活発に合成研究が行われている<sup>2,3,4,5)</sup>。構造上の特徴としては、高度に官能基化された含窒素三環性ドデカン骨格を有していることが挙げられる。特に、窒素原子に隣接する四級炭素の立体選択的な構築と、三環性骨格に付随する多くの官能基の立体選択的な導入には困難が予想される。一方、生理活性に関しては、リン酸エステル部位の存在が必須であるということが知られているが、天然物からの誘導體化が困難であるため、その構造活性相関については不明な点が多い。当研究室では、種々の類縁体の合成を視野に入れ、官能基を柔軟に導入できる合成経路による FR901483 (1) の全合成研究を行っており、今回ラセミ体の高立体選択的な全合成を達成したので以下に報告する<sup>6)</sup>。

【逆合成解析】 1 の全合成研究を行うにあたって以下のような逆合成解析を行った。類縁体の合成を考慮すると、官能基は合成の終盤に FR901483 (1) に特徴的な三環性骨格を有効に活用し立体選択的に導入することが望ましい。そこで窒素官能基の導入は中間体 2 を経て行うこととし、さらにパラメトキシベンジル基の導入が可能で 3 を本合成の重要中間体に設定し、実際の研究に着手した (Scheme 1)。

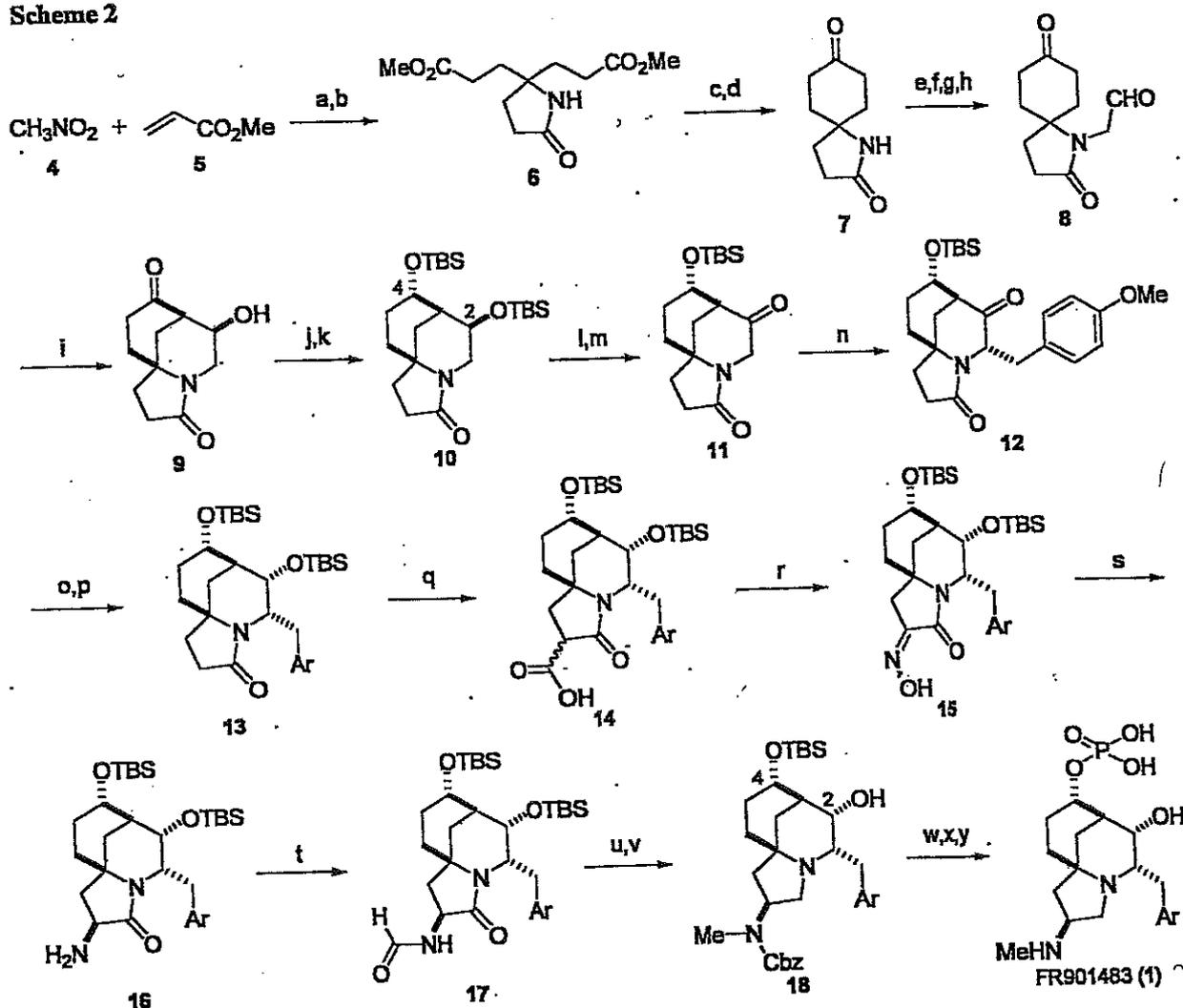
Scheme 1



【結果・考察】 ニトロメタン 4 を 3 等量のアクリル酸メチル 5 に Michael 付加させ、得られたトリエステルに水素添加反応を行うことにより、ラクタム 6 とした。6 に対し、Dieckmann 縮合とエステル部位の加水分解、続く脱炭酸を行うことにより、7 を合成した。7 のケトン部位を保護した後、*N*-アリル化、脱保護を行いオレフィンとし、これをオゾン酸化することにより対称なケトアルデヒド 8 とした。8 を触媒量の CSA 存在下加熱すると、分子内アルドール反応が進行し、単一のジアステレオマーとしてアルコール 9 を与えた。続いて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを用いた分子内水酸基関与の還元を行うと、反応は立体選択的に進行し、得られたアルコールを TBS 基で保護することにより 10 とした。10 の 2 位水酸基の選択的脱保護に続く酸化を行うことにより、中間体 11 を合成した。11 に対し TMEDA 存在下、パラメトキシベンジルプロミドを作用させることにより 12 とした。12 に HMPA 存在下、ヨウ化サマリウムを用いた還元を行うと、反応は立体選択的に進行し、生じた水酸基を TBS 基で保護することにより望む立体化学を有する 13 を単一のジアステレオマーとして得た。13 に対するメチルアミノ化は立体的な要因によりラクトン α 位の反応性が著しく低下していたため困難を極めたが、種々の検討を重ねた結果、以下の方法が最も良好な結果を与えた。すなわち、13 に LDA 存在下二酸化炭素を作用させると、効率的にカルボン酸 14 が得られ、得られた 14 に亜硝酸ナトリウムを

作用させると $\alpha$ 位へのニトロソ化と脱炭酸が進行し、オキシム **15** が得られた。**15** に対し酢酸中、亜鉛による還元を行うと、還元は立体選択的に進行し、天然物に必要な全ての立体化学を有する一級アミン **16** を単一のジアステレオマーとして与えた。**16** をホルムアミド化し **17** とした後、水素化アルミニウムリチウムを作用させると、ラクタムとホルムアミドの還元が一举に進行した。生じたメチルアミノ基を Cbz 基で保護することにより、アルコール **18** を得た。**18** に HF を作用させジオールとし、これにホスホアミダイト法によるリン酸エステル化を行うと、反応は立体障害の小さい 4 位水酸基へ選択的に進行した。最後に、水素添加反応を行うことにより Bn 基と Cbz 基の脱保護を行い、ここに FR901483 (**1**) の全合成を達成した。合成した **1** の各種分光学的スペクトルデータは、藤沢薬品工業よりご提供いただいた天然物と完全に一致することを確認している (Scheme 2)。

Scheme 2



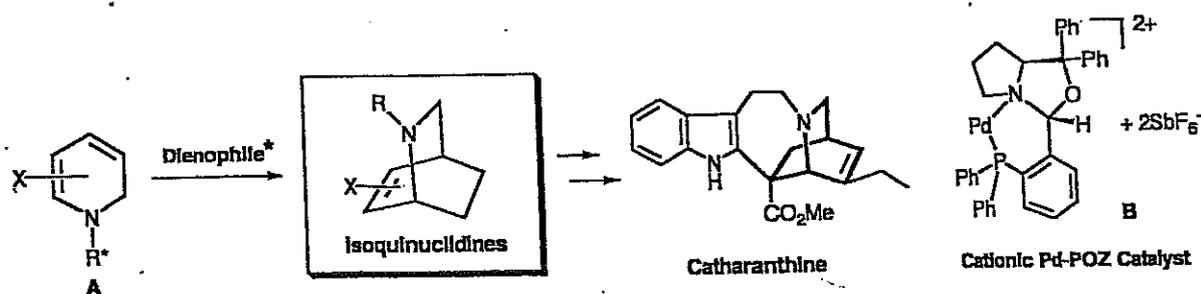
Reagents and conditions: (a) cat.DBU,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; (b)  $\text{H}_2$ , Ra-Ni, MeOH,  $60^\circ\text{C}$ ; (c) NaH, cat.MeOH, benzene,  $90^\circ\text{C}$  (76% 3 steps); (d) aq.NaOH, MeOH, reflux, conc.HCl; (e) cat.CSA,  $\text{HC}(\text{OMe})_3$ , MeOH; (f) NaH, allyl bromide, THF/DMF; (g) cat.CSA, acetone/ $\text{H}_2\text{O}$ ,  $70^\circ\text{C}$  (75% 4 steps); (h)  $\text{O}_3$ , MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ;  $\text{Me}_2\text{S}$ , rt; (i) cat.CSA, benzene, reflux (80% 2 steps); (j)  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ , AcOH,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; (k) TBSOTf,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (l) TBAF (1.6 eq), THF (97% 3 steps); (m) Swern oxidation; (n) *p*- $\text{MeOC}_6\text{H}_4\text{Br}$ , KHMDS, TMEDA, THF, slow addition,  $-78^\circ\text{C}$  (64%); (o)  $\text{SmI}_2$ , MeOH, HMPA, THF,  $-78^\circ\text{C}$ ; (p) TBSOTf, lutidine,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (85% 2 steps); (q) LDA, THF,  $-78^\circ\text{C}$ ;  $\text{CO}_2$ ; (r)  $\text{NaNO}_2$ , HCl,  $\text{Et}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$  (57% 2 steps); (s) Zn,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , AcOH (81%); (t)  $\text{HCO}_2\text{Ac}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (u)  $\text{LiAlH}_4$ , THF,  $50^\circ\text{C}$ ; (v) CbzCl,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$  (84% 3 steps); (w) HF,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ,  $0^\circ\text{C}$  (88%); (x)  $(\text{BnO})_2\text{PN}(i\text{-Pr})_2$ , tetrazole,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; TBHP (68%); (y)  $\text{H}_2$ , Pd/C, MeOH (63%)

【参考文献】 1) Sakamoto, K. *et al.*, *J. Antibiot.*, 49, 37 (1996), 2) Snider, B. B. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 121, 7778 (1999), 3) Sorensen, E. J. *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 39, 4593 (2000), 4) Ciufolini, M. A. *et al.*, *Org. Lett.*, 3, 765 (2001), 5) Funk, R. L. *et al.*, *Org. Lett.*, 3, 1125 (2001), 6) Fukuyama, T. *et al.*, *Org. Lett.*, 6, 2729 (2004)

カチオン性パラジウム-ホスフィノオキサゾリジン不斉触媒を用いる  
1,2-ジヒドロピリジン類の Diels-Alder 反応  
(東北薬大) ○中野博人, 津川なつみ, 藤田礼子

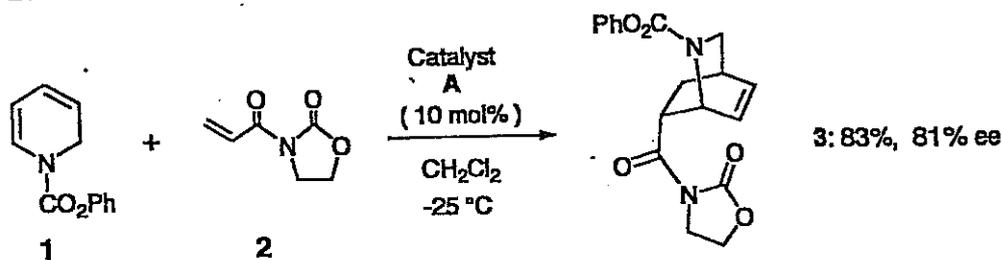
[緒言]

1,2-ジヒドロピリジン A とジエノフィルとの Diels-Alder (DA) 反応は、イソキノクリジン骨格を有する生理活性天然物などを合成するための鍵反応として有用である。そのため、この反応の不斉反応への拡張、その中でも触媒的不斉反応の開発は合成化学的に高い意義をもつ。しかしながら、この不斉 DA 反応の例としては、A やジエノフィルに不斉源を導入したジアステレオ選択的な方法が殆どであり、不斉触媒を用いたエナンチオ選択的 DA 反応の例は、殆どない。<sup>1</sup> 最近我々は、カチオン性パラジウム-ホスフィノオキサゾリジン (POZ) 不斉触媒 B が DA 反応の優れたキラルルイス酸として働くことを見出した。<sup>2,3</sup> 今回、カチオン性 POZ 不斉触媒 B の機能性を拡張することを目的として、触媒 B を 1,2-ジヒドロピリジンを用いる DA 反応に適用し、その不斉触媒活性を検討した。



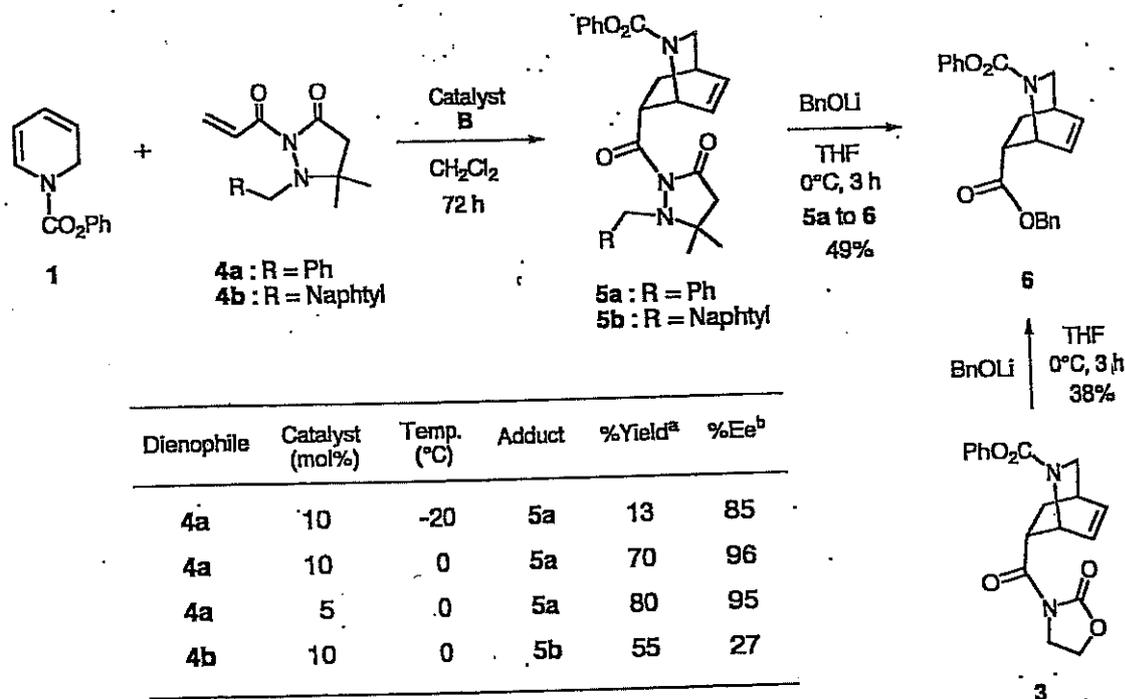
[実験・結果]

DA 反応は 1,2-ジヒドロピリジンとして 1-フェノキシカルボニル-1,2-ジヒドロピリジン 1, またジエノフィルとして 3-アクリロイル-2-オキサゾリドン 2 を用いて、触媒 B の存在下いくつかの反応条件下で検討した。その結果、A を 10 mol% 使用し、ジクロロメタン中、-25 °C で反応を行った時、83% の化学収率および 81% ee のエナンチオ選択性で目的の DA 付加体 3 が得られた。しかしながら、さらに高いエナンチオ選択性を達成することはできなかった。



次に、ジエンが攻撃するエナンチオ面をさらに高度に制御することを目的として、ピラゾリジノン型ジエノフィル 4a,b<sup>4</sup> を選択し、ジエン 1 との DA 反応に適用した (Table 1)。その結果、触媒 B の 10 mol% 存在下、窒素原子上にベンジル基を有する 4a を用いジク

ロロメタン中、0°Cで1とのDA反応を行ったとき、目的とする付加体5aが70%の化学収率、96% eeの高いエナンチオ選択性で得られた。付加体5aの絶対配置はベンジルエステル体6へ誘導することによって決定した。しかしながら、ベンジル基より立体的にかさ高いナフチルメチル基を窒素上に有する4bを用いた反応では、化学収率および不斉収率ともに良い結果を得ることはできなかった。



Dienophile	Catalyst (mol%)	Temp. (°C)	Adduct	%Yield <sup>a</sup>	%Ee <sup>b</sup>
4a	10	-20	5a	13	85
4a	10	0	5a	70	96
4a	5	0	5a	80	95
4b	10	0	5b	55	27

a) Isolated yields. b) Ee of *endo* isomers were determined by chiral HPLC using Daicel AD column.

### 【結論】

今回、カチオン性パラジウム-ホスフィノオキサゾリジン不斉触媒 B とピラゾリジノン型ジエノフィルを用いる組み合わせが1,2-ジヒドロピリジンの触媒的不斉 DA 反応において高いエナンチオ選択性を得るために有効であることが明らかになった。

以上、これら反応の詳細について、また得られた光学活性イソキヌクリジン類の合成化学的応用についても併せて報告する。

### 【文献】

- 1) Rawal, V. H.; Takenaka, N.; Huang, Y. *Tetrahedron*, 2002, 58, 8299.
- 2) Nakano, H.; Okuyama, Y.; Suzuki, Y.; Fujita, R.; Sasaki, K.; Kabuto, C. *Chem. Commun.* 2002.
- 3) Nakano, H.; Takahashi, K.; Okuyama, Y.; Senoo, C.; Tsugawa, N.; Suzuki, Y.; Fujita, R.; Sasaki, K.; Kabuto, C. *J. Org. Chem.* 2004, in press.
- 4) Sibi, M. P.; Venkatraman, L.; Liu, M.; Jasperse, C. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 8444.

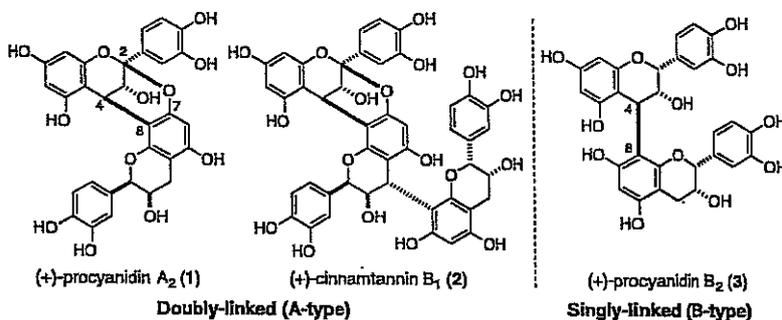
二重連結型カテキンオリゴマーの合成研究

(東工大院理工) ○伊藤勇次・大森建・鈴木啓介

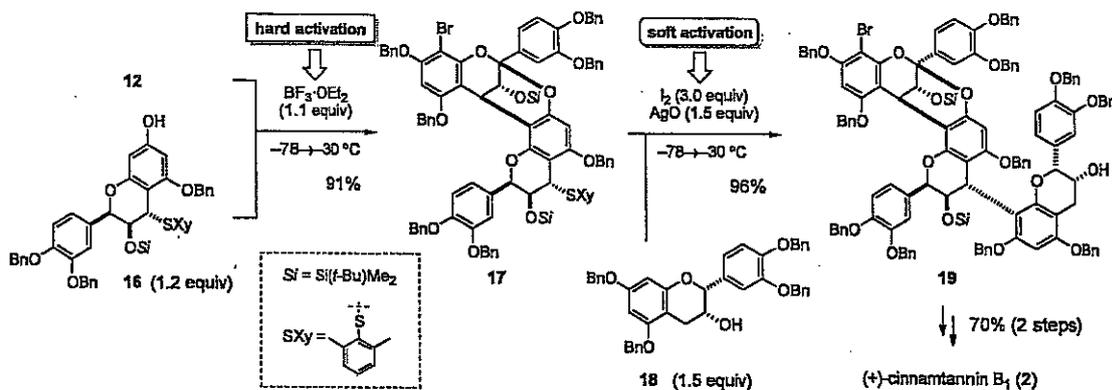
茶やワインに含まれるカテキンオリゴマーは様々な生理作用を示すことから、近年注目されている。しかし、天然には驚くほど多彩な類縁体（立体化学、酸化度、置換様式、重合度、連結様式の相違）が混合物として存在するため、個々を純粋に得ることは容易でない。

カテキンオリゴマーは、その構成単位であるフラバン骨格の連結様式により、直鎖型（B-type）オリゴマーと、二重連結型（A-type）オリゴマーの2つに大きく分類される。前者は1つのC-C結合で連結されており、後者は、C-C結合とC-O結合の2つで連結され、特異な[3.3.1]ビシクロ構造を有する。直鎖型オリゴマーの合成法は既には既に多くの報告があり、それを基盤とした構造活性相関研究も盛んに行われている。一方、二重連結型オリゴマーは魅力的な化学的特性が見出されているものの<sup>1)</sup>、その合成例はきわめて限られている<sup>2)</sup>。

今回我々は酸化的環化法とアヌレーション法という2つのアプローチを検討し、アヌレーション法にて、プロシアニジン A<sub>2</sub> (1)とシンナムタンニン B<sub>1</sub> (2)の初の全合成に成功したので報告する。....



(中略).... これらの結果を受け、(+)-シンナムタンニン B<sub>1</sub> (2)の合成を行った。フラバン単位の逐次的な連結はオルトゴナル法<sup>[1b]</sup>によって行うこととし、エチレンジオキシ基とチオ基を異なる条件下、別々に活性化することにより形成させる計画を立てた。まず、モデル実験で得られた知見をもとに、12と別途合成した16の混合物に対し、BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>を作用させたところ (hard activation)、ビシクロ体17を単一異性体として得ることができた。次に、18共存下、ヨウ素と酸化銀を作用させたところ (soft activation)、三量体を収率良く得ることができた。最後に全ての保護基を除去し、(+)-シンナムタンニン B<sub>1</sub> (2)の初の全合成を達成した。なお、求核成分として16の代わりに単純なカテキンユニットを用いるとプロシアニジン A<sub>2</sub> (1)も簡便に合成できた。



参考文献

- 1) a) S. Morimoto, G. Nonaka, I. Nishioka, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 4338–4345; b) R. A. Anderson, C. L. Broadhurst, M. M. Polansky, W. F. Schmidt, A. Khan, V. P. Flanagan, N. W. Schoene, D. J. Graves, *J. Agric. Food Chem.* **2004**, *52*, 65–70.
- 2) C. Selenski, T. R. R. Pettus, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5298–5307.