

2. 鍵反応の開発と生理活性物質の全合成研究

北里大学・生命科学研究所 桑嶋 功

[1] 研究の目標

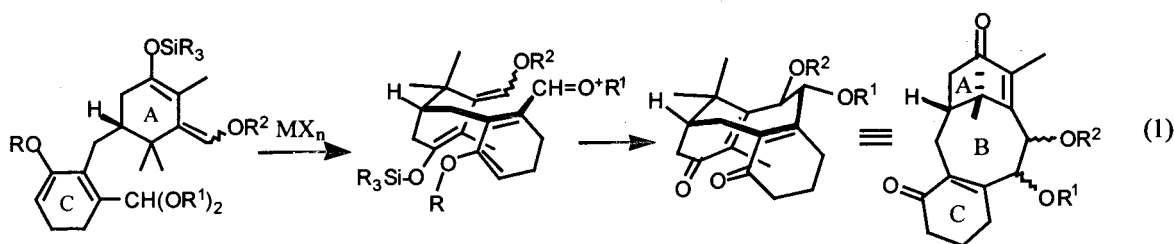
各種の重要な機能を示す天然生理活性物質はそれ自体、医薬あるいは農薬などとして利用されているばかりでなく、医薬品探索のための有用なリード化合物の源としても活用されている。本研究では、有用な生理活性を示すにもかかわらず、構造的複雑さの故に合成が困難とされている天然有機化合物の効率的な全合成を達成することを第一の目的とし、この過程で得られる各種の類縁体および構造ユニットを活用して構造-活性発現の相関関係に関する研究も併せて行い、天然物に優る有用な生理活性を持つ新規活性物質の創製を目指して研究を行っている。

[2] 研究の内容

複雑な炭素骨格を持つ生理活性物質の効率的合成を達成するには、骨格構築の鍵となる行程の合理的な設計が極めて重要な役割を持っている。ここでは、極度に歪んだ炭素骨格がその合成を困難にしている生理活性物質タキソール並びにインゲノール、およびフロイドリンとシクロペンテンジオンの縮合した特異な骨格を含むマジンドリンを合成標的とし、各々の骨格構築における鍵反応の設計と開発、およびその成果を基盤とした各天然物の全合成について述べる。

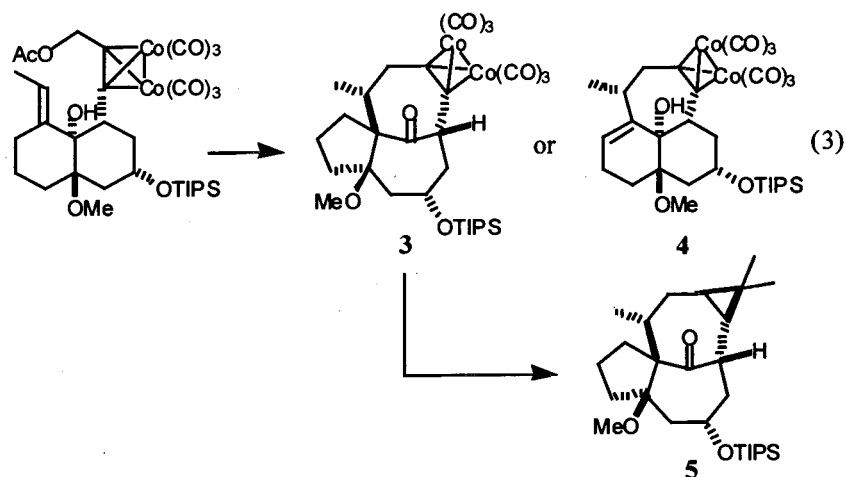
2-1. タキソールの不斉全合成

各種のいちいの樹木から単離されるタキサン類は、その特徴として、AB環の橋頭位に炭素-炭素二重結合を含む歪んだ三環性炭素骨格からなっているが、その中でも強力な抗癌活性を示す¹⁾ことで有名なタキソールは、これに加えて、さらに多くの不斉炭素、オキセタン環、フェニルイソセリン側鎖を含むなど、高度に複雑な構造の化合物であり、その全合成は困難を極めていた。我々は、この特徴的な三環性炭素骨格の効率的な構築法として、タキサンのA環とC環に相当する2つの環の静電的性質の相違を利用してコンフォーマーを規制したエンド選択的8員環アルドール環化反応(1)を設計・開発し、²⁾その有効性をタクスシンの不斉全合成³⁾を達成することにより実証したが、今回は、これを鍵反応とするタキソールの不斉全合成研究を行った。



すなわち、1-位に相当する箇所にも不斉源を持つA環アルデヒドを出発物質とし、これにキレーション制御下、2-位の立体化学を目的の方向に制御して、後にC環となる芳香環を連結した後、鍵となる8員環環化反応を行った。この環化前駆体1は2種のアトロプ異性体の混合物であり、環化効率の低かったが、1,2-ジオール部位をホウ素で連結することにより8員環環化に適したコンフォーマーの生成が有利になり、タキサン三環性化合物2を好収率で与えた。次いで、Birch還元と生成するシクロヘキサジエンの一重項酸素酸化などを経て、芳香環をC環に変換した後、必要な各種の官能基を導入して、タキソール

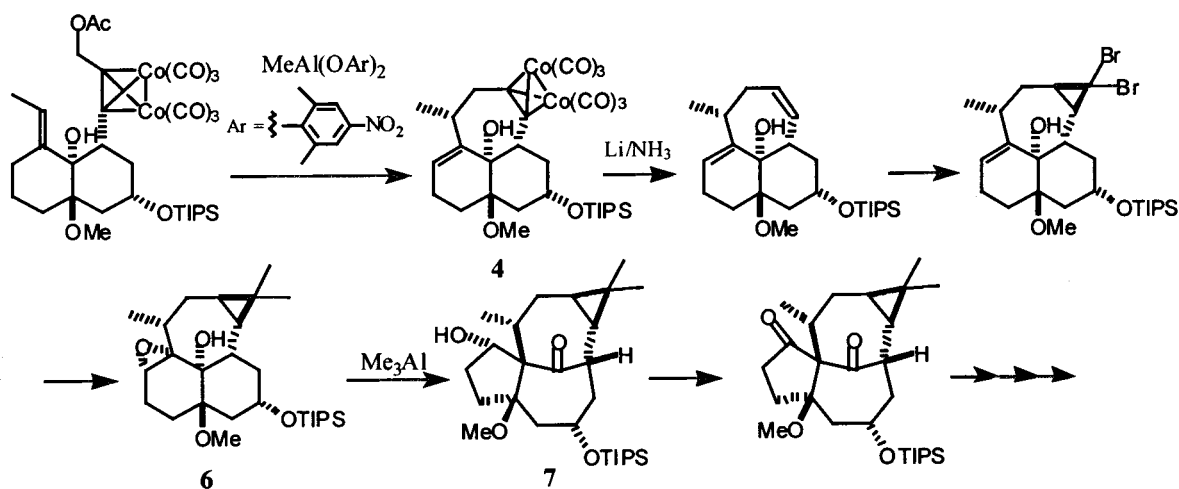
我々は、(2) に示すようにカチオン環化反応とピナコール転位を併発する反応行程を設計し、この高度に歪んだインゲナン炭素骨格の簡便な構築法の開発を検討した。立体障害による分子のコンフォメーションの規制と中間に生成するカチオン種の安定化効果を期待してコバルト2核錯体を導入し、各種の Al 試剤の存在下で反応を試みたところ、用いる Al 試剤によりインゲナン三環性骨格を持つ3および環化脱プロトン体4が選択的に生成することが判明した (3)。⁶⁾

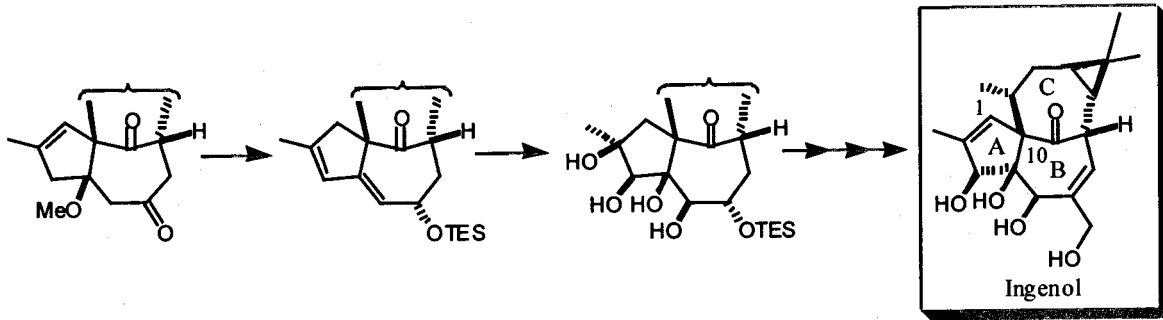


このようにして得られる3を Birch 還元により、コバルト部位を除去してオレフィンに変換し、ジプロモカルベン挿入とメチル化により、インゲナン四環性炭素骨格5を構築することが可能である。

一方、インゲノールその物を合成するのに必要な官能基の導入などについて考慮した時、むしろ、ここで得られた4を経由する合成経路の方が合理的であると思われる。すなわち、下図に示す経路を設計し、4からシクロプロパン環を構築した後、エポキシ体6とし、Al 試剤によるエポキシ基の開環とピナコール転位を経て、インゲナン骨格を含むアルコール体7を得た。次いで、この水酸基を手掛かりに、メチル基、3個の水酸基、ヒドロキシメチル基および不飽和結合を逐次導入することによりインゲノールの立体選択的全合成を世界に先駆けて達成した。⁷⁾

インゲノールの全合成



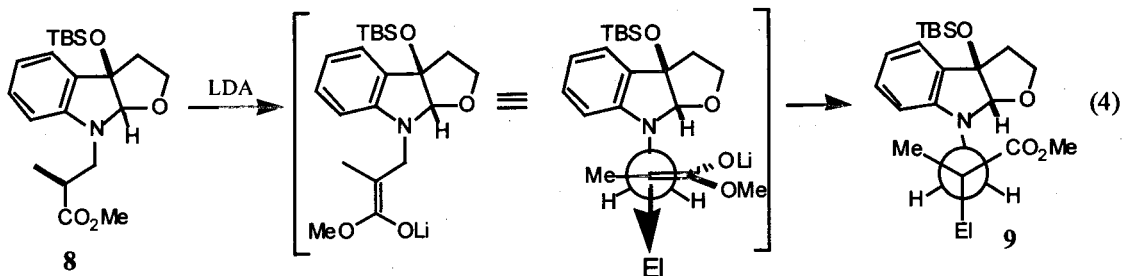


2-3. マジンドリンAおよびBの不斉全合成

インターロイキン-6 (IL-6) は、免疫系のみならず造血幹細胞の増殖分化および神経細胞の分化等にも関与する糖蛋白で、多機能サイトカニンとして知られている。しかし、IL-6 が過剰生産された場合、癌性悪液質をはじめ、慢性関節リュウマチ、骨粗しょう症など多くの疾患の誘導因子となることが示唆されており、これらの疾患の改善には代謝調節を錯乱している IL-6 の働きを制御することが重要になってくる。北里研究所では、放線菌 *Streptomyces nitrosporeus* K93-0711 株より新規 IL-6 阻害剤として (+)-マジンドリン A および B を単離し、⁸⁾ その全合成により絶対構造を決定した。⁹⁾

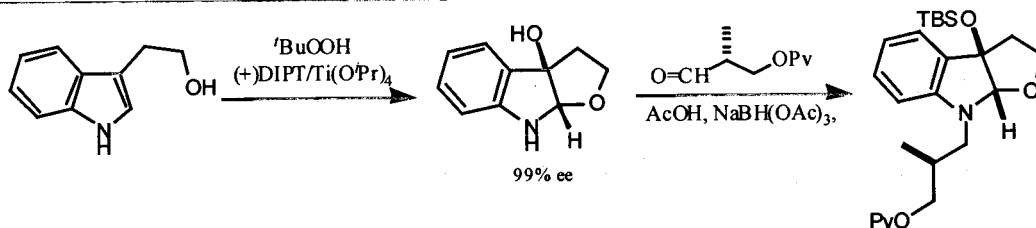
しかし、従来の合成法はシクロペンタンジオン骨格の構築に多段階を要し、効率的な合成とは言い難い。

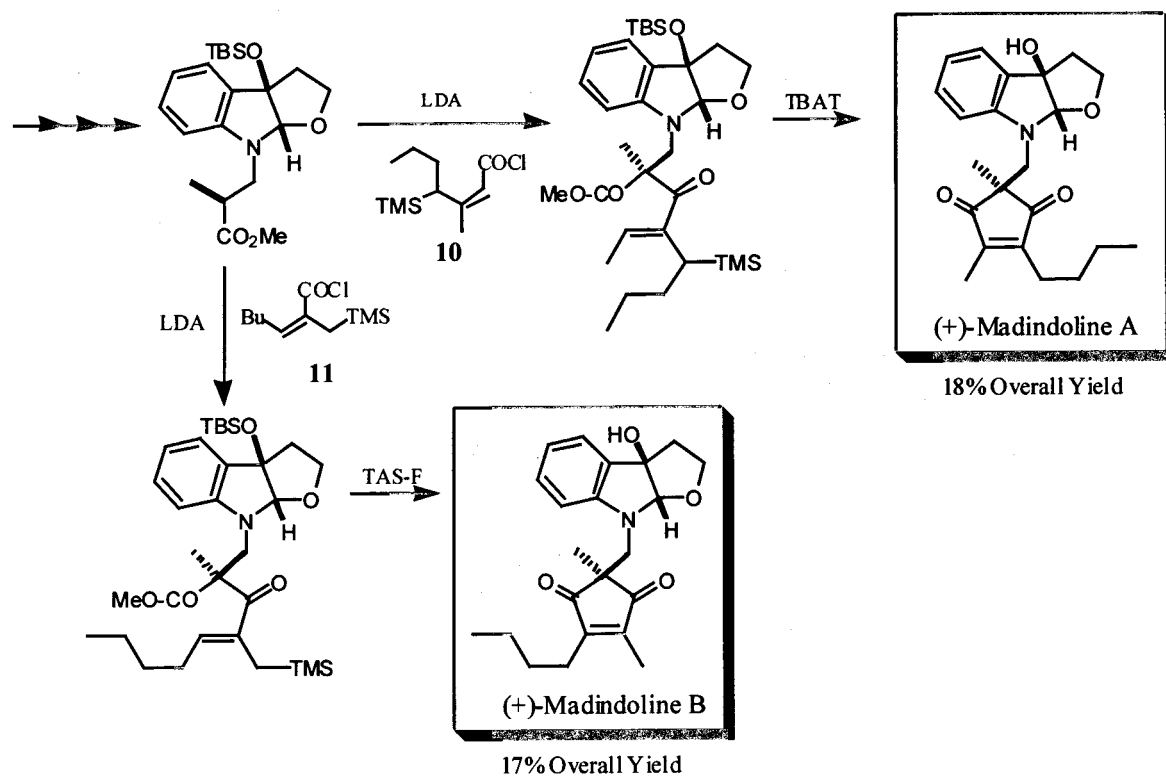
本研究では、シクロペンタン-1,3-ジオン上の4級炭素のジアステレオ選択的構築を鍵行程とし、フロインドリンの持つ不斉源を手掛かりとした新たな不斉源の構築について検討した。すなわち、カルボン酸エステル8のリチウムエノラートのコンフォメーション解析を行ったところ、下図に示すコンフォマーが有利であることが判明した。この結果は、このリチウムエノラートの求電子試剤との反応は立体障害の大きいフロインドリンを避けて、下側から選択的に進行し、9が優先的に生成することを示唆している(4)。



求電子試剤としてアリルシラン部位を持つ酸塩化物10を用いた反応は、予想したように高ジアステレオ選択的に進行し、引き続き環化反応により、(+)-マジンドリンAを高収率で得ることが出来た。¹⁰⁾

(+)-マジンドリンAおよびBの不斉全合成





酸塩化物 11 を用いて同様な反応を行うことにより、(+)-マジンドリン B の効率的な不斉合成も可能になった。¹⁰⁾

文献

- 1) (a) *Taxol: Science and Applications*; Suffness, M., Ed.; CRC: Boca Raton, FL, 1995. (b) *Taxane Anticancer Agents: Basic Science and Current Status*; Georg, G. I.; Chen, T. T.; Ojima, I.; Vyas, D. M., Eds.; ACS Symposium Series 583; American Chemical Society: Washington, DC, 1995. (c) Runowicz C. D.; Wiernik, P. H.; Einzig, A. I.; Goldberg, G. L.; Horwitz, S. B. *Cancer* **1993**, *71*, 1591. (d) Rowinsky, E. K.; Onetto, N.; Canetta, R. M.; Arbuck, S. G. *Semin. Oncol.* **1992**, *19*, 646.
- 2) Horiguchi, Y.; Furukawa, T.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8277.
- 3) Hara, R.; Furukawa, T.; Horiguchi, Y.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9186. Hara, R.; Furukawa, T.; Kashima, H.; Kusama, H.; Horiguchi, Y.; Kuwajima, I. *ibid.* **1999**, *121*, 3072.
- 4) (a) Morihira, K.; Hara, R.; Kawahara, S.; Nishimori, T.; Nakamura, N.; Kusama, H.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12980. (b) Kusama, H.; Hara, R.; Kawahara, S.; Nishimori, T.; Kashima, H.; Nakamura, N.; Morihira, K.; Kuwajima, I. *ibid.* **2000**, *122*, 3811. (c) Kuwajima, I.; Kusama, H. *Synlett*, **2000**, 1385.
- 5) (a) Hecker, E. *Cancer Res.* **1968**, *28*, 2338. (b) Kupchan, S. M.; Uchida, I.; Branfman, A. R.; Dailey, R. G.; Fei, B. Y. *Science* (Washington DC), **1976**, *191*, 571. (c) Jeffery, A. M.; Liskamp, R. M. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1986**, *83*, 241. (d) Itai, A.; Kato, Y.; Tomioka, N.; Iitaka, Y.; Endo, Y.; Hasegawa, M.; Shudo, K.; Fujiki, H.; Sakai, S. *ibid.* **1988**, *85*, 3688. (e) Wender, P. A.; Cribbs, C. M.; Koehler, F. K.; Sharkey, A. N.; Herald, C. L.; Kamano, Y.; Pettit, G. R.; Blumberg, P. M. *ibid.* **1988**,

- 85, 7197. (f) Nakamura, H.; Kishi, Y.; Pajares, M. A.; Rando, R. R. *ibid.* **1989**, *86*, 9672.
- 6) Nakamura, T.; Matsui, T.; Tanino, K.; Kuwajima, I. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3032.
- 7) 谷野 圭持、大貫 圭、麻野 耕平、宮下 正昭、桑嶋 功、第 43 回天然有機化合物討論会講演要旨集、p. 85、大阪 (2001).
- 8) (a) Hayashi, M.; Kim, Y. P. Takamatsu, A.; Enomoto, A.; Shinose, M.; Takahashi, Y.; Tanaka, H.; Komiyama, K.; Omura, S. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 1091. (b) Takamatsu, S.; Kim, Y. P.; Enomoto, A.; Hayashi, M.; Tanaka, H.; Komiyama, K.; Omura, S. *ibid.* **1997**, *50*, 1069.
- 9) Sunazuka, T.; Hirose, T.; Shirahata, T.; Harigaya, Y.; Hayashi, M.; Komiyama, K.; Omura, S.; Smith III, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2122.
- 10) 砂塚 敏明、廣瀬 友靖、白畑 辰弥、山本 大介、針谷 義弘、林 正彦、深海 明子、金 容必、桑嶋 功、大村 智、第 43 回天然有機化合物討論会講演要旨集、p. 139、大阪 (2001).