

学位論文内容要旨

氏名： 李 大葵

題目：有用な生物活性を有する天然有機化合物及びその誘導体 4-*epi*-atpenin A5、CJ-16,170 及び 2-*epi*-CJ-16,169 の全合成

要旨：

1) 4-*epi*-Atpenin A5 の効率的な全合成

【背景】 Atpenin A5 (**1**)^[1] は、北里研究所にて発見された寄生虫の complex II を強力に阻害することで抗寄生虫活性を示す天然物であり、当研究室においてエナンチオ選択的な全合成が達成された^[2] (Figure 1)。その全合成経路を応用して **1** の類縁体及び新規誘導体の合成が行われ、**1** の構造活性相関研究が進められた結果、**1** の立体異性体である 4-*epi*-atpenin A5 (**2**) がより強い阻害活性を有することが明らかとなり、創薬研究のリード化合物として注目されている^[3]。しかしながらその合成経路は構造活性相関研究を見据えた経路であり、全ての立体異性体や各官能基を変換した種々の誘導体の合成を可能とするものであったため、長い工程数が必要とされ、またピリジンユニットの合成においては、強塩基を使用するために無水条件での操作 (**4** → **5**, **6** → **7** → **8**) が求められた (Scheme 1)。そこで、より強力な complex II 阻害活性を有する **2** の効率的な新規全合成経路の確立を目的として、全合成研究に着手した。

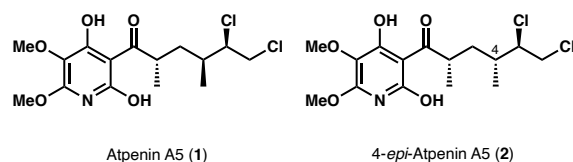
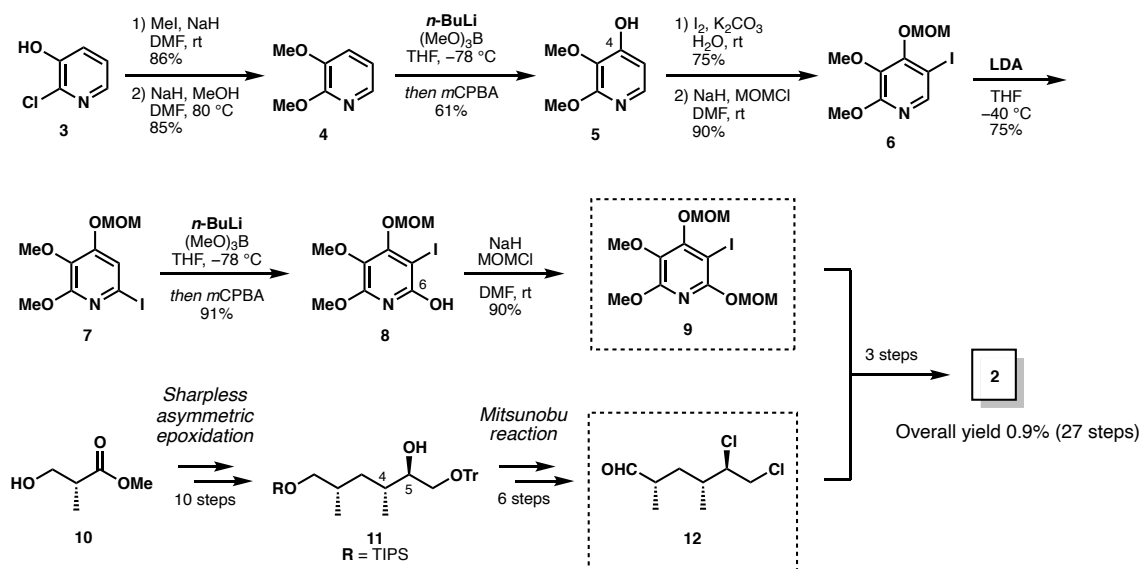
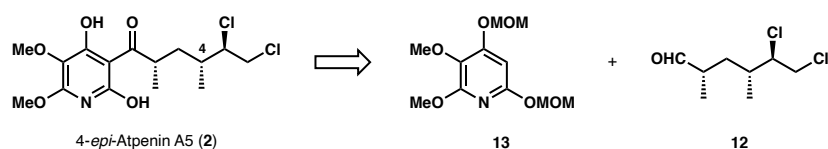


Figure 1. Structures of atpenin A5 (**1**) and 4-*epi*-atpenin A5 (**2**).



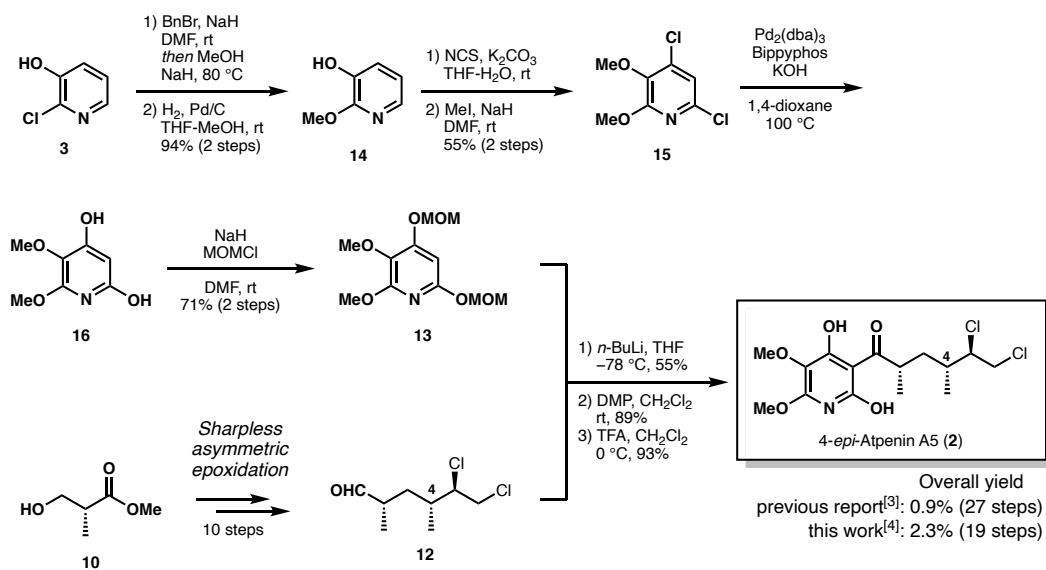
Scheme 1. Previous total synthesis of **2**^[3]

【方法・結果】**2** の合成計画として、**1** の全合成と同様に、ピリジン **13** と側鎖アルデヒド **12** をそれぞれ合成した後、それらをカップリングすることで合成することにした (Scheme 2)。その際、先述した課題を解決するためにピリジン **13** の合成は無水条件下での操作を必要としない、すなわち強塩基を使用せずにピリジン環上の酸素官能基を導入する合成法の開発、そして側鎖アルデヒド **12** は、前合成法より短工程での合成をそれぞれ目指すこととした。



Scheme 2. Retrosynthetic analysis of **2**

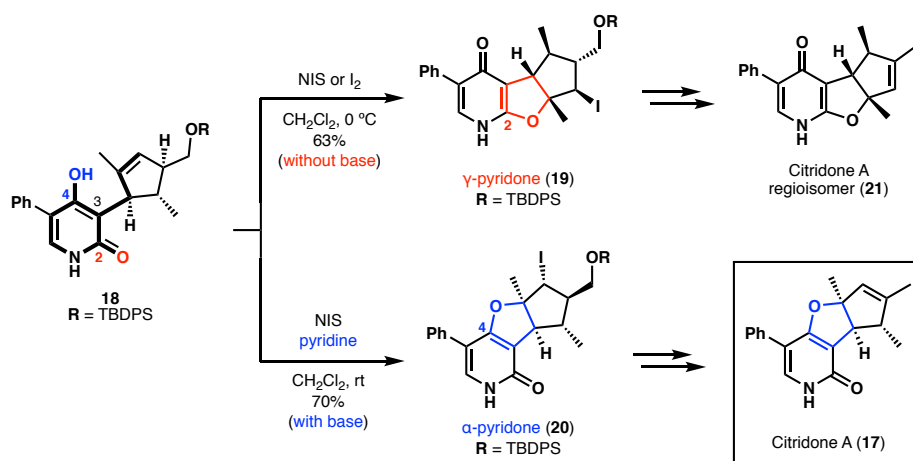
まずピリジンユニット **13** の合成に着手した (Scheme 3)。市販の **3** から 2 工程で **14** へと導いた後、NCS と反応させ 4 位と 6 位にクロロ基を一挙に導入し、さらにメチル化を経てジクロロピリジン **15** を得た。続いて **15** に対して Pd 触媒を用いて 2 つのクロロ基をヒドロキシ基へと変換して **16** とし、最後に MOM 化することでピリジン **13** を合成することができた。続いて、側鎖アルデヒド **12** については市販の **10** から Sharpless 不斉エポキシ化反応を鍵反応とする計 10 工程で導いた。得られたピリジン **13** とアルデヒド **12** をカップリングした後、酸化、MOM 基の脱保護を行うことで **2** の全合成を達成すると共に、前合成法と比較して工程数の短縮ならびに総収率が向上した効率的な新規合成法を確立した^[4]。



Scheme 3. Completion of the total synthesis of **2**^[4]

2) 位置選択的なヨード環化反応を利用した CJ-16,170 及び 2-*epi*-CJ-16,169 の全合成

【背景】過去に当研究室で行われた citridone A (**17**) の全合成研究の過程において、3-アリル-4-ヒドロキシ-5-フェニル-2-ピリドン **18** に対する位置選択的なヨード環化反応が発見された^[5] (Scheme 4)。本反応は **18** に対し、塩基非存在下で I₂ あるいは NIS を作用させると、2 位の酸素官能基で環化反応が進行して γ -ピリドン **19** を与え、塩基存在下、NIS を作用させることで 4 位の酸素官能基で環化反応が進行して α -ピリドン **20** を与えた。この後、**20** からは **17** の、**19** からは **17** の位置異性体 **21** の全合成がそれぞれ達成された。



Scheme 4. Total synthesis of **17** via regioselective iodocyclization^[5]

本反応は、3 位アリル基部位を置換することで、種々のフロピリドン骨格の構築に適しており、**17** と類似する 4 位の酸素官能基でジヒドロフラン環を形成している CJ-16,170 (**22**)^[6a] や 2 位の酸素官能基でジヒドロフラン環を形成している CJ-16,169 (**23**)^[6a] 及び cladobotryal (**24**)^[6b] の合成に応用できると考えた (Figure 2)。これまでに 2 つのグループにより、**22**^[7a,7d]、**23**^[7b-d]、**24**^[7b-d]、及びその誘導体である 2-*epi*-CJ-16,170 (**25**)^[7a,7d]、2-*epi*-CJ-16,169 (**26**)^[7d] のラセミ合成が報告されているが、 α - 及び γ -ピリドン型天然物を作り分けるために異なる二つの合成経路を用意する必要がある、もしくは一つの合成経路であるものの、 α - 及び γ -ピリドン型天然物を混合物として与える非選択的な合成法であった。そこで、当研究室で発見された位置選択的なヨード環化反応を鍵反応として応用すれば、Figure 2 に示すフロピリドン類を作り分けることができると考えた。

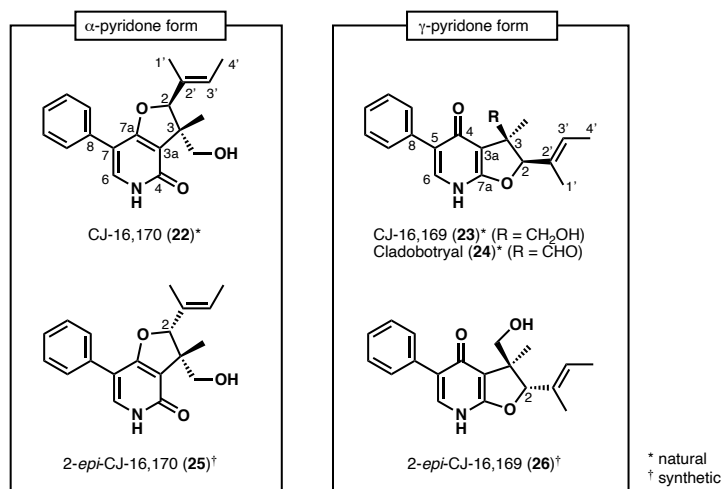
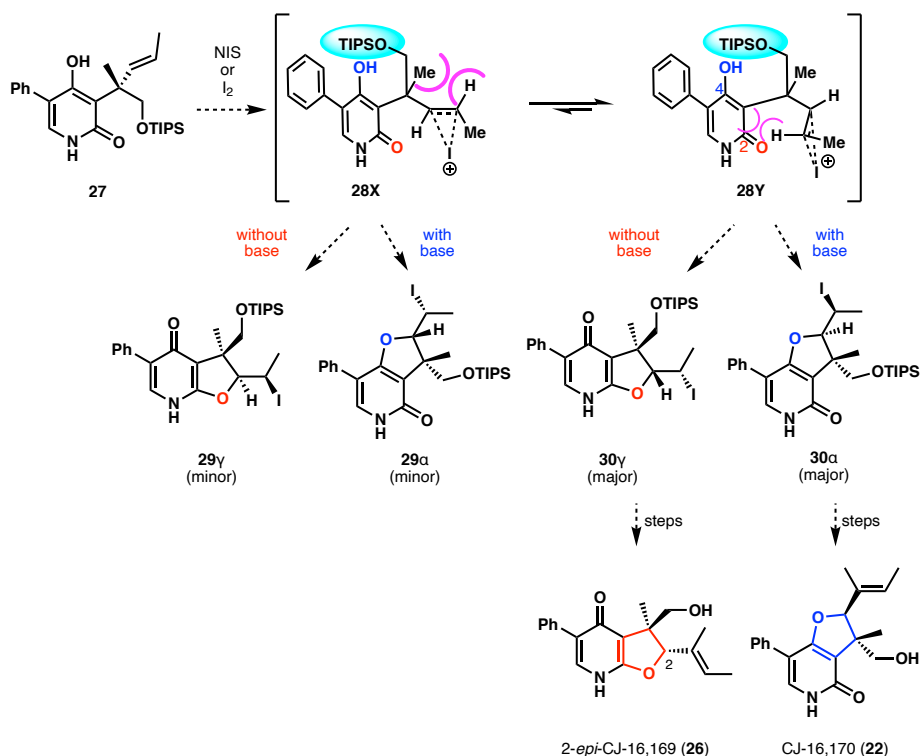


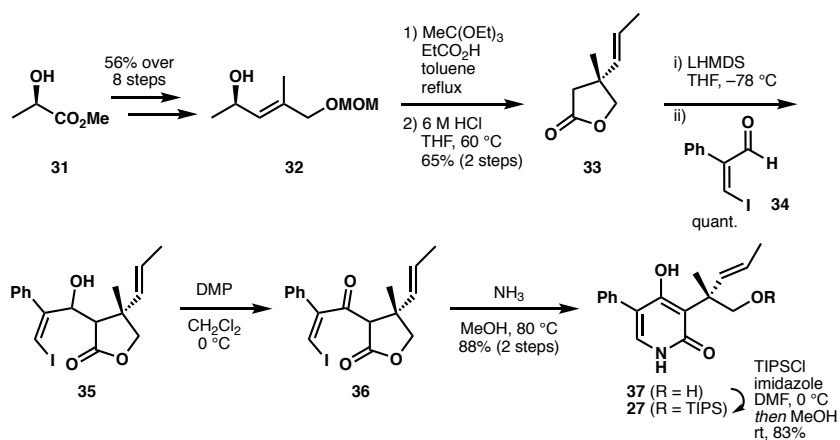
Figure 2. Structures of furopyridones **22**, **23**, **24**, **25**, and **26**.

それらの合成研究に着手するにあたり、鍵反応である位置選択的なヨード環化反応に用いる共通の基質として、ピリドン **27** を設定した (**Scheme 5**)。この **27** を I₂ あるいは NIS で処理することで、系中でヨードニウムイオン **28X** または **28Y** が形成すると考えられる。この時、A^{1,3}-strain や TIPS 基との立体障害の要因より、ヨードニウムイオン **28Y** が優先して形成すると考えられ、**28Y** に対し、塩基存在下では 4 位酸素官能基で環化して **30 α** を、塩基非存在下では 2 位酸素官能基で環化して **30 γ** を位置及び立体選択的に構築できると考えた。得られた **30 α** 及び **30 γ** からは、それぞれ **22** 及び **26** へと導くことができると考えられるため、**22** 及び **26** を標的化合物として選択し、位置選択的なヨード環化反応を鍵反応とする全合成研究を開始した。



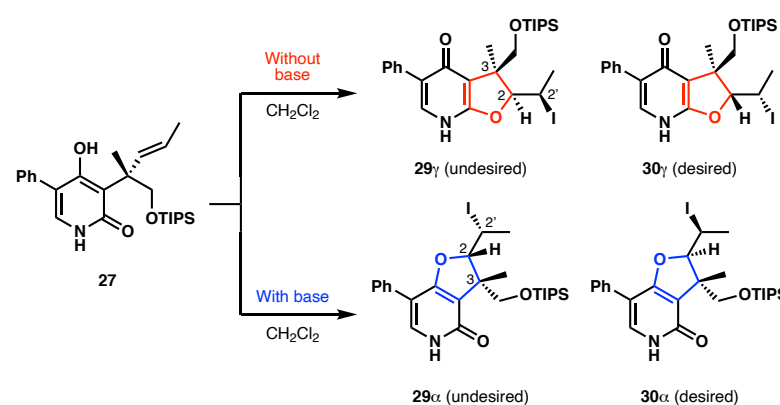
Scheme 5. Synthetic strategy for **22** and **26**

【方法・結果】市販の **31** から導いたアリルアルコール **32** より 2 工程を経てラクトン **33** を得た (Scheme 6)。次に、別途調製した α,β -不飽和アルデヒド **34** とのアルドール反応により **35** とした後、DMP 酸化を行うことで α,β -不飽和ケトン **36** へと導いた。この **36** をアンモニアのメタノール溶液で処理することでピリドン環を構築して **37** とした後、TIPS 基で保護することで **27** を合成した。



Scheme 6. Synthesis of key intermediate **27**

この **27** に対してヨード環化反応を試みた (Table 1)。塩基非存在下で I_2 を作用させると、 γ -ピリドン体のみを収率 93%で与え、**29 γ** と **30 γ** との分離不能な混合物 (**29 γ** : **30 γ** = 1 : 6.8) を得た (entry 1)。一方、塩基存在下、NIS を作用させると、収率 18% で **29 γ** と **30 γ** との分離不能な γ -ピリドン体の混合物 (**29 γ** : **30 γ** = 1 : 4.0) を、収率 60% で **29 α** と **30 α** との分離不能な α -ピリドン体の混合物 (**29 α** : **30 α** = 1 : 3.6) をそれぞれ得た (entry 2)。後者の反応では位置選択性が低下したが、共通の鍵中間体より、期待通りの立体及び位置選択性で α - 及び γ -ピリドン体を作り分けることができた。

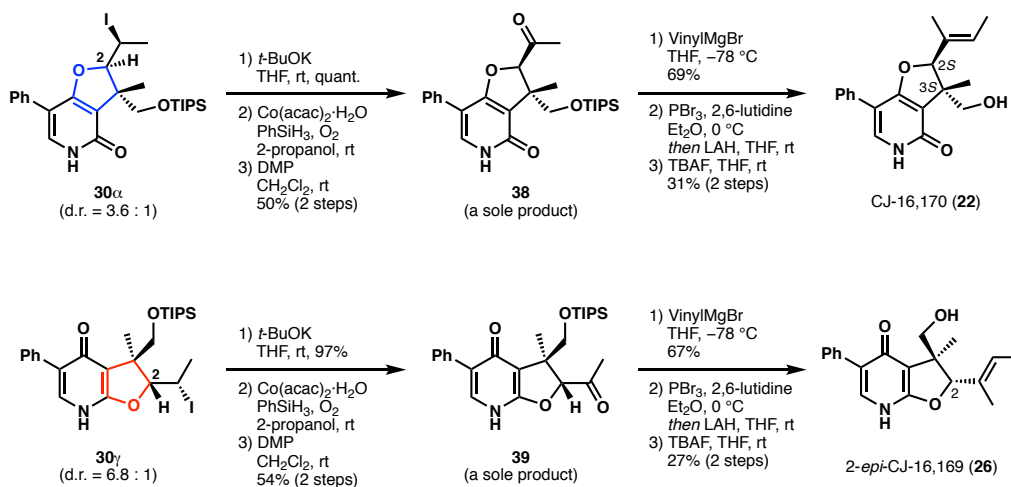


entry	conditions	Regioselectivity	diastereomeric ratio ^[b]	
		Yield (%) ^[a] α : γ (ratio)	α -pyridone 29α : 30α ^[c]	γ -pyridone 29γ : 30γ ^[c]
1	I_2 , CH_2Cl_2 , rt	0 : 93 (0 : 1)	—	1 : 6.8
2	NIS, CH_2Cl_2 /DBU (10 : 1), rt	60 : 18 (3.3 : 1)	1 : 3.6	1 : 4.0

[a] Isolated yield. [b] determined by 1H -NMR. [c] inseparable mixture.

Table 1. Optimal reaction conditions for the key regioselective iodocyclization

得られたジアステレオ混合物 **30 α** と **30 γ** を用い、それぞれ 3 工程を経てケトン **38** 及び **39** を合成した。この段階で単一のジアステレオマーとして精製でき、更に 3 工程の官能基変換を行うことにより、目的の **22** 及び **26** の合成を達成することができた (Scheme 7)^[8]。得られた **22** 及び **26** の各種機器データは、文献値^[6a,7d] と一致し、未知であった **22** の絶対立体配置は、2 位及び 3 位共に *S* 配置であると決定した。



Scheme 7. Completion of the total synthesis of **22** and **26**

以上、4-*epi*-atpenin A5 (**2**) の効率的な全合成、そして当研究室において見出された位置選択的なヨード環化反応を利用し、 α - または γ -ピリドン骨格を有するフロピリドン類 CJ-16,170 (**22**) や 2-*epi*-CJ-16,169 (**26**) の位置及び立体選択的、かつ効率的な全合成をそれぞれ達成した。

以上

[References]

- [1] (a) Ōmura, S.; Tomoda, H.; Kimura, K.; Zhen, D.-Z.; Kumagai, H.; Igarashi, K.; Imamura, N.; Takahashi, Y.; Tanaka, Y.; Iwai, Y. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 1769-1773. (b) Kumagai, H.; Nishida, H.; Imamura, N.; Tomoda, H.; Ōmura, S. *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 1553-1558. [2] (a) Ohtawa, M.; Ogihara, S.; Sugiyama, K.; Shiomi, K.; Harigaya, Y.; Nagamitsu, T.; Ōmura, S. *J. Antibiot.* **2009**, *62*, 289-294. (b) Ohtawa, M.; Sugiyama, K.; Hiura, T.; Izawa, S.; Shiomi, K.; Ōmura, S.; Nagamitsu, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2012**, *60*, 898-906. [3] Ohtawa, M.; Yano, K.; Miyao, A.; Hiura, T.; Sugiyama, K.; Arima, S.; Kita, K.; Ōmura, S.; Nagamitsu, T. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 1037-1042. [4] Lee, D.; Kondo, H.; Kuwayama, Y.; Takahashi, K.; Arima, S.; Omura, S.; Ohtawa, M.; Nagamitsu, T. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 3178-3185. [5] Miyagawa, T.; Nagai, K.; Yamada, A.; Sugihara, Y.; Fukuda, T.; Fukuda, T.; Uchida, R.; Tomoda, H.; Ōmura, S.; Nagamitsu, T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1158-1161. [6] (a) Sakemi, S.; Bordner, J.; Decosta, D. L.; Dekker, K. A.; Hirai, H.; Inagaki, T.; Kim, Y.-J.; Kojima, N.; Sims, J. C.; Sugie, Y.; Sugiura, A.; Sutcliffe, J. A.; Tachikawa, K.; Truesdell, S. J.; Wong, J. W.; Toshikawa, N.; Kojima, Y. *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 6-18. (b) Breinholt, J.; Jensen, H. C.; Kjær, A.; Olsen, C. E.; Rassing, B. R.; Rosendahl, C. N.; Sørensen, I. *Acta. Chem. Scand.* **1988**, *52*, 631-634. [7] (a) Clive, D. L. J.; Huang, X. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10243-10250.; (b) Clive, D. L. J.; Huang, X. *Chem. Commun.* **2003**, 2062-2063. (c) Clive, D. L. J.; Huang, X. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1872-1879. (d) Snider, B. B.; Che, Q. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2877-2880.