

# 抗トリパノソーマ活性を有するマングロマイシン A の

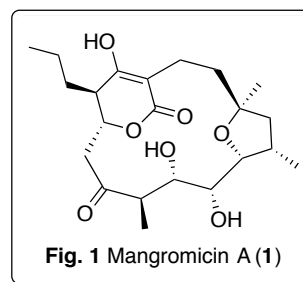
## 不斉全合成と絶対立体構造の決定

感染制御科学専攻 創薬科学履修コース 生物有機化学

高田 拓和

### 【目的】

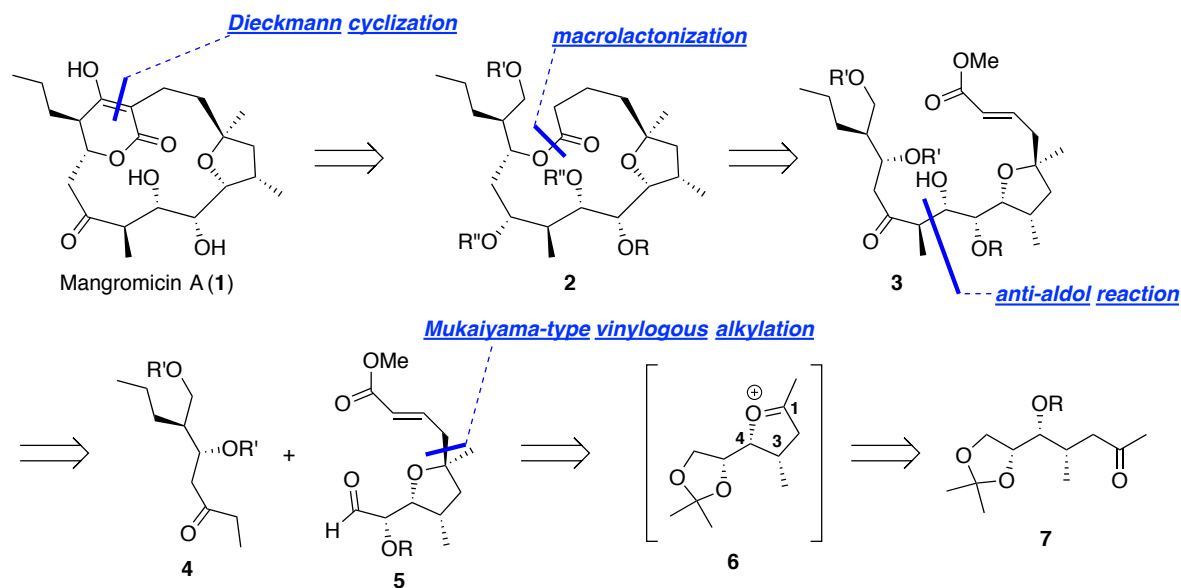
マングロマイシン類は、2014 年に我々のグループが化合物の物理学的性質を指標としたフィジコケミカルスクリーニングにより単離した新規ポリケチドである。本天然物群は沖縄県の海洋島、西表島のマングローブ域土壌から採取した希少放線菌 *Lechevalieria aerocolonigenes* K10-0216 の培養液中から見出された。構造的特徴として炭素のみで連結した 15 員環骨



格内に高度に置換されたテトラヒドロフラン環と 4-ヒドロキシ-ジヒドロピロンが渡環する点、また五連続不斉中心を有し配座が固定された籠状構造をもつ点が挙げられる。生物活性評価の結果、マングロマイシン A (1) (Fig. 1) は、顧みられない熱帯病の一つである“アフリカ睡眠病”を引き起こすトリパノソーマ原虫に対して増殖阻害活性 (*Trypanosoma brucei brucei* GUTat 3.1; IC<sub>50</sub> = 2.4 μg/mL) を有することが分かり、その特異な構造と生物活性の相関に興味を持たれる<sup>1)</sup>。しかし天然からの供給が微量なため詳細な生物活性が未評価なこと、また絶対立体構造が未決定という理由から、我々は 1 の全合成と構造活性相関研究に着手した。

### 【方法】

容易に α-ピロンへと酸化が予想されるジヒドロピロンおよび高度に配座が固定されたペンタデカン骨格構築後は種々官能基変換が困難と予想されたため、これらを合成の最終段階で導入する戦略を立案した (Scheme 1)。すなわち、マングロマイシン A (1) は合成終盤におけるマクロラクトン 2 の Dieckmann 環化によってその骨格を構築することで合成可能と考えた。化合物 2 は鎖状中間体 3 のマクロラクトン化により誘導可能と考え、3 はケトン 4 とアルデヒド 5 のアンチアルドール反応により二箇所の立体を制御しながら合成する。エチルケトン 4 は *trans*-β-ラクトン構築後のラクトンの開環により容易に導けると予想し、アルデヒド 5 の不斉四置換炭素はオキソカルベニウム中間体 6 の立体を利用した向山型ビニロガスアルキル化反応によって構築できると考えた。すなわち、γ-ヒドロキシケトン 7 の活性化によって 6 を形成し、そこへ求核種を作用させると、C-3 位のメチル基と C-4 位のグリセル基との立体反発を避けるように、紙面上側から求核種が近づくことでジアステレオ選択的に付加が進行するというものである。このような戦略のもと実際の合成を行った。

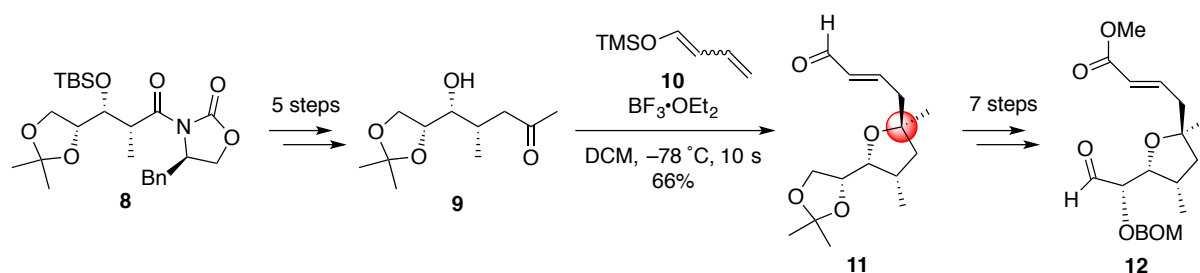


**Scheme 1** Mangromicin A (1)の逆合成解析

### 【結果・考察】

#### (1) ビニログス反応を利用した不斉四置換炭素の構築

Smith らが報告している既知化合物のエナンチオマー **8**<sup>2)</sup> を出発原料とし、5 工程の変換を経ることで  $\gamma$ -ヒドロキシケトン **9** を合成した。続いて鍵となる不斉四置換炭素の構築はシロキシブタジエン (**10**) を用いた向山型ビニログスアルキル化反応により達成した。本反応では低温下、**9** と **10** の塩化メチレン溶液へ  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  を一気に作用させると反応が速やかに進行し、所望の共役アルデヒド **11** が収率 66% で単一のジアステレオマーとして得られた。このようなビニログス反応を用いたフラン環 C-1 位への不斉四置換炭素の導入は初の試みである。その後不飽和エステルの構築と 1,2-ジオール部位の変換を行うことで、望みの  $\alpha$ -アルコキシアルデヒド **12** を良好な収率で合成した (**11** より 7 工程収率、84%) (**Scheme 2**)。

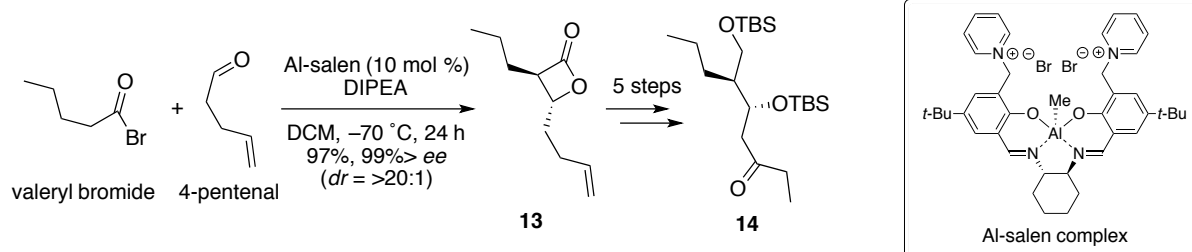


**Scheme 2** 不斉四置換炭素の構築と  $\alpha$ -アルコキシアルデヒド **12** の調製

#### (2) *trans*- $\beta$ -ラク톤を利用したエチルケトンの合成

アンチアルドール反応に用いるケトンユニット **14** は Peters の報告を参考に [2+2]-環化縮合反応を利用して一挙にその立体を導入した (**Scheme 3**)<sup>3)</sup>。すなわち Al-Salen 錯

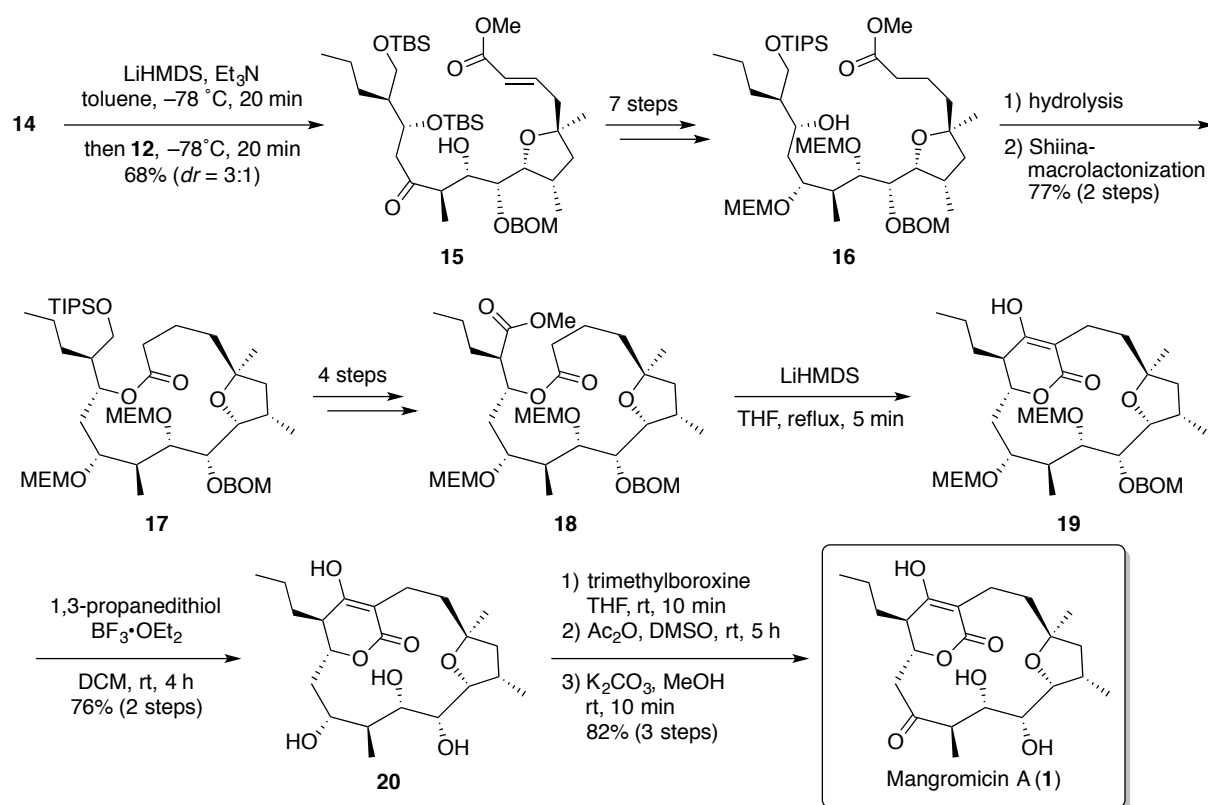
体を用いて市販品のバレリルブロミドと 4-ペンテナールに[2+2]-環化縮合反応を適応させると、期待通り高立体・高エナンチオ選択的に収率 97%、99%*ee* で望みの *trans*-β-ラクトン **13** が得られた。その後ラクトンを開環し、アリル位酸化を行うことで目的のエチルケトン **14** を合成した。前述した **12** および **14** の両化合物の合成経路は大量合成にも適応可能であり、収率の低下なく反応を行うことができる。



**Scheme 3** [2+2]-環化縮合反応を利用したケトン **14** の合成

### (3) アンチアルドール反応と Dieckmann 環化を利用した **1** の全合成

得られたアルデヒド **12** とケトン **14** のアンチアルドール反応は Collum らの報告を参考に行った<sup>4)</sup>。これは LiHMDS に Et<sub>3</sub>N を添加することで(*E*)-エノラートを選択的に形成する手法であり、実際に望みの立体を有するアンチアルドール体 **15** をジアステレオ比 3 対 1 で合成した。これにより **1** が有する全ての炭素鎖と立体化学を構築することに成功した。続いて保護基の掛け替えと還元を経て 7 工程で飽和エステル **16** とし、塩基性加水分解に続く椎名マクロラクトン化を行うことでマクロラクトン **17** を 2 工程、収率 77% で得た。その後 **17** の TIPS 基の除去により生じた第一級水酸基をエステルまで酸化することで Dieckmann 環化前駆体 **18** へと導き、ジヒドロピロン環およびペンタデカン骨格の構築を試みた。本反応はラクトン環での速度論的な脱プロトン化と孤立エステルへの渡環型の求核攻撃を速やかに起こす必要があり、その反応制御は困難が予想された。またこのような手法でのジヒドロピロン環の構築は天然物合成において報告例がない。種々検討の結果、**18** の THF 溶液に対し加熱還流下で LiHMDS を滴下することで Dieckmann 環化が首尾よく進行し、短時間でジヒドロピロン環およびペンタデカン骨格を一挙に構築することができた。しかし当初予想していた通り得られた **19** のジヒドロピロンは空气中で容易に酸化され、α-ピロンへと変換されることが分かった。このことから得られた **19** を精製せず MEM 基と BOM 基の脱保護の検討を行った。脱保護には種々 Lewis 酸・Brønsted 酸を用いたが、いずれの条件においても 1,2-ジオールで 5 員環状メチレンアセタールを形成した化合物が得られたため、種々メチレンアセタールの脱保護条件 (e.g. AlCl<sub>3</sub>, BBr<sub>3</sub>) を試みたもののその除去は困難を極めた。そこでより求核性の高いチオールを用いたアセタール交換による脱保護を試みたところ、収率 75% で 5 員環状メチレンアセタールが除去されたジヒドロマンガロマイシン A (**20**) が得られた。



**Scheme 4** Mangromycin A (**1**)の不斉全合成

この方法は MEM 基および BOM 基の脱保護にも適応可能であり、**19** に本条件を適応すると 2 工程収率 76% で **20** が得られた。続くトリオールを選択的な酸化は位置・化学の両選択性が発現しなかったことから、1,2-ジオールを一時的にメチルボランエステルで保護した後、ワンポット Albright-Goldman 酸化<sup>5)</sup>を適応することで、アセチルマンガロマイシン A へと導いた。最後にメタノリシスによりエノールの Ac 基を除去することで **1** の初の不斉全合成を達成した (**Scheme 4**)。合成品と自身で培養し取得した **1** との比較では全ての機器データが一致し、その絶対立体構造も決定することができた。

#### 【結論】

筆者は、抗トリパノソーマ活性を有する天然物、マンガロマイシン A の初の不斉全合成を達成し、その絶対立体構造を明らかにした。今後は本合成経路を用いた類縁体および誘導体合成が展開され、詳細な構造活性相関研究が進むことを期待する。

#### 【参考文献】

1. Ōmura, S. *et al. J. Antibiot.* **2014**, 67, 253-260.
2. Smith III, A. B. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, 101, 12042-12047.
3. Kull, T. and Peters, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5461-5464.
4. Godenschwager, P. F. and Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8726-8732.
5. Albright, J. D. and Goldman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 4214-4216.