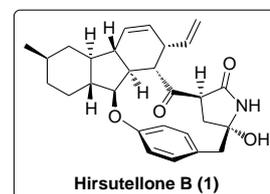


## 抗結核性物質 Hirsutellone B の全合成研究

東京理大薬<sup>1</sup>、東京理大戦略的物理製剤学研究センター<sup>2</sup>○加藤 諒<sup>1</sup>、新井 勇樹<sup>1</sup>、長谷川 幹<sup>1</sup>、内呂 拓実<sup>1,2</sup>

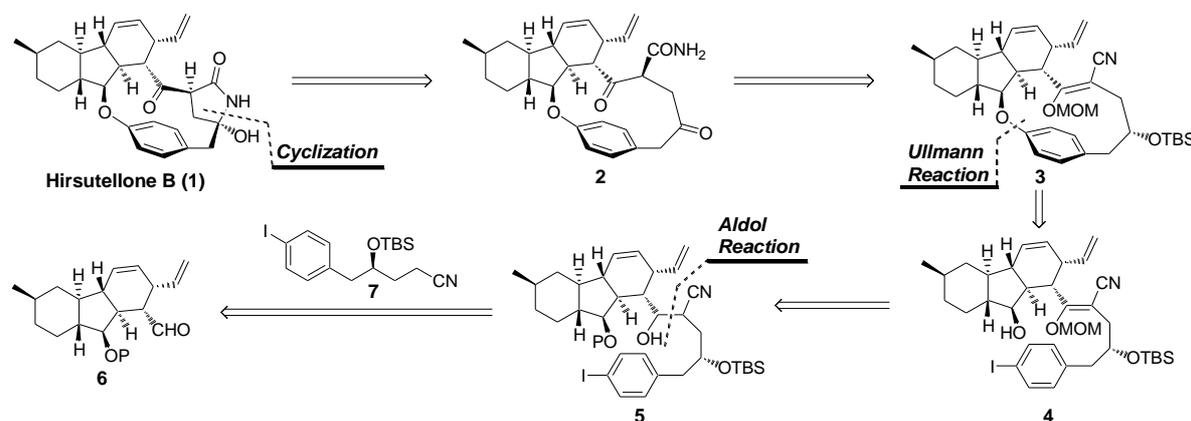
Hirsutellone B (**1**)は、2005年に伊坂らによって昆虫病原菌 *Hirsutella nivea* BCC 2594株から見出された抗結核性物質である<sup>1)</sup>。本化合物は、8つの不斉中心を有するデカヒドロフルオレン骨格とγ-ヒドロキシラクタム部位を含む高度に歪んだ13員環構造を有しており、その特徴的な化学構造と興味ある生物活性から、多くのグループにより活発な合成研究が展開されている<sup>2)</sup>。しかし、その全合成については、2009年に Nicolaouらにより達成された1例が報告されているのみである<sup>2d)</sup>。



Hirsutellone B (**1**)の全合成を行う上で最も困難かつ重要な課題は、高度に歪んだ13員環構造の構築である。先に述べた Nicolaouらによる全合成では、まず歪みの少ない14員環を構築した後、スルホキシドの Ramberg-Backlund 転位を利用した環縮小反応を行うことにより、13員環構造の構築を達成している。演者らは、分子内 Ullmann 反応による直接的な13員環構築を鍵段階とした独自の合成戦略を立案し、これに基づく Hirsutellone B (**1**)の全合成について詳細な検討を行った。

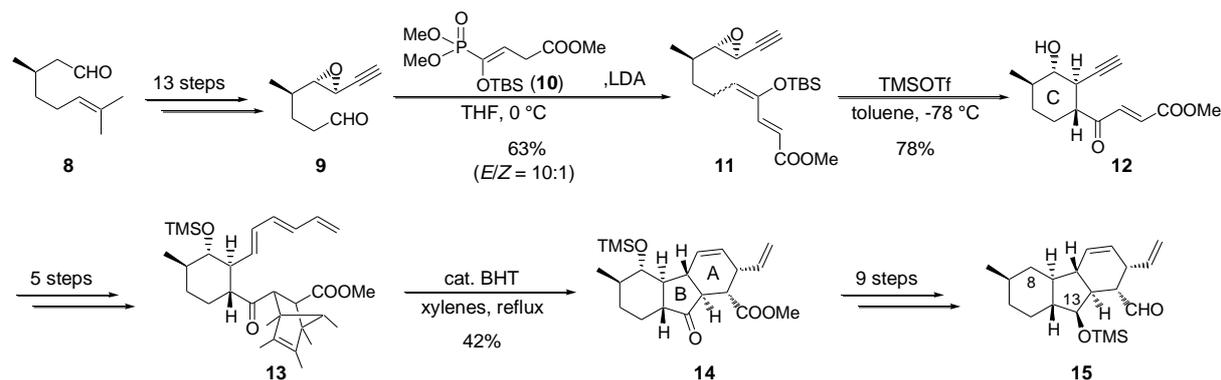
演者らの逆合成解析の結果を Scheme 1 に示した。Hirsutellone B (**1**)のγ-ヒドロキシラクタム部位は、ケトアミド **2**の分子内閉環反応により得られるものと考え、**2**は13員環化体 **3**から数工程の官能基変換反応を経て導くことができるものと考えた。また、この際に必要となる環化前駆体 **4**は、デカヒドロフルオレン骨格をもつアルデヒド **6**とニトリル **7**を Aldol 反応により連結した後、生じた水酸基の酸化およびエノールエーテル化反応を経由して合成できるものと考えた。この際、*E*体のエノールエーテルを立体選択的に得ることができれば、環化に適した立体配座への固定化が行われ、13員環の構築に有利に働くものと期待した。

Scheme 1. Retrosynthetic analysis of Hirsutellone B (1)



そこでまず、デカヒドロフルオレン骨格をもつアルデヒドの合成について検討した (Scheme 2)。入手容易な(+)-シトロネラル **8**を出発原料として用い、Sharpless 不斉エポキシ化反応を含む13段階の反応を行うことにより、アルデヒド **9**を合成した。この **9**に対して、当研究室において開発されたホスホネート **10**を用いた Vinylogous HWE 反応を行うことにより、C環化前駆体 **11**を得ることができた。そこで、**11**にトリメチルシリルトリフラートをルイス酸として作用させる分子内環化反応を試みたところ、望みのC環化体 **12**を良好な収率で得ることができた。その後5段階の反応を経て、トリエン部位をもつ化合物 **13**に導いた後、AB環部の構築を目的とした retro DA-IMDA 連続反応を行うことにより、望みの立体化学を有する三環性化合物 **14**を得ることができた。さらに、C8位水酸基の除去およびC13位カルボニル基の還元を含む9段階の官能基変換を経て、目的とするデカヒドロフルオレン骨格をもつアルデヒド **15**を合成することができた。

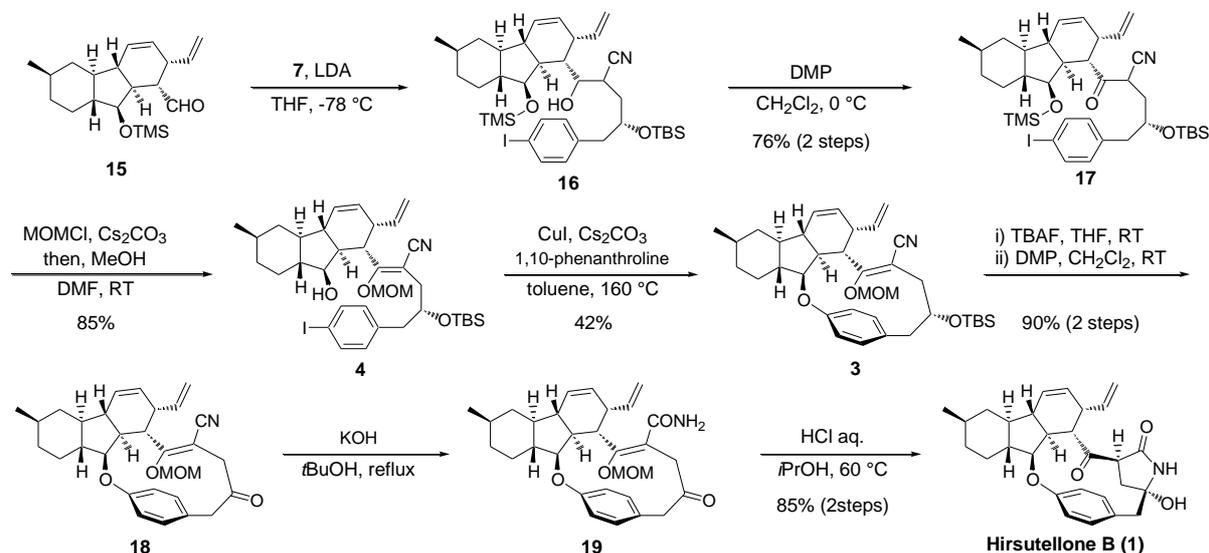
**Scheme 2.** Synthesis of decahydrofluorene skeleton



続いて、アルデヒド **15** と別途合成した光学活性なニトリル **7** とのアルドール反応を行い、生じた水酸基の酸化反応を経て、ケトニトリル **17** に導いた。この化合物の MOM エノールエーテル化反応を試みたところ、望みの *E* 体のみを立体選択的に得ることができた。さらに TMS 基の除去を経て、13 員環化前駆体 **4** を単一のジアステレオマーとして合成することができた。この環化前駆体 **4** に対して、Buchwald らによって報告されている条件下<sup>3)</sup>で分子内 Ullmann 反応を試みたところ、望みの 13 員環構造を有する環化体 **3** を得ることに成功した。このような脂肪族アルコールとアリールハライドとの分子内 Ullmann 反応を利用した大員環の形成は、筆者らの知る限りこれまでに全く報告されておらず、本反応が初の成功例となるものと考えている。

このようにして得られた 13 員環化体 **3** に対して、TBS 基の脱保護および生じた 2 級水酸基の酸化反応を行った後、さらにニトリル部位を塩基性条件下で加水分解することによりアミド **19** に導いた。このアミド **19** に対して、酸性条件下で MOM エノールエーテル部位の脱保護を試みたところ、MOM 基の除去とラクタム環の形成が一挙に進行し、Hirsutellone B (**1**) の不斉全合成を達成することができた (**Scheme 3**)。

**Scheme 3.** Total synthesis of hirsutellone B (**1**)



## References

- (1) Isaka, M.; Rugseree, N.; Maithip, P.; Kongsaree, P.; Prabpai, S.; Thebtaranonth, Y. *Tetrahedron*. **2005**, *61*, 5577-5583.
- (2) (a) Tilley, S. D.; Reber, K. P.; Sorensen, E. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 701-703. (b) Huang, M.; Huang, C.; Liu, B. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2797-2800. (c) Nicolaou, K. C.; Sarlah, D.; Wu, T. R.; Zhan, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6870-6874. (d) Reber, K. P.; Tilley, S. D.; Sorensen, E. J. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3022-3034. (e) Huang, M.; Song, L.; Liu, B. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2504-2507. (f) Halvorsen, G. T.; Roush, W. R. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2072-2075.
- (3) Wolter, M.; Nordmann, G.; Job, G. E.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 973-976.