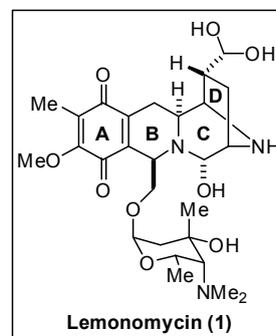


## (–)-レモノマイシンの全合成

静岡県大薬<sup>1</sup>、東大院薬<sup>2</sup> ○吉田 篤史<sup>1</sup>、赤岩 路則<sup>2</sup>、浅川 倫宏<sup>1</sup>  
濱島 義隆<sup>1</sup>、横島 聡<sup>2</sup>、福山 透<sup>2</sup>、菅 敏幸<sup>1</sup>

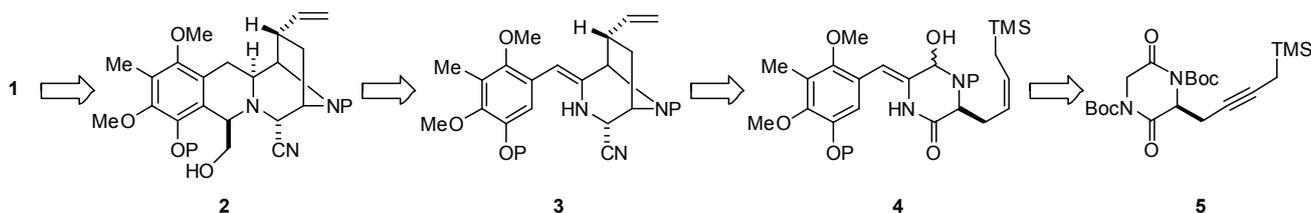
(–)-レモノマイシン (**1**) は 1964 年、放線菌の一種である *Streptomyces candidus* より単離され、2000 年に構造決定されたテトラヒドロイソキノリンアルカロイドである。近年 MRSA や VRE に対して優れた抗菌活性を示すことが報告されており<sup>1</sup>、新規医薬品のリード化合物として重要な化合物である。構造上の特徴としては窒素原子を含むピシクロ [3.2.1] 骨格が挙げられ、また、類似のアルカロイドには例をみない 2,6-ジデオキシ-4-アミノ糖を有しているという点で合成化学的にも興味深い化合物である。しかし、その全合成の報告は Stoltz らによる一例のみであり<sup>2</sup>、我々は誘導体合成にも適用可能な合成ルートの確立を目指し、全合成研究に着手した。



## 【逆合成解析】

アミノ糖部位は合成の終盤においてグリコシル化反応を用いて導入することとし、四環性化合物 **2** を鍵中間体として設定した。**2** における B 環構築の鍵反応としては、Pictet-Spengler 反応を用いることとした。**3** の C、D 環に相当するピシクロ [3.2.1] 骨格は、**4** より分子内 Hosomi-Sakurai 反応により構築することとした<sup>3</sup>。また、**4** は光学活性なジケトピペラジニユニット **5** とアルデヒドとの Perkin 型の縮合反応により合成することとした (Scheme 1)。

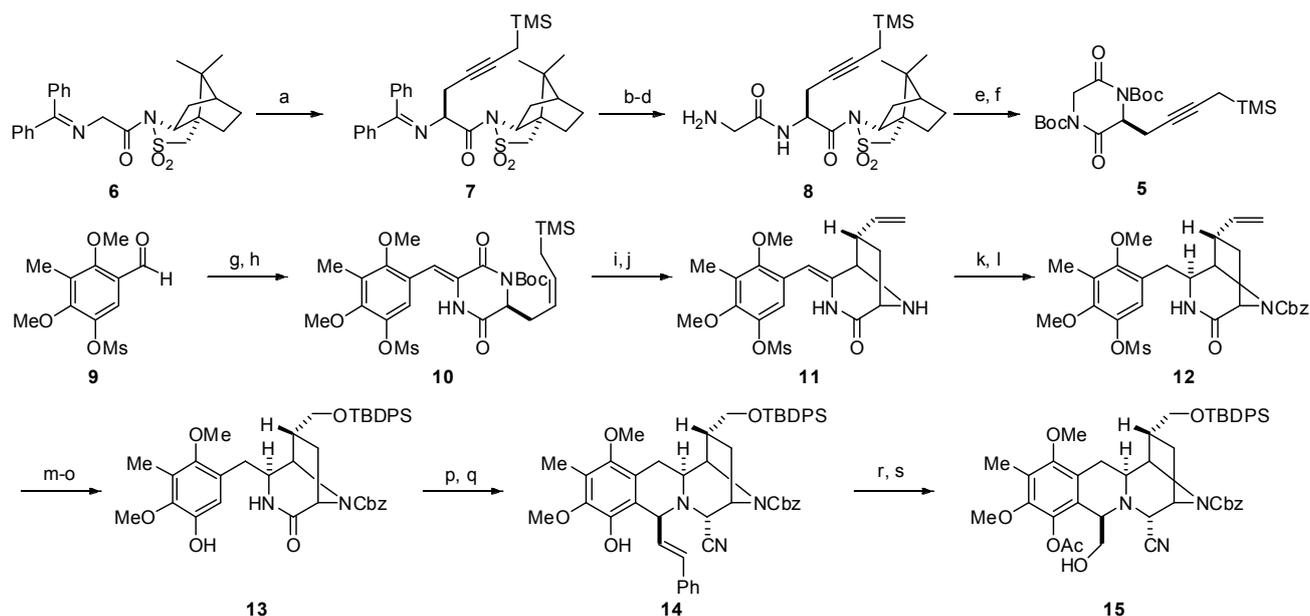
## Scheme 1



## 【結果・考察】

アグリコンユニット **15** の合成を Scheme 2 に示す。不斉補助基を有するグリシン誘導体 **6** を用い、プロバルギルヨージドとの不斉アルキル化を行うことで単一のジアステレオマーとしてアルキル化体 **7** を得た。続いて酸性条件下、加水分解し、生じたアミンと *N*-Boc Glycine を縮合させ、Boc 基を除去することで **8** を得た。さらに加熱条件下、不斉補助基の脱離を伴いながら環化によりジケトピペラジニ骨格を構築し化合物 **5** へと導いた。続いて、別途調製したアルデヒド **9** と 1 つ目の鍵反応である Perkin 型の縮合反応を行ったところ、目的のカップリング体を高収率、かつ *Z* 体選択的に得ることに成功した。三重結合部位を部分還元することでアリルシラン **10** とし、次に 2 つ目の鍵反応である分子内 Hosomi-Sakurai 反応<sup>3</sup>を行った。すなわち、イミド部位を還元してヘミアミナルとした後、トリフルオロ酢酸で処理したところ、イミニウムカチオンの生成、続くアリルシランからの環化が進行し、完全な立体選択性にてピシクロ [3.2.1] 骨格を有する化合物 **11** を得た。**11** の二級アミンを Cbz 基で保護した後、酸性条件下エナミド部位の還元を行った所、ピシクロ骨格の立体的により空いている convex 側から還元が進行し、望みの立体化学を有する化合物 **12** を得た。続いて **12** を 3 段階にてフェノール **13** へと変換した。**13** は DIBAL を用いアミド部位の還元を行い、ヘミアミナルとした後、シアン化ナトリウムを作用させることでアミノニトリルとした。次に 3 つ目の鍵反応である Pictet-Spengler 反応により、B 環構築を試みた。種々条件検討を行った結果、シナムアルデヒド、カンファースルホン酸、シアン化トリメチルシリルを用いて加熱条件下反応を行ったところ、単一のジアステレオマーとして目的の四環性化合物 **14** を高収率にて得ることに成功した。最後に **14** のフェノール性水酸基を Ac 基で保護した後、二重結合を酸化的切断し、生じたアルデヒドを還元することで、レモノマイシンのアグリコンユニットであるアルコール **15** へと変換した。以上、(–)-レモノマイシン (**1**) の鍵中間体である四環性化合物の効率的合成法を確立した。

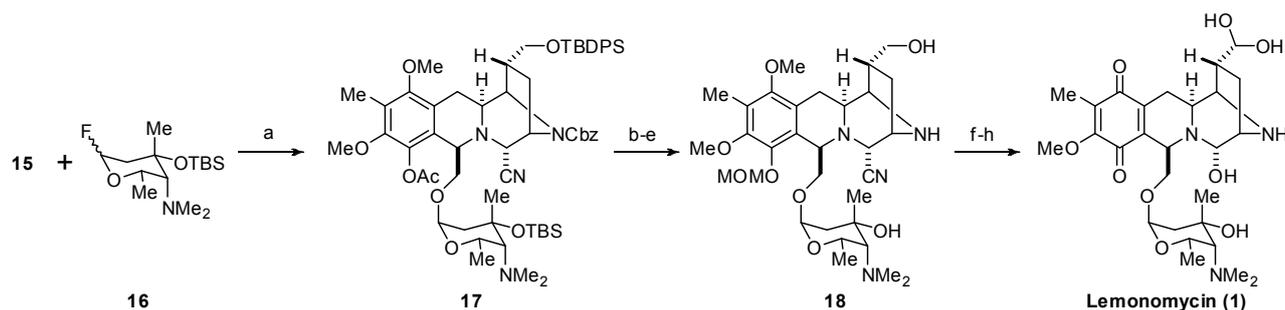
## Scheme 2



**Reagents and conditions:** (a) TMSCH<sub>2</sub>C≡CCH<sub>2</sub>I, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, -10 °C, 96%; (b) 2N HCl, Et<sub>2</sub>O; (c) *N*-Boc glycine, EDCl, HOBT, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (d) formic acid, 50 °C; (e) toluene, reflux, 84% (4 steps); (f) Boc<sub>2</sub>O, DMAP, MeCN, 98%; (g) 5, *t*-BuOK, MS4A, MeCN, -10 °C, 96% *Z/E* = 10/1; (h) H<sub>2</sub>, Pd/C, quinoline, EtOH, 96%; (i) NaBH<sub>4</sub>, MeOH, 0 °C; (j) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (k) CbzCl, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 53% (3 steps); (l) NaBH<sub>3</sub>CN, TFA-AcOH, 60 °C; (m) O<sub>3</sub>; NaBH<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, -78 °C to 0 °C, 71% (2 steps); (n) TBDPSCI, imidazole, DMF, 85%; (o) LiHMDS, THF, 0 °C, 99%; (p) DIBAL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C; NaCN, MeOH, 52%; (q) cinnamaldehyde, CSA, TMSCN, MeCN, 100 °C, 92%; (r) Ac<sub>2</sub>O, pyridine; (s) O<sub>3</sub>; NaBH<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, -78 °C to -20 °C, 84% (2 steps)

続いて4つ目の鍵反応であるグリコシル化反応を検討した。アグリコンユニット **15** に対して、D-トレオニンより9段階にて合成したフッ化糖 **16** との反応を、ルイス酸として BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> を用いて行ったところ、収率 60%、 $\alpha:\beta = 2:1$  の選択性にて **17** を得た。**17** の Ac 基を MOM 基へと変換した後、Cbz 基とシリル基を除去し **18** へと導いた。**18** の一級水酸基を Swern 酸化によりアルデヒドとした後、硝酸銀にてアミノニトリル部位をアミナールへと変換した。最後に CAN にてキノン体へと変換で (-)-レモノマイシン (**1**) の全合成を達成した (Scheme 3)。

## Scheme 3



**Reagents and conditions:** (a) BF<sub>3</sub>·OEt, Drierite, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -20 °C, 60%,  $\alpha/\beta = 2/1$ ; (b) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH; (c) MOMCl, *i*Pr<sub>2</sub>NEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 85% (2 steps); (d) H<sub>2</sub>, Pd(OH)<sub>2</sub>, EtOH, 88%; (e) TBAF, THF, 75 °C; (f) Swern oxidn; evap; 2N HCl; (g) AgNO<sub>3</sub>, MeCN-H<sub>2</sub>O; (h) CAN, H<sub>2</sub>O, 0 °C

### 【参考文献】

- 1) (a) Whaley, H. A.; Patterson, E. L.; Dann, M.; Shay, A. J.; Porter, J. N. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1964**, *8*, 83.
- (b) He, H.; Shen, B.; Carter, G. T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2067. 2) Ashley, E. R.; Cruz, E. G.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15000. 3) Rikimaru, K.; Mori, K.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Chem. Commun.* **2005**, 394.