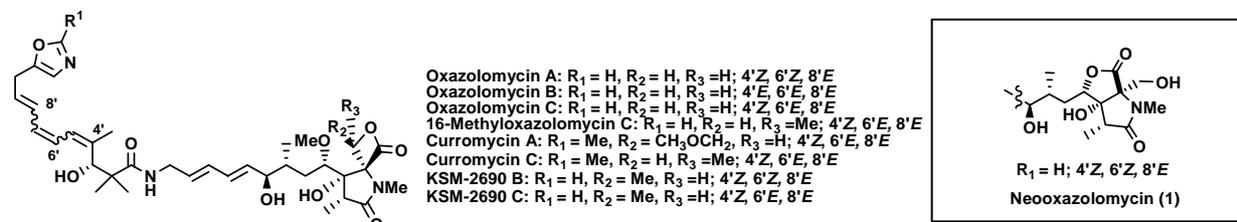


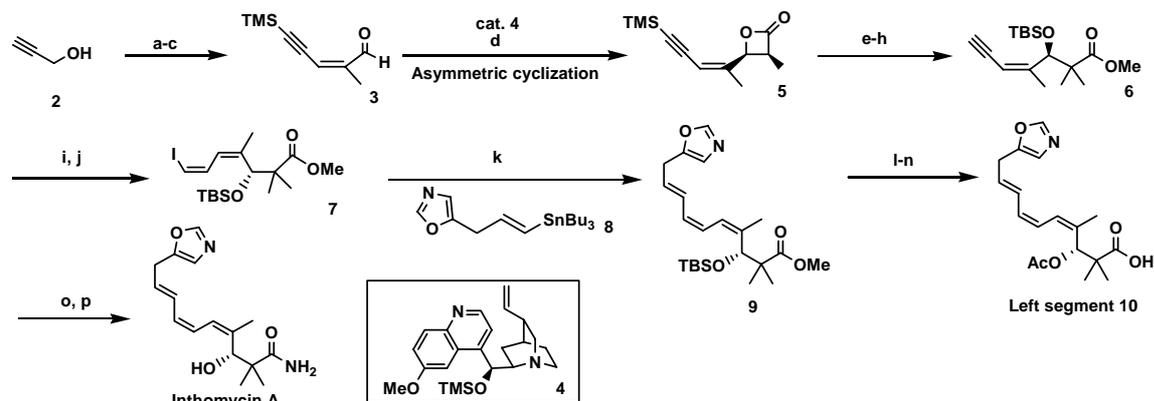
## オキサゾロマイシン A の全合成

長崎大院・医歯薬 江藤 康平, 吉野 円香, 高橋 圭介, 石原 淳, 畑山 範

オキサゾロマイシン類天然物は、放線菌 *Streptomyces* 属の培養液から単離された抗生物質で、抗グラム陽性菌作用、インフルエンザ A や単純ヘルペスウイルスに対する抗ウイルス作用、植物病原菌に対する選択的な抗菌作用など幅広い生物活性を有することが知られている。<sup>1)</sup> さらに、*in vivo* においても強力な抗腫瘍活性を示すことが明らかになっている。その構造はオキサゾール環、共役トリエン、 $\beta$ -ヒドロキシ酸を含む左セグメント、ラクタムラクトンコア部、ヒドロキシジエナミン部を有する右セグメントから成っており、類似の構造をもつ天然物も多数知られている。このようにオキサゾロマイシン類天然物はその特徴的な生物活性ならびに構造から非常に魅力的な合成標的であるが、Kende ら<sup>2)</sup>と我々<sup>3)</sup>によりネオオキサゾロマイシン 1 の全合成が達成されているのみである。そこで、我々はスピロ  $\beta$ -ラクトン  $\gamma$ -ラクタムコア構造を持つオキサゾロマイシン類天然物としてオキサゾロマイシン A を取り上げ、その合成に着手した。<sup>4)</sup> 即ち、左セグメント 10 は、有機触媒を用いた不斉[2+2]環化付加反応、そして、右セグメント 25 は、In(OTf)<sub>3</sub>を用いた Conia-ene 型反応を鍵反応とする合成戦略を立案し、オキサゾロマイシン A の初の全合成を達成したので、その経緯について報告する。

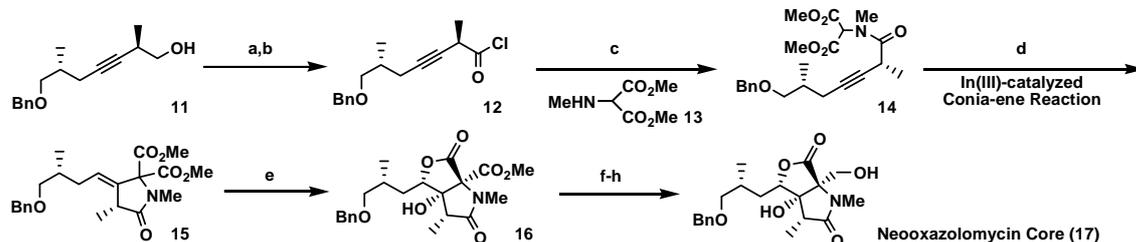


まず、左セグメント 10 の合成を Scheme 1 に示す。まず、キニジンから誘導した触媒 4<sup>5)</sup>を用いて、アルコール 2 より導いたアルデヒド 3 と反応系中で発生させたケテンとの不斉[2+2]環化付加反応を試みたところ、望む立体配置の  $\beta$ -ラクトン 5 が高収率(92%)、高エナンチオ及びジアステレオ選択的(98% ee, 99% de)に得られてきた。次いで、メチル化等を経てヨウ化ビニル 7 へと変換後、オキサゾール骨格を含むビニルスズ 8 との Stille カップリング、保護基の除去、アセチル化を行うことによって、左セグメント 10 を得ることに成功した。これにより以前 24 工程(総収率 6%)であった 10 の合成が 21 工程(総収率 11%)と向上した。なお、10 をアミド化、脱アセチル化することによって、天然物インソマイシン A の全合成も達成した。



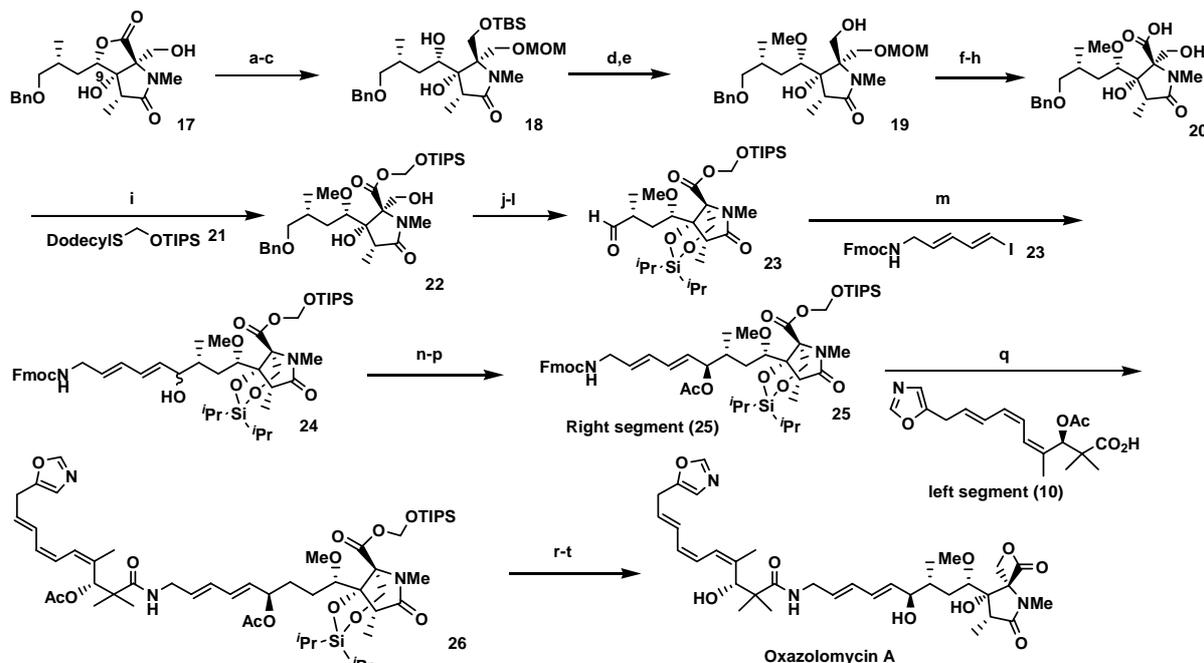
続いて、右セグメント 25 の合成を行った(Scheme 2)。まず、既知のプロパルギルアルコール 11<sup>3)</sup>を酸クロリド 12 を経由してアミド 14 へと変換後、最近当研究室で開発した Conia-ene 型環化反応を行った。<sup>5)</sup> 即ち、

触媒量の  $\text{In}(\text{OTf})_3$  及び DBU を用い、トルエン中加熱環流条件下反応を行うと、幾何選択的にアルケニルラクタム **15** が 83% の収率で生成した。続いて、面選択的なジヒドロキシル化、化学選択的な還元を行い、**1** のコア部 **17** を以前の合成法<sup>3)</sup>と比べ短工程かつ高収率に合成できることを見出した。<sup>6)</sup>



Scheme 2 (a) Jones' reagent, acetone, 0 °C; (b)  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (c)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 52% (3 steps); (d)  $\text{In}(\text{OTf})_3$  (5 mol %), DBU (4.5 mol %), toluene, reflux, 83%; (e)  $\text{OsO}_4$ , NMO,  $\text{THF}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (3:1), 87%; (f)  $\text{LiOH}$ ,  $\text{THF}\cdot\text{H}_2\text{O}$ ; (g)  $(\text{COCl})_2$ , DMF (cat),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (h)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{THF} / \text{MeOH} = 10 / 1$ , -78 °C, 60% (3 steps).

続いて **17** から、 $\gamma$ -ラク톤の開裂、C-9 位水酸基のメチル化等を経てヒドロキシカルボン酸 **20** へと導いた後、新たに開発した試薬 **21** を用いカルボン酸を選択的に保護し、シリルエステル等価体である **22** を得た。さらに、シリルアセタール化、ベンジル基の除去、酸化を行いアルデヒド **23** へと変換後、野崎-檜山-岸カップリングに付し、カップリング体 **24** を合成した。次に、酸化-還元により新しく生じた 2 級水酸基部分の立体を整えた後、アセチル化し右セグメント **25** を合成した。最後に、両セグメントをカップリング後、保護基の除去と  $\beta$ -ラク톤の構築を行い、オキサゾロマイシン A の初の全合成に成功した(Scheme 3)。



Scheme 3 (a)  $\text{MOMCl}$ ,  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 96%; (b)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{THF} / \text{EtOH} = 1 / 1$ ; (c)  $\text{TBSOTf}$ , 2,6-lutidine,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -78 °C, 93% (2 steps); (d) proton sponge,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Me}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ , MS4A, 0 °C, 93%; (e) TBAF, THF, 100%; (f) Jones' reagent, acetone, 0 °C; (g)  $\text{NaClO}_2$ ,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O} = 5/1$ ; (h)  $\text{ZrCl}_4$ ,  $i\text{PrOH}$ , reflux; (i)  $\text{CuBr}_2$ ,  $n\text{Bu}_4\text{NBr}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , MS4A, 67% (4 steps); (j)  $i\text{Pr}_2\text{Si}(\text{OTf})_2$ , 2,6-lutidine, DCE, reflux, 91%; (k)  $\text{Pd}(\text{OH})_2$ ,  $\text{H}_2$ ,  $\text{AcOEt}$ , 100%; (l) DMPI,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 92%; (m)  $\text{NiCl}_2(0.1 \text{ eq})$ ,  $\text{CrCl}_2(4 \text{ eq})$ ,  $\text{THF}/\text{DMSO} = 3/1$ , 80% (2 cycles),  $R/S = 1.5/1$ ; (n) DMPI,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 77%; (o) L-Selectride, THF, -78 °C, 78%,  $R/S = 4/1$ ; (p)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , pyridine, 91%; (q) DBU,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , then  $\text{BOPCl}$ , Left segment (10), 63%; (r) HF-pyridine, THF; (s)  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{THF}/\text{H}_2\text{O} = 4/1$ ; (t) HATU,  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ , THF, 30% (3 steps).

- (a) Mori, T.; Takahashi, K.; Kashiwabara, M.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1073. (b) Kanzaki, H.; Wada, K.; Nitoda, T.; Kawazu, K. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1998**, 62, 438.
- Kende, A. S.; Kawamura, K.; Devita, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4070.
- Onyango, E. O.; Tsurumoto, J.; Imai, N.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 6703.
- 江藤 康平, 吉野 円香, 高橋 圭介, 石原 淳, 畑山 範. 第 52 回天然物有機化合物討論会講演要旨集 p-223.
- Zhu, C.; Shen, X.; Nelson, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5352.
- Hatakeyama, S. *Pure. Appl. Chem.* **2009**, 81, 217.