

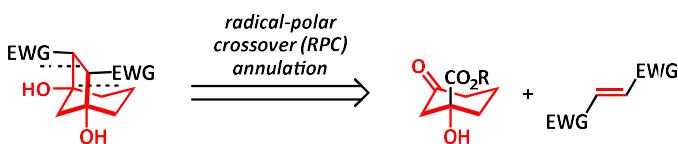
Figure 1. Structure of enterocin

研究背景：エンテロシンの合成戦略

所属研究室は、多数の酸素官能基を有する天然物の合成とその創薬研究への展開に着目している。その理由は、一般的な医薬品や天然物では実現不可能な、標的タンパク質の選択的阻害・活性化を可能にする酸素官能基が密集した天然物をその創薬研究へ展開することで、新規医薬品の開発を可能にし、有機合成化学を通じて社会に貢献できるためである。本研究では、申請時のリアノジン類の合成（研究非公開）に加えて、エンテロシンの合成に携わったため、その一部を報告する。

エンテロシン(Figure 1)は、ポリケチド系天然物の一種であり、その構造的特徴は①高度に酸化された炭素骨格・②ビシクロ[3.2.1]オクタン-1,5-ジオール骨格・③アキシアルに位置するピロン基を持つことが挙げられる。本合成戦略では、ビシクロ[3.2.1]オクタン-1,5-ジオール骨格をラジカル極性転換型の環化反応によって一挙に構築することを鍵反応としている(Figure 2A)。本反応の実現にあたり、我々はケト酸誘導体をラジカル前駆体として、脱炭酸による α -ヒドロキシラジカルの形成・電子不足オレフィンとのラジカル付加・環化反応のカスケード型の反応でビシクロ[3.2.1]オクタン-1,5-ジオール骨格を構築できると考えた(Figure 2B)。

A) Radical-polar Crossover Annulation



B) Ideal Synthetic Plan to Access tp [3.2.1]-bicycle

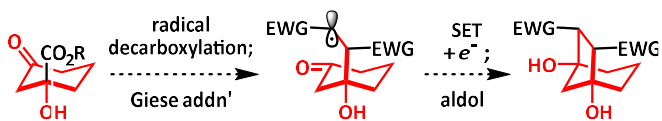


Figure 2. Overview of radical-polar crossover (RPC) reaction

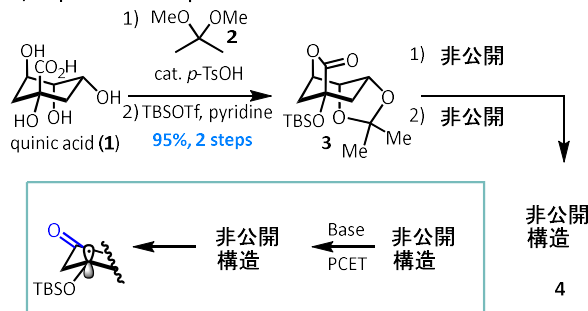
ラジカル極性転換型環化反応

ラジカル極性転換型環化反応をエンテロシンの全合成に適用するために、キナ酸(1)が出発原料として最適であると見出した(Figure 3A)。初めに、1の1,2-ジオール保護と三級アルコールの保護でラクトン3を得た。続いて3のラクトン部位の加水分解によるカルボン酸の合成を試みたが、目的物は観測されなかった。そこで、異なる戦略による炭素ラジカルの発生方法を検討した(非公開)。本法をラジカル極性転換型環化反応に適用すべく、ラジカル前駆体の合成を行った。3から誘導可能なラジカル前駆体4へと変換した。

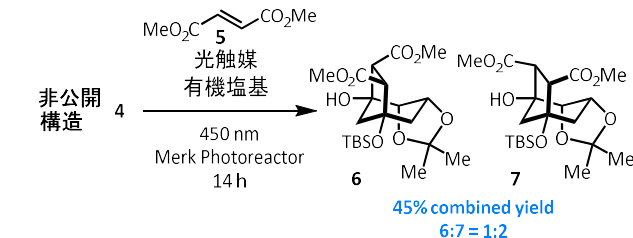
ラジカル前駆体4を得られたため、本基質を用いたラジカル極性転換型環化反応に展開した。初めに、両末端に-CO₂Me基を持つラジカル受容体を用いたモデル実験を行った(Figure 3B)。4を光触媒・塩基・1,2-二置換オレフィン5存在下で450 nmに照射するとラジカル極性転換型環化反応が進行し、シクロ[3.2.1]オクタン-1,5-ジオール骨格の構築に成功した(45%, dr = 1:1)。

続いて、モデル実験をエンテロシンの全合成へと展開すべく、非対称オレフィン8を用いた

A) Preparation of RPC precursor



B) First attempt of RPC reaction



C) RPC annulation toward the structure of enterocin

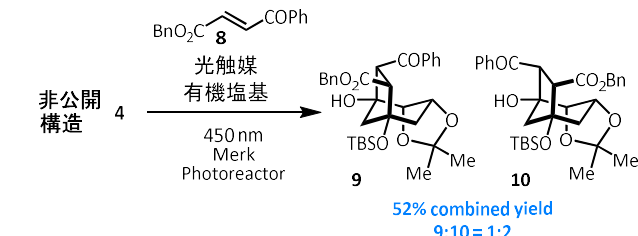


Figure 3. RPC annulation toward the total synthesis of enterocin

ラジカル極性転換型環化反応を試みた(Figure 3C)。すると反応は同様に進行し、環化体を収率52% (dr = 1:1)で得た。本反応系ではエンテロシン(1)の架橋部位と同様に立体化学を持つ環化体10を得た。

全合成に向けた3つの課題

ビスクロ[3.2.1]オクタン-1,5-ジオールを中間体として、エンテロシンの合成を完了させるためには、①渡環骨格上の三級水酸基の導入(青でハイライト)・②六員環ラク톤の構築(赤でハイライト)・③ピロン基の導入(ピンクハイライト)を解決する必要がある(Figure 4)。

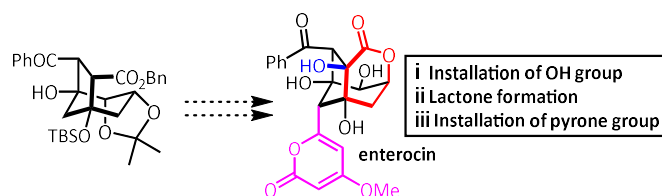


Figure 4. Three Synthetic Challenges for the Total Synthesis of Enterocin

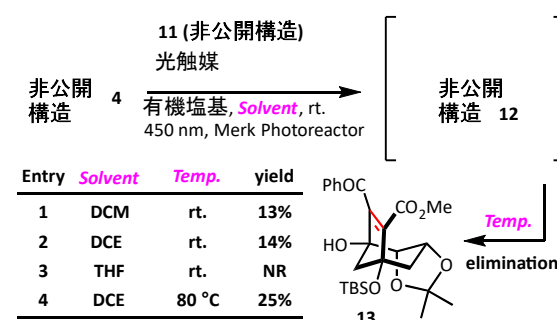
渡環構造上の三級水酸基の導入

初めに我々は、渡環構造上の三級水酸基の導入を目指した。この課題の解決には、渡環骨格上に水酸基の導入の足掛かりとなる官能基が必要であると考え、渡環骨格上への四置換オレフィンの導入を目指した(Figure 5A)。様々な検討の後、ラジカル極性転換型環化反応にあらかじめ脱離基を導入したラジカル受容体11を用いることで四置換オレフィンが導入できることを見出した。ラジカル前駆体4と三置換アルケン11をラジカル極性転換型環化反応の条件で処理すると、付加/環化反応が進行し、中間体12を与えた。さらに本反応では脱離反応も一挙に進行して、不飽和環化体13が観測された。ここで、本反応はハロゲン系溶媒が最適であることが見出された(entry 1-3)。加えて、付加/環化反応の後にDCE溶媒中で反応混合物を80°Cに昇温すると、収率25%で不飽和環化体13を得た。このようにして、ラジカル極性転換型環化反応でビスクロ[3.2.1]オクタン-1,5-ジオール骨格上に四置換オレフィンを導入した。

不飽和環化体13を用いて、渡環骨格上の三級水酸基の導入を目指した(Figure 5B)。様々な検討の後に、三工程での水酸基の導入法を確立した。不飽和環化体13をNaBH₄で処理すると官能基選択的な還元反応が進行して、ある理アルコール14を得た(dr=2.8:1)。続いて、14の水酸基を配向基として、バナジウム触媒とTBHPで処理すると、立体選択的なエポキシ化反応が進行して中間体15を与えた。さらに、中間体15のベンジルアルコール部位も一挙に酸化さ

れてエポキシケトン16を単一の立体選択性で得た。最後に、活性化亜鉛を用いた還元的なエポキシ環の開環反応で三級アルコール17を合成した。三級アルコール17は、詳細なNMR解析によりエンテロシンと同様の立体化学を有することが解明された(1H, NOESY, HMBC, HSQC実験より)。このようにして、ラジカル極性転換型環化反応を含む四工程にて、渡環骨格上の三級水酸基の導入を達成した。

A) RPC Annulation / desaturation sequence



B) Installation of Hydroxy Group

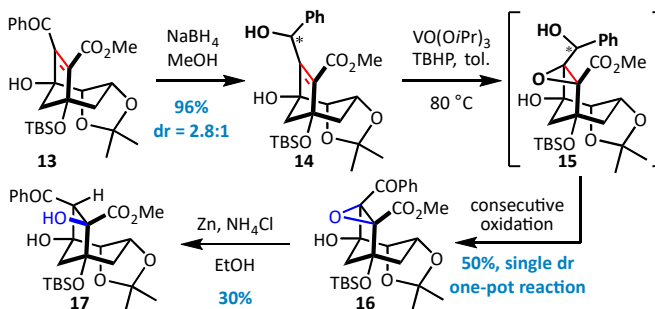
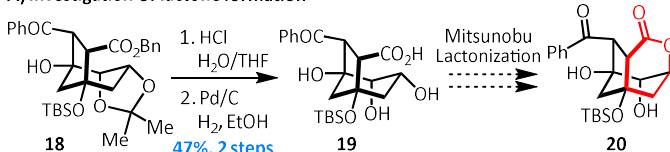


Figure 5. RPC-desaturation sequence / Installation of hydroxy group

六員環ラク톤の構築とピロン基の導入

エンテロシンの合成に向けて残された課題は、六員環ラク톤の構築とピロン基の導入である。六員環ラク톤の構築に関しては、現在モデル実験として、環化体18から合成可能なカルボン酸19を用いた位置選択的な光延ラクトン化による課題の解決を試みている(Figure 6A)。また、ピロン基の導入は、C-H官能基化を用いた合成戦略を計画している。現在、モデル実験として、ラジカル極性転換型環化から4工

A) Investigation of lactone formation



B) Investigation of C-H Activation

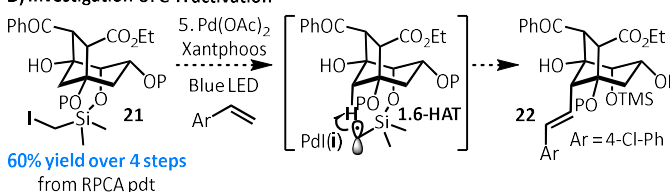


Figure 6. Remaining challenges toward the total synthesis of enterocin

程で誘導可能なヨウ素体 **21** を用いて、光照射下でのラジカルの形成/1,6-周防祖移動を用いた位置選択的な C-H 官能基化を検討している (Figure 6B)。