

抗真菌活性物質 natalamycin A の全合成研究

Synthetic Studies on Antifungal Agent Natalamycin A

平成 31 年度入学 鈴木 桃子 (Suzuki, Momoko)

Natalamycin A (**1**) は、2014 年に Clardy らのグループにより、南アフリカに生息するシロアリの巣由来の放線菌 (*Streptomyces* M56) から単離された天然物であり、弱いながら抗真菌活性 (*Saccharomyces cerevisiae* : $MFC_{50} = 55 \pm 2 \mu\text{g/mL}$) と抗菌活性 (*Bacillus subtilis* : $MIC_{50} = 85 \pm 2 \mu\text{g/mL}$) を示す (Figure 1).¹⁾ M56 からは、アンサマイシン系抗生物質の代表的な天然物である geldanamycin (**2**) も単離されており、**2** は Hsp90 の阻害活性に基づくがん細胞増殖抑制作用及び異常タンパク質凝集抑制作用を示すため、抗がん剤やアルツハイマー病治療薬のリード化合物として注目されている。

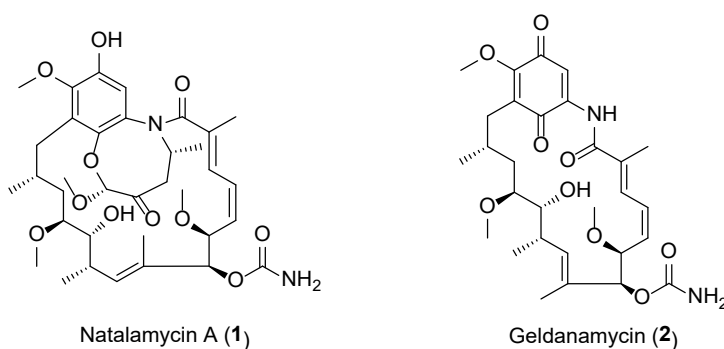
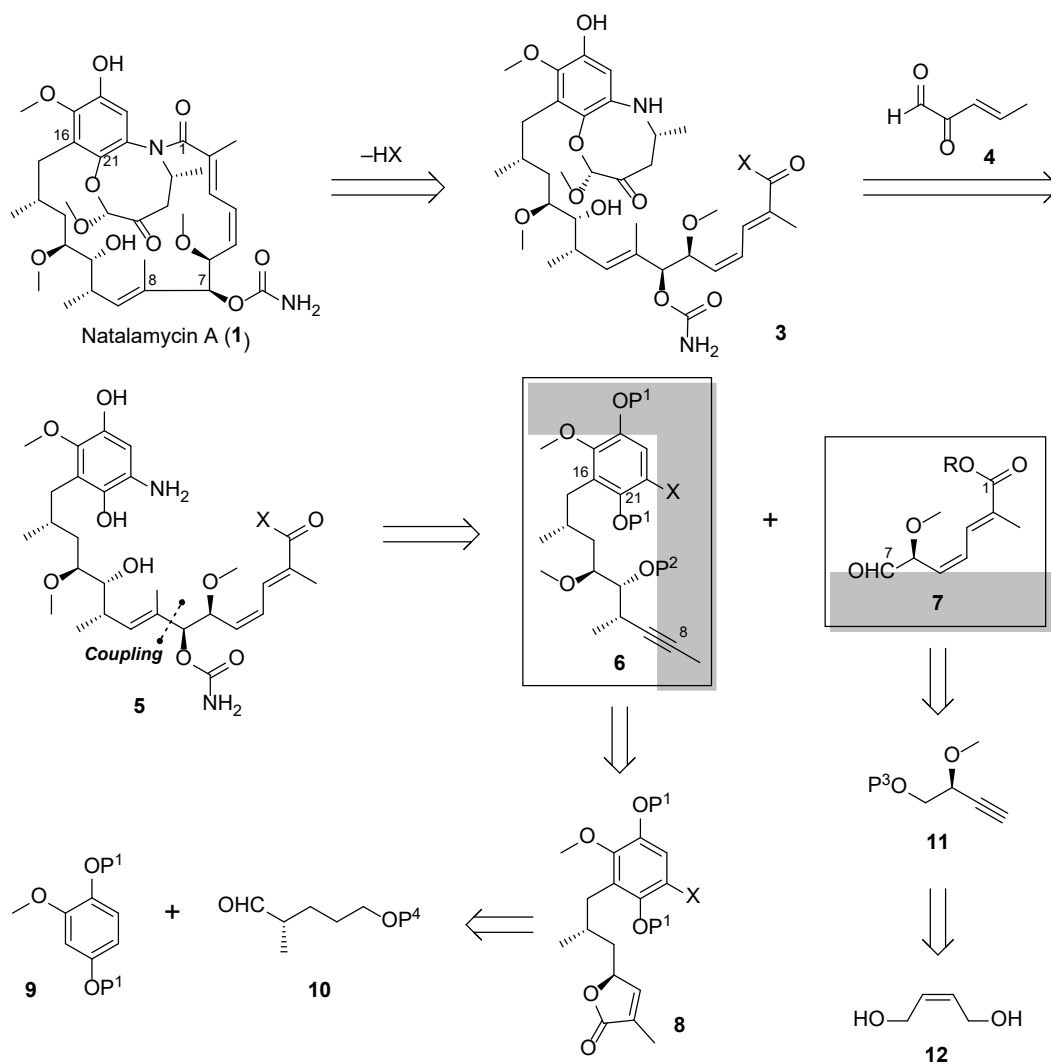


Figure 1

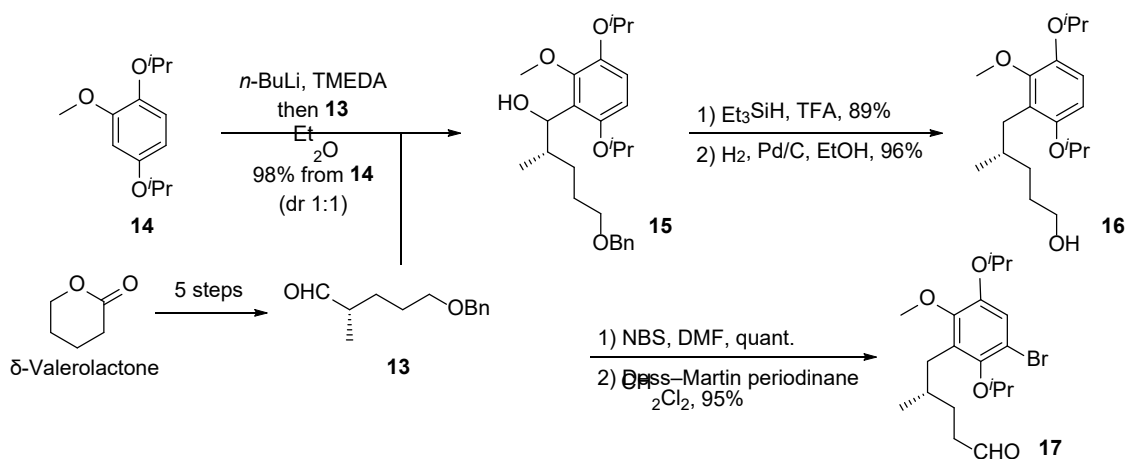
Natalamycin A (**1**) は、geldanamycin (**2**) と非常に良く似たマクロラクタム構造を有するため、**2** と同様の生物活性をもつと期待される。加えて、**1** は他のアンサマイシン系天然物にはみられない特異な 1,6-ベンゾオキサゾシン骨格を有していることから、合成化学の観点からも魅力的な化合物である。本研究では、natalamycin A (**1**) の初の全合成を目指して研究を行った。

【合成計画】 Natalamycin A (1) は中間体 5 から 1,6-ベンゾオキサゾシン構造をもつ 3 への変換, 続くマクロラクタム化により生合成される経路が提唱されている (Scheme 1).¹⁾ そこでこの推定生合成経路を参考に 5 から 1 を合成することとし, 中間体 5 を次のように合成する計画を立てた. まず, 中間体 5 を 2 つのセグメント 6 及び 7 に逆合成した. C8-C21 セグメント 6 が有する 3 つの連続する不斉中心は, γ -ブテノリド 8 を用いて立体選択的に構築できると考えた. γ -ブテノリド 8 は, 芳香環セグメント 9 とアルデヒド 10 から誘導することとした. 一方, C1-C7 セグメント 7 は, アルキン 11 の炭素鎖伸長と各種官能基変換により合成できると考え, 11 は市販のジオール 12 から合成する計画を立てた.



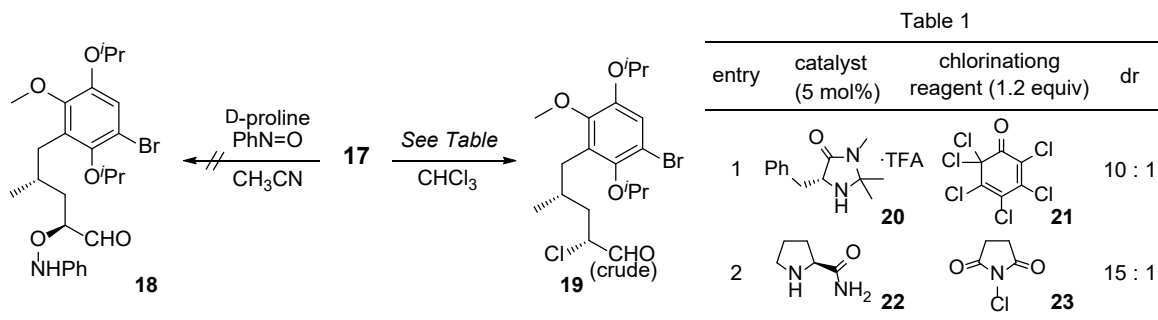
Scheme 1

【C8-C21 セグメントの合成】 δ -バレロラクトンを出発原料とし、5段階で光学活性なアルデヒド **13** を合成した (Scheme 2)。続いて、合成した **13** と文献既知の芳香環セグメント **14** とのカップリングを行い **15** とした。生じたベンジル位のヒドロキシ基を除去した後、Bn 基を脱保護して第一級アルコール **16** へと変換した。NBS で芳香環を臭素化し、Dess-Martin 酸化でアルデヒド **17** を得た。



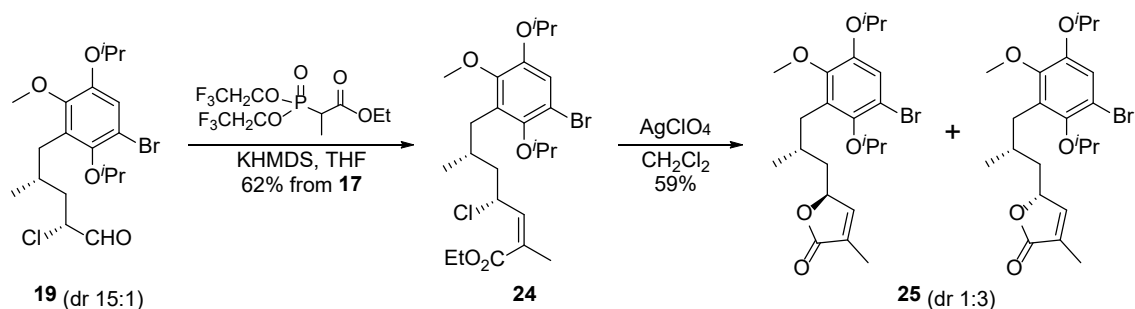
Scheme 2

次に、アルデヒド **17** のカルボニル基 α 位への不斉点の導入を検討した (Scheme 3)。まず、プロリン触媒を用いる不斉アミノオキシ化を行ったが、生成物は複雑な混合物となり目的の **18** は得られなかった。次に触媒的不斉塩素化を検討した結果、 CHCl_3 溶媒中で触媒に MacMillan のイミダゾリジノン **20**、塩素化剤に **21** を用いると、10:1 のジアステレオ選択性でほぼ定量的に目的の α -クロロアルデヒド **19** が得られた (Table 1, entry 1)。触媒に L-prolinamide (**22**)、塩素化剤に NCS (**23**) を用いると、ジアステレオ選択性は 15:1 に向上した (entry 2)。なお、生成物 **19** は非常に異性化しやすかったため、未精製のまま次の工程に用いた。



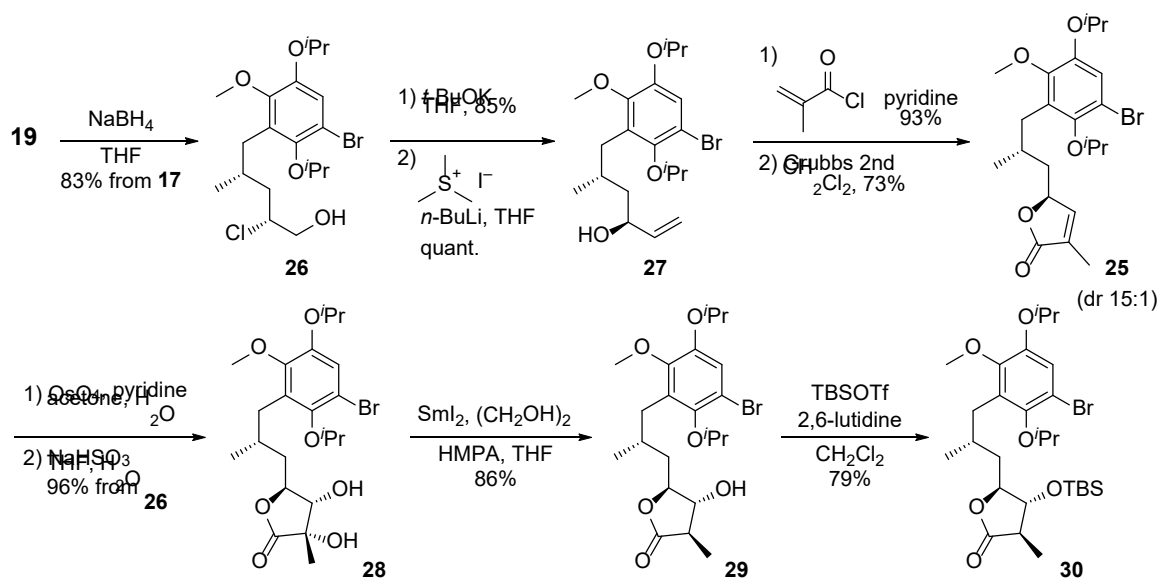
Scheme 3

α -クロロアルデヒド **19** を Still-Gennari 法で共役エステル **24** とし, AgClO_4 で処理すると, 目的の γ -ブテノリド **25** を得ることができた (Scheme 4). しかし予想外なことに, 望まないジアステレオマーが主生成物となった.



Scheme 4

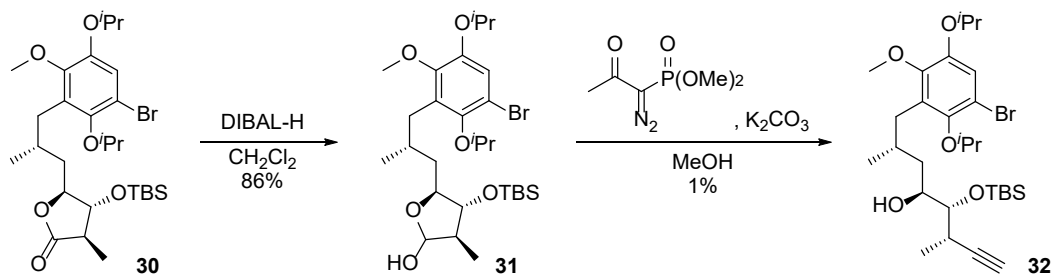
そこで別ルートでの **25** の合成を検討した (Scheme 5). まず, **19** をヒドリド還元してアルコール **26** とし, エポキシド経由でアリルアルコール **27** に変換した. 次にメタクリル酸エステルとした後, 閉環メタセシス反応により目的の γ -ブテノリド **25** (dr 15:1) へと誘導した. これにより, 塩素化における高い立体選択性を損なうことなく **25** を得ることができた. γ -ブテノリド **25** を OsO_4 とピリジンで立体選択的にジオール化して **28** とし, SmI_2 を用いて第三級ヒドロキシ基を還元的に除去した後, 第二級ヒドロキシ基を TBS 基で保護することで, 三連続不斉中心を有するラクトン **30** を合成した.²⁾



Scheme 5

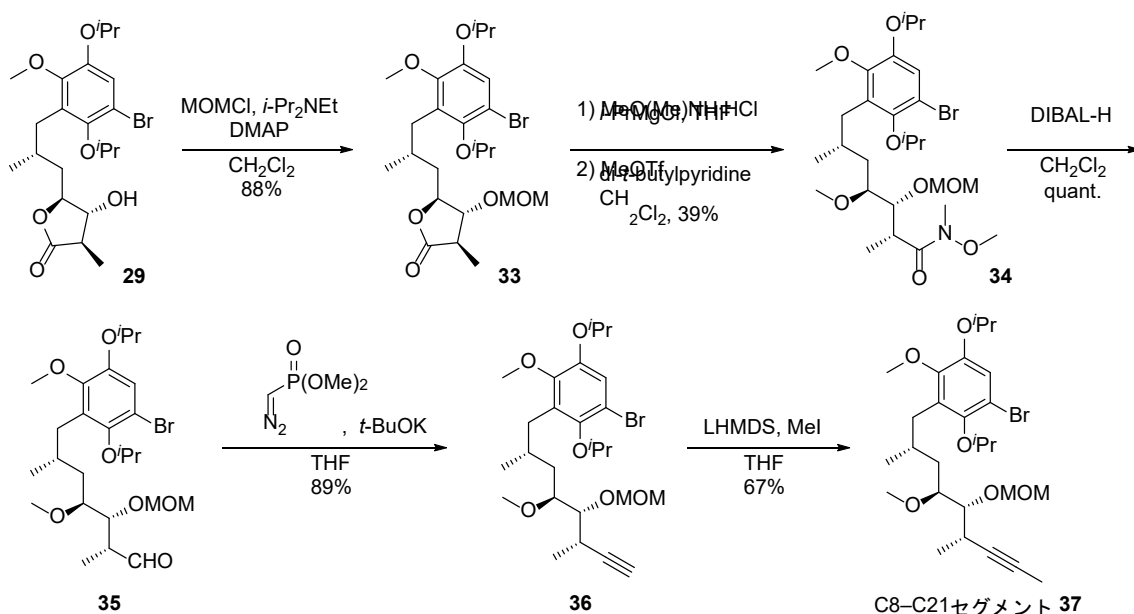
合成したラクトン **30** を DIBAL-H で還元してラクトール **31** に導いた (Scheme 6)。

大平–Bestmann 法によるアルキン合成を試みた結果、目的の末端アルキン **32** を得ることはできたが、収率はわずか 1% であった。



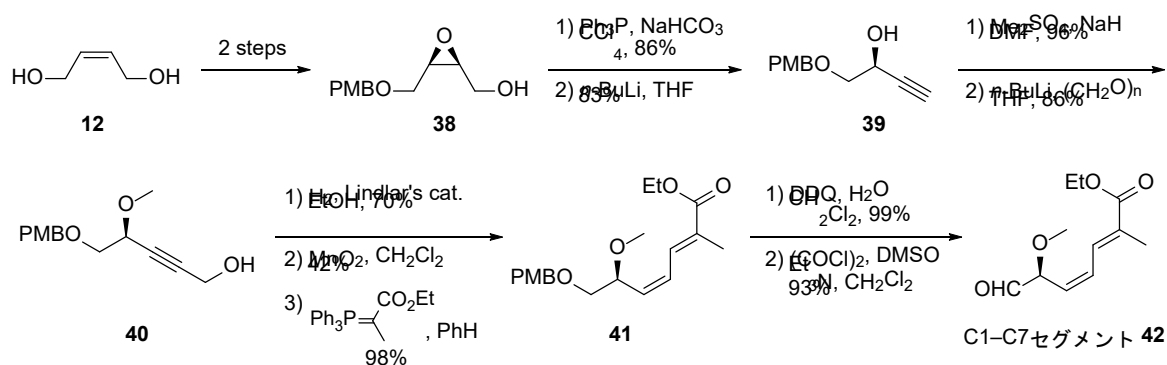
Scheme 6

上記の反応以外にも、ラクトン **30** またはラクトール **31** からの炭素鎖の伸長を検討したが、TBS 基の嵩高さが原因と考えられる副反応を回避できなかったため、保護基を TBS 基から MOM 基に変更した (Scheme 7)。MOM エーテル **33** のラクトンを Weinreb アミドへ導くことで開環させ、精製することなく素早くメチル化することで、中程度の収率ながら **34** が得られた。Weinreb アミド **34** を DIBAL-H でアルデヒド **35** へと還元後、Seyferth–Gilbert 増炭反応によりアルキン **36** へと導き、最後に末端アルキン部位をメチル化して C8–C21 セグメント **37** を合成した。



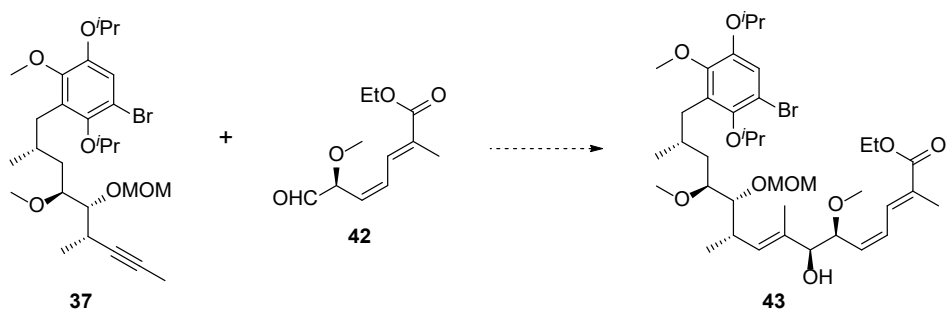
Scheme 7

【C1-C7 セグメントの合成】文献記載の方法³⁾を参考に、市販の **12** からエポキシアルコール **38** を合成した (Scheme 8). 続いて、塩化物を経由してアルキン **39** へと変換し、メチルエーテル化及びヒドロキシメチル化で **40** とした. アルキン **40** を *cis*-アルケンに還元後、MnO₂ による酸化, 続く Wittig 反応により共役エステル **41** へと導いた. 最後に、PMB 基の脱保護と酸化により、C1-C7 セグメント **42** を得た.



Scheme 8

【結語】本研究では、natalamycin A (**1**) の初の全合成に向け、**1** の推定生合成中間体の合成に必要な C8-C21 セグメント **37** 及び C1-C7 セグメント **42** を合成した. 今後は、これらセグメントのカップリングによる **43** の合成を行う予定である (Scheme 9).



Scheme 9

【参考文献】

1. Kim K.-H., Ramadhar T. R., Beemelmans C., Cao S., Poulsen M., Currie C. R., Clardy J., *Chem. Sci.*, **5**, 4333-4338 (2014).
2. Suzuki M., Takatori K., Kobayashi K., *Nat. Prod. Commun.*, **19** (2024) DOI: 10.1177/1934578X241250236.
3. Trost B. M., Chisholm D. J., Wroblewski S. T., Jung M., *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 12420-12421 (2004).