

ジアステレオ選択的な Darzens 縮合を用いたエポキシ- $\gamma$ -ラクタム環含有天然物

## L-755,807 の全合成

### Total Synthesis of L-755,807 via Constructing of Epoxy- $\gamma$ -Lactam Ring by Using a Diastereoselective Darzens Condensation

平成 26 年度入学 田中 耕作三世 (Tanaka, Kosaku III)

指導教員 古源 寛

Epolactaene (1)や fusarin C (2)をはじめとするエポキシ- $\gamma$ -ラクタム環を有する一群の天然物は、アルツハイマー型認知症の治療に効果的な神経突起伸長作用を有することが知られている (Figure 1)。これら天然物の全合成研究や様々な誘導體合成研究の精力的な展開により、多彩な生物活性を示すことが明らかとなり、多くの研究者の注目を集めている。

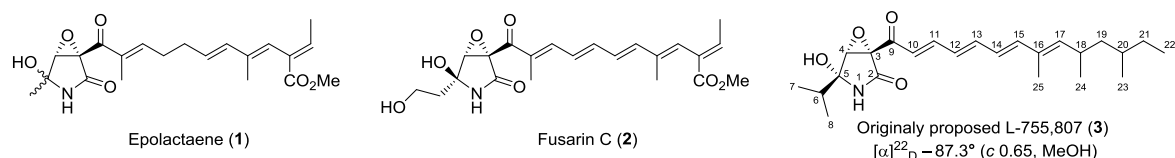


Figure 1.

さて、L-755,807 (3)は、1998 年に Merck のグループによって真菌の一種である *Microsphaeropsis* sp.から単離され、ブラジキニン B<sub>2</sub> 受容体拮抗作用 (IC<sub>50</sub> = 71  $\mu$ M) を示す天然物である。<sup>1)</sup> ブラジキニン受容体拮抗作用は従来、炎症性疾患治療薬の活性の指標とされてきたが、最近になり本作用を有する化合物がアルツハイマー病等の認知症に有効であると報告されている。<sup>2)</sup> 合わせて L-755,807 はエポキシ- $\gamma$ -ラクタム環構造を有する天然物であることから、神経突起伸長作用を示す可能性が高い。以上のことから、L-755,807 はアルツハイマー型認知症の治療薬の候補化合物として有望であると考えられる。

しかしながら、L-755,807 はエポキシ- $\gamma$ -ラクタム環部及びテトラエン側鎖部の立体配置がそれぞれ別のグループによって推定されているのみであり、本天然物の相対および絶対立体配置は完全に決定されていない。そこで著者は L-755,807 として提出された構造を合成し、天然物との各種スペクトルデータの比較により、相対配置及び絶対立体配置を確定することとした。

### 【合成計画】

L-755,807 の合成において二つのセグメント、すなわちエポキシ- $\gamma$ -ラクタム環部とテトラエン側鎖部をそれぞれ合成し、終盤で連結する収束的な戦略を立案した (Figure 2)。ラクタムセグメントは以前古源らがモデル化合物を合成した際に得た知見から推定した絶対立体配置を考慮しつつ合成することにした。<sup>3)</sup> 一方、側鎖セグメント **7** については、合成研究および計算化学から側鎖に存在する 2 つのメチル基の相対配置が *syn* であることが示唆されている。<sup>4)</sup> それらの情報に基づき、側鎖部分 (*R,R*)-**7** および (*S,S*)-**7** を立体選択的に合成することとした。

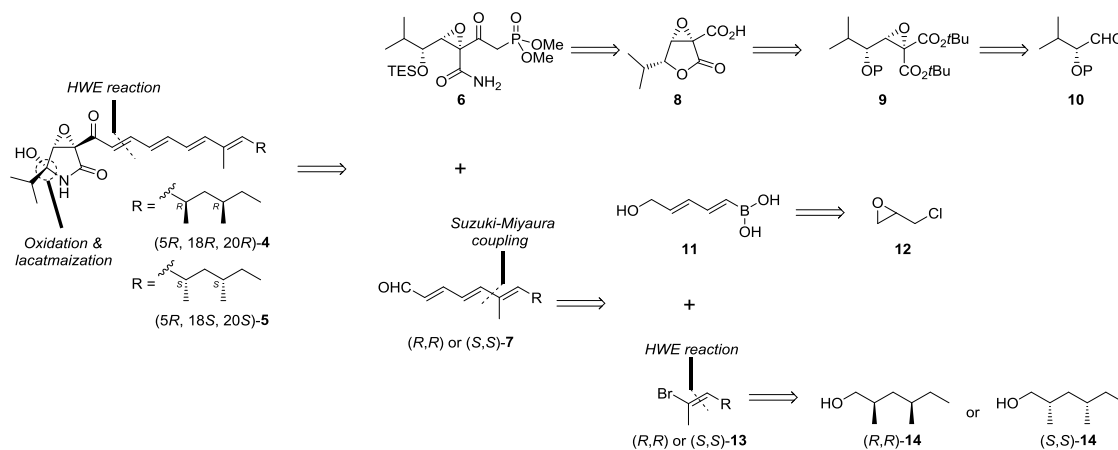
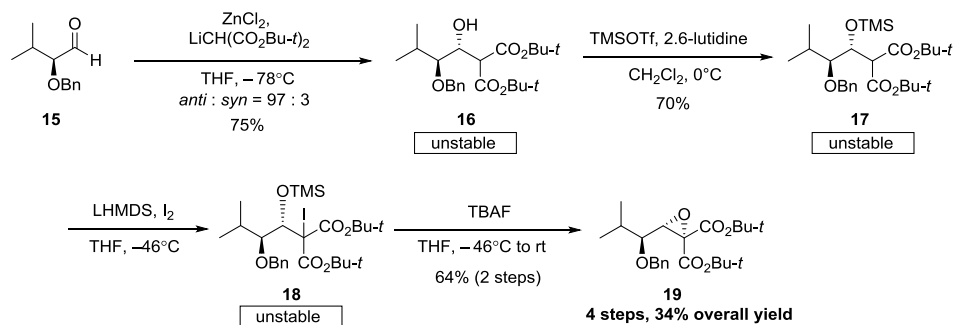


Figure 2.

### 【ジアステレオ選択的な Darzens 縮合の開発】

すでに古源らが報告していたエポキシ- $\gamma$ -ラクタム環部位に相当するセグメント **6** の前駆体である **9** の合成は、収率、工程数及び合成中間体の安定性の面で改善する必要があった (Scheme 1)。<sup>3)</sup> そこで、新たにジアステレオ選択的な Darzens 縮合の開発に着手した。



Scheme 1.

まず、すでに報告したアルドール反応の条件下 (Scheme 1, **15** から **16**)、アルデヒド **10a** とブロモマロン酸ジ-*t*-ブチルを用いて Darzens 縮合を試みたが、反応は全く進行せず原料回収であった (Table 1, entry 1)。次に  $\text{ZnCl}_2$  を用いずに反応を行うと、 $-78^\circ\text{C}$  では全く進行しないものの、室温まで昇温すると原料は消失し、*syn* : *anti* = 4.6 : 1 の立体選択性、収率 85% で目的のエポキシド **9a** を得ることができた (entry 2)。塩基として NaHMDS (entry 3)、KHMDS (entry 4)、*t*-BuOK (entry 5) を用いると、定量的にエポキシドを与えたが立体選択性は低下した。さらに DBU についても検討したが、アルデヒドとブロモマロン酸エステルともに分解し、反応系内が複雑化した (entry 6)。最も高い立体選択性で *syn* 体のエポキシドを与えた LHMDS を用いる条件下、溶媒を極性の高い THF から無極性の toluene に変更すると、収率は 40% にとどまったものの、立体選択性は *syn* : *anti* = 11.5 : 1 へと大幅に向上した (entry 7)。

また、様々な保護基について検討したところ、MEM 基及び TBDPS 基において選択性が大幅に向上した (entries 8-10)。それらの中でも塩基として LHMDS を用いた条件では、完全な *syn* 選択性かつ高収率で目的とするエポキシドを与えた (entries 8 and 10)。ここで最も良い結果を与えた entry 10 の条件を用いて L-755,807 の環部セグメントの合成を行った。

なお、良い結果を与えた entries 8-10 の条件を他の基質に適用したところ、entry 9 の条件のみが高収率かつ高立体選択性で *syn* 体のエポキシド **20-25** を与えた。このように、多種多様なエポキシ- $\gamma$ -ラクタム環を有する天然物やその誘導体の合成を可能とする Darzens 縮合条件を見出した。<sup>5)</sup>

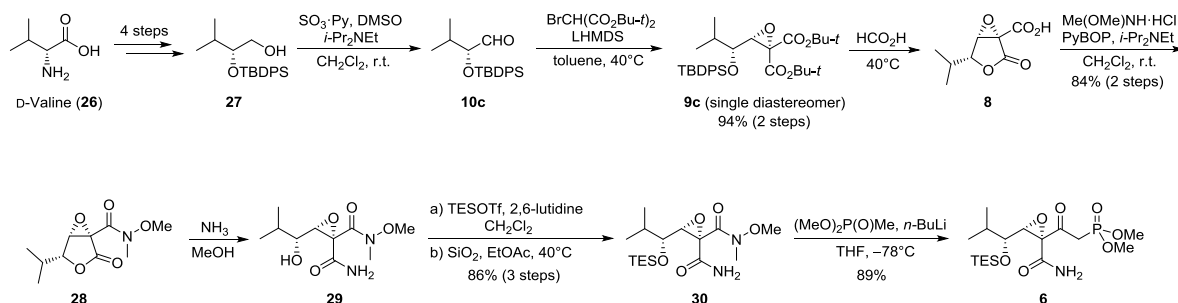
entry	P	solvent	base	temp	yield(%)	syn : anti
1 <sup>a</sup>	Bn	THF	LHMDS	-78°C to r.t.	N.R.	—
2	Bn	THF	LHMDS	r.t.	85	4.6 : 1
3	Bn	THF	NaHMDS	r.t.	quant	2.7 : 1
4	Bn	THF	KHMDS	r.t.	quant	1.2 : 1
5	Bn	THF	<i>t</i> -BuOK	r.t.	quant	1.4 : 1
6	Bn	THF	DBU	r.t.	decomp.	—
7	Bn	toluene	LHMDS	r.t.	40	11.5 : 1
8	MEM	toluene	LHMDS	r.t.	80	syn only
9	MEM	toluene	<i>t</i> -BuOK	-78 to -45°C	92	17 : 1
10	TBDPS	toluene	LHMDS	40°C	94	syn only

a: This reaction was performed with ZnCl<sub>2</sub>.

Table 1.

### 【環部セグメント 6 の合成】

D-バリン (**26**)を出発原料とし、4段階でアルコール **27** を合成した。次に **27** の酸化によりアルデヒド **10c** へと変換後、ブロモマロン酸ジ-*t*-ブチルとの Darzens 縮合を行うと、エポキシド **9c** を完全な *syn* 選択性かつ二段階収率 94%で得た (Scheme 2)。ここで **9c** をギ酸で処理すると *t*-ブチル基の除去とともに TBDPS 基も脱保護されたラクトン **8** が得られた。続いて **8** のカルボキシ基を Weinreb アミド **28** へと変換後、アンモニアでラクトン環を開環させ、生じた **29** のヒドロキシ基を TES 基で保護し **30** を得た。最後に **30** をジメチルメチルホスホナートと反応させ、Horner–Wadsworth–Emmon 試薬 (以下 HWE 試薬) **6** の合成に成功した。

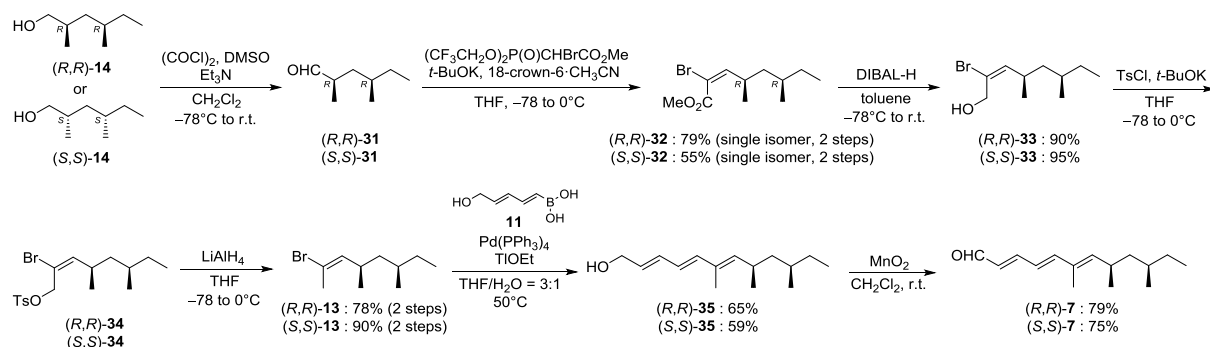


Scheme 2.

### 【側鎖部セグメント (*R,R*)-7 及び (*S,S*)-7 の合成】

文献既知化合物 (*R,R*)-**14** 及び (*S,S*)-**14** を Swern 酸化し、それぞれ相当する **31** としてから、当研究室で開発した HWE 試薬を用いて、望む *E* 体の三置換オレフィン

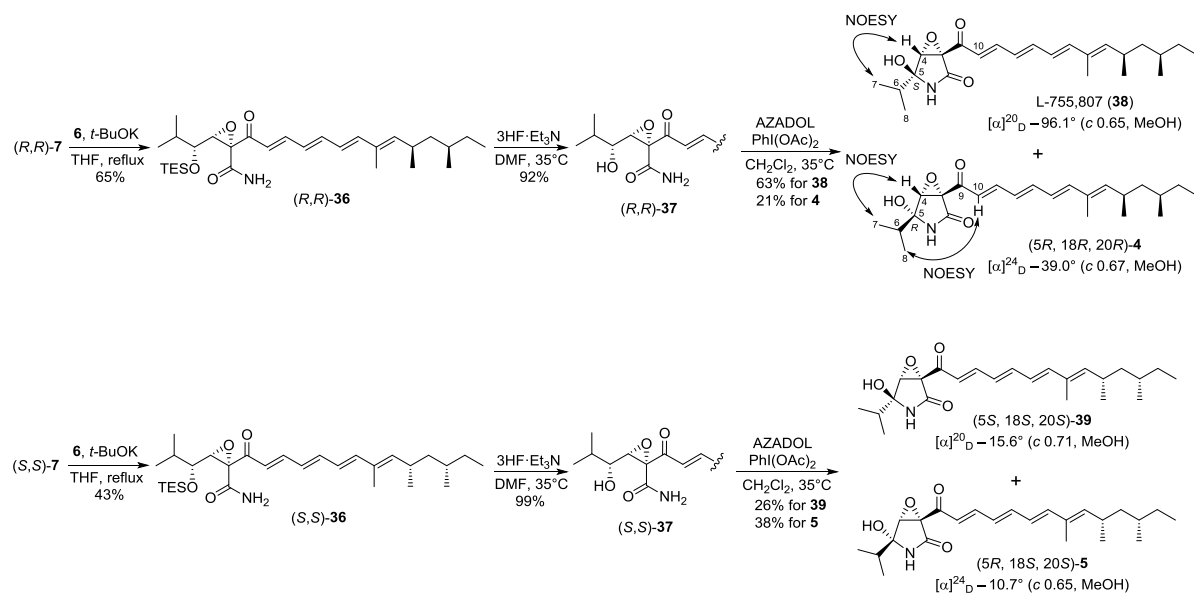
**32** を合成した (Scheme 3)。次にエステル **32** を **13** へと誘導し、別途合成したボロン酸 **11** との鈴木カップリングによりトリエン **35** を得た。その後、トリエン **35** を二酸化マンガンで酸化することでトリエンアルデヒド **7** を合成した。



Scheme 3.

### 【L-755,807 の推定構造の合成】

環部 HWE 試薬 **6** とトリエンアルデヒド  $(R,R)$ -**7** あるいは  $(S,S)$ -**7** のカップリングを行ったところ、1.0 M 以上の高濃度条件下においてのみ再現性良く目的のカップリング体  $(R,R)$ -**36** と  $(S,S)$ -**36** をそれぞれ合成することができた (Scheme 4)。その後、**36** を  $3\text{HF}\cdot\text{Et}_3\text{N}$  で TES 基の脱保護により、 $(R,R)$ -**37**、 $(S,S)$ -**37** に導いた。最後に第二級アルコールの酸化を種々検討したところ、AZADOL 酸化のみ反応が完結し、続く分子内環化により  $(R,R)$ -**37** からは **38** (63%)及び **4** (21%)が、 $(S,S)$ -**37** からは **39** (26%)及び **5** (36%)がそれぞれ得られた。



Scheme 4.

### 【L-755,807 の構造決定】

合成品 4 化合物と天然物との各種スペクトルデータを比較したところ、**38** が天然物と最も良い一致を示した。Merck のグループは H4 と H7/H8 間の NOESY 相関により、L-755,807 の H4 とイソプロピル基の相対立体配置は *cis* 配置であると推定したが、**38** 及び **4** の NOESY 測定を行ったところ、両者ともに H4 と H7/H8 の相関が観測された。この結果から、Merck の方法では本化合物の相対立体配置を確定できないと考え、**38** 及び **4** の構造について再検討した。そこで NOESY スペクトルを詳細に解析した結果、化合物 **4** において、H7/H8 と H10 間に NOESY 相関が見られた。この結果より、環部に関して **38** は H-4 位のプロトンと *i*-Pr 基の関係が *trans* 配置、**4** は *cis* 配置と決定することができた。これにより、これまで報告されていた L-755,807 のエポキシ- $\gamma$ -ラクタム環部の立体化学を訂正した。

以上より、L-755,807 の初の全合成に達成し、合成品と天然物のスペクトルデータの比較の結果、不明であった側鎖部の不斉点の立体配置はそれぞれ *R* 配置であると決定した。また、NMR の解析により、報告されていた環部のヘミアミナル位の立体配置を *S* 配置に訂正し、L-755,807 の真の全立体構造を明らかにした。<sup>6)</sup>

### 【結論】

L-755,807 (**38**)とその立体異性体 **4**、**5** 及び **39** をそれぞれ合成し、合成品と天然物のスペクトルデータの比較により、天然物の真の構造を決定することに成功した。この合成の過程で見出したブロモマロン酸エステルを用いた Darzens 縮合とラクトン環部 HWE 試薬によるカップリング反応を用いた収束的合成法により多種多様なエポキシ- $\gamma$ -ラクタム環含有の化合物の合成が可能であり、神経突起伸長作用などの構造活性相関研究の展開に繋がると考えている。

### 【参考文献】

- 1) Lam, Y.-K. T.; Hensens, O. D.; Ransom, R.; Giacobbe, R. A.; Polishook, J.; Zink, D. *Tetrahedron*, **52**, 1481 (1996).
- 2) (a) Breipohl, G.; Heitsch, H.; Henke, S.; Knolle, J.; Wiemer, G.; Wirth, K. German Patent DE 19642289 (1998), (b) Heitsch, H.; Wiemer, G.; Wirth, K. German Patent DE 19642290 (1998).
- 3) Marumoto, S.; Kogen, H.; Naruto, S. *Tetrahedron: Asymmetry*, **10**, 675 (1999).
- 4) (a) Stahl, M.; Schopfer, U.; Frenking, G.; Hoffmann, R. W. *J. Org. Chem.*, **61**, 8083 (1996), (b) Clark, A. J.; Ellard, J. M. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 6033 (1998).
- 5) Tanaka, K., III; Takatori, K.; Kobayashi, K.; Kogen, H., *in preparation*.
- 6) Tanaka, K., III; Kobayashi, K.; Kogen, H. *Org. Lett.*, **18**, 1920 (2016).