立体選択的塩素化を鍵反応とする クロロスルホ脂質類の全合成

福田 隼

Total Synthesis of Chlorosulfolipids using Diastereoselective Chlorination as a Key Reaction

Hayato Fukuda

Chlorosulfolipids are known as toxins causing seafood poisoning, but they have not been studied in detail. Recently, useful methodologies for assembling chlorosulfolipids have been developed. This review focuses on the diastereoselective chlorination in total syntheses of compound 1 and malhamensilipin A (2).

はじめに

化合物 1, マルハメンシリピン A (2), ダニカリピン A (3) はそれぞれ, イガイ *Mytilus galloprovincialis*, 淡水藻 *Poteriochromonas malhamensis*, 同じく淡水藻 *Ochromonas danica* から単離されたクロロスルホ脂質である (図 1)¹⁻³。クロロスルホ脂質類の多くは強力な生物活性を有しており, 魚介類中毒の原因毒素として知られている。これらは高度に塩素化された複雑な立体構造を有することから, 有機合成化学者にとってチャレンジングな標的分子である。最近, これらを合成するための有用な方法論が開発され⁴, 1-3 の全合成が Carreira と Vanderwal らにより報告された⁵⁻⁷。これにより多様なクロロスルホ脂質類の合成と供給が可能となり, 未開拓であった生物学的研究の進展が期待される。

本稿では鍵反応となる立体選択的塩素化に焦点を当て, クロロスルホ脂質 1, マルハメンシリピン A (2) の全合成について概説する。

1. クロロスルホ脂質 1 の全合成

Carreira らはソルビン酸エチル (4) を出発原料として 1 の全合成を行った⁵。当初, 彼らはビニルエポキシド 5

に対してトリメチルシリルクロリドを作用させて得られた主成績体は, 中間体 6 を経由して生成する 4,5-*syn* クロロヒドリン 7 であると想定して後の変換を進めた (スキーム 1)。しかし, このものから導かれた最終生成物が 1 ではなく, 1 の立体異性体であったことから, 鍵となる塩素化反応の主成績体は図らずも塩素原子からの隣接基関与で形成した 5 員環クロロニウムイオン 8 を経て生成した, 4,5-*anti* クロロヒドリン 9 であったと結論づけた⁸。

Scheme 1 First trial of total synthesis of 1.

この結果を考慮して 5 の立体異性体 10 を合成し, このものに対してトリメチルシリルクロリドを作用させたところ期待した 7 が得られた (スキーム 2)。この 7 を tetraethylammonium trichloride (求電子剤) で処理すると, ペンタクロリド 12 が高収率, 高立体選択的に合成することができた。この選択性はクロロニウムイオン 11 を経由する Houk モデルによって説明されている^{9,10}。最後に炭素鎖の伸長, スルホン化により 1 の最初の全合成を達成した。

2. マルハメンシリピン A (2) の全合成

Vanderwal らは 2009 年に 3 の不斉全合成を達成して

Fig. 1 Structures of chlorosulfolipids.

Scheme 2 Total synthesis of 1.

おり⁷⁾, 新たにエステル 13 を出発原料として 2 の不斉全合成を達成した(スキーム 3)⁶⁾。不飽和エステル 13 より 3 工程で得られる (*Z*)-アルケン 14 に対して tetraethylammonium trichloride を作用させたところ, 望む立体化学を有するジクロリド 15 が得られた。

Scheme 3 Total synthesis of 2.

ところで, 20 のように (*Z*)-アリルアルコールの水酸基をトリクロロアセチル基で保護すると 10, 11 位の塩素原子が 12 位に対して *syn* 選択的に導入できることが知られていた(スキーム 4, 式 1)^{4a)}。本合成では *anti* 選択的に導入するために種々検討を行ったところ, 20' のように 13 位水酸基をノシル基で保護すると *anti* 選択的に進行することを見出し(スキーム 4, 式 2), 15 の 10, 11 位の立体選択的塩素化を成功させた。

この興味深い選択性逆転の理由は述べられていないが, 先と同様に Houk モデルの適用によって一応の理解はできる(20 では 12 位アルキル側鎖を, 20' では 12 位水酸基を電子供与基として考える)。

ジクロリド 15 から 2 工程を経てアルデヒド 16 として Wittig 反応により (*Z*)-アルケン 17 を得た。この 17 を boron trifluoride diethyl etherate 存在下, tetraethylammonium chloride で処理するとスキーム 1 のようなクロロニウムは生成せずに, 通常のエポキシドの開環反応により望む立体化学を有するクロロヒドリン 18 を選択的に合成することができた。続いて, 18 の塩素化反

Scheme 4 Diastereoselectivity of dichlorination of C10-C11.

応は Carreira らと同様の条件で高収率, 高立体選択的に進行し, ペンタクロリド 19 が得られた。最後にスルホン化, ビニルクロリドの構築により 2 の最初の全合成を達成した。

おわりに

立体選択的塩素化の開発によってクロロスルホ脂質類の全合成が達成された。これにより塩素原子を含む医薬品・天然物の合成, さらに新たな生物学的応用のためのシーズの発見が期待される。

文 献

- 1) P. Ciminiello, E. Fattorusso, E. Fattorusso, *J. Org. Chem.*, **66**, 578(2001)
- 2) J. L. Chen, P. J. Proteau, M. A. Roberts, W. H. Gerwick, *J. Nat. Prod.*, **57**, 524(1994)
- 3) J. Elovson, P. R. Vagelos, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **62**, 957(1969)
- 4) (a) G. M. Shibuya, J. S. Kanady, C. D. Vanderwal, *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 12514(2008); (b) T. Yoshimitsu, N. Fukumoto, T. Tanaka, *J. Org. Chem.*, **74**, 696(2009); (c) J. S. Kanady, J. D. Nguyen, W. Ziller, C. D. Vanderwal, *J. Org. Chem.*, **74**, 2175(2009); (d) C. Nilewski, R. W. Geisser, M.-O. Ebert, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 15866(2009)
- 5) C. Nilewski, R. W. Geisser, E. M. Carreira, *Nature*, **457**, 573(2009)
- 6) D. K. Bedke, G. M. Shibuya, A. R. Pereira, W. H. Gerwick, C. D. Vanderwal, *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 2542(2010)
- 7) D. K. Bedke, G. M. Shibuya, A. Pereira, W. H. Gerwick, C. T. H. Haines, D. Vanderwal, *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 7570(2009)
- 8) P. E. Peterson, R. J. Bopp, D. M. Chevli, E. L. Curran, D. E. Dillard, R. J. Kamat, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 5902(1967)
- 9) M. N. Paddon-Row, N. G. Rondan, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 7162(1982)
- 10) 新たに形成される σ^*_{C6-Cl} 軌道と電子供与性の σ_{C4-C5} 軌道の相互作用により遷移状態のエネルギーが安定化される。

(2010 年 5 月 10 日受理)

福田 隼 東北大学大学院薬学系研究科合成制御化学分野・助手〔所属研究室主宰者〕岩淵好治〔経歴〕2004 年東北大学大学院薬学系研究科修士課程修了, 同年同研究科博士課程入学, 2006 年同研究科博士課程中途退学, 同年新潟薬科大学薬学部助手, 2007 年より現職。〔研究テーマと抱負〕生理活性天然物の合成研究。合成品をツールとして生物化学的アプローチを行ってきたい。〔連絡先〕e-mail: hfukuda@mail.pharm.tohoku.ac.jp