ジアゾ基を有する天然物, Kinamycin 類 および Lomaiviticin 類の合成研究

鈴木 孝洋

Synthetic Study of Kinamycins and Lomaiviticins

Takahiro Suzuki

Kinamycins and lomaiviticins are potent antiproliferative antimicrobial natural products possessing a unique diazotetrahydrobenzo[*b*]fluorene moiety. Biological and structural features of these compounds have attracted much attention from synthetic chemists. In this review, recent synthetic efforts toward lomaiviticins reported by Shair's group and Herzon's group are described.

Lomaiviticin 類は, 2001 年に He らによって単離された化合物である¹⁾。構造的特徴としては, ジアゾ基を有する 4 環式化合物が二量化している点で, その単量体は天然物である kinamycin 類²⁾に類似している(図 1)。Lomaiviticin 類は, 種々の腫瘍細胞に対して強力な細胞毒性(IC₅₀=0.01–98 ng/mL)を示すことが報告されている。その作用機序は他の抗腫瘍性化合物と異なり, ジアゾ基が重要な役割を担っていることが知られているが, 詳細についてはまだ明らかになっていない。これらのことから, kinamycin 類および lomaiviticin 類は多くの合成化学者の興味を引き, 合成研究が数多く報告されている³⁾。Kinamycin 類の全合成は, Porco ら^{4a)}, 熊本, 石川^{4b)}, Nicolaou ら^{4c)}, Herzon ら^{4d)}によって達成されている。Lomaiviticin 類はいまだ全合成されていないが, 最近, Shair らによる炭素骨格の合成⁵⁾と Herzon らによるアグリコンの合成⁶⁾が報告されたので紹介したい。

Lomaiviticin 類の合成戦略として, 合成の簡便さや効率性を考えると, kinamycin 様のベンゾフルオレンの二量化が望ましい。そこで, 両グループとも合成終盤での 2 位, 2' 位間での酸化的二量化を鍵反応とした(スキーム 1)。このとき生成物の立体化学の制御が問題となるが, それ以外にもエノラートイオンから 3 位酸素官能基の β 脱離が起きる可能性があり, さらに芳香環化まで進行するおそれがある。

Scheme 1 Synthetic strategy and its potential problems.

Fig. 1 Structures of kinamycins and lomaiviticins.

1. Shair らによる lomaiviticin 類の炭素骨格の合成

Shair らはこの問題を解決するために, 3 位と 6 位の間に酸素架橋を導入し, 7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタンとすることで, 脱離の抑制と反応面の制御を期待した。すでに CD 環のみの基質を用いてモデル検討を行い, 中心骨格の構築に成功している^{5a)}。Lomaiviticin 類の全合成に向けてベンゾフルオレン 1 を用いたところ, 反応は収率よく進行し, 選択性も良好でほぼ単一のジアステレオマーとして二量体 3 を得ることに成功した(スキーム 2)。しかしながら, C11 位に置換基を有する 2 では Et 基との立体障害のためか, 酸化的二量化は進行せず, 望む 4 は得られなかった。

Scheme 2 Synthesis of lomaiviticin skeleton by Shair *et al.*

2. Herzon らによる lomaiviticin 類のアグリコン合成

一方, Herzon らは, 天然においても kinamycin 様の基質から酸化的二量化が起きていると予想し, 合成の最終段階, すなわちジアゾ基を有する基質での酸化的二量化を行った。このとき 3 位, 4 位の酸素官能基をメシチリデンアセタールで保護することで β 脱離を抑制し, さらにアセタール部位のジアステレオマーの一方のみを使用することで, 反応面の制御を期待した。

エチルフェノール誘導体 **5** を出発原料とし, Birch 還元, Sharpless 不斉ジヒドロキシ化を含む 5 工程でエノン **6** を合成した(スキーム 3)。続いてナフトキノン **7** とのカップリング, 分子内 Heck 反応, ジアゾ移動により

Scheme 3 Synthesis of lomaiviticin aglycon by Herzon *et al.*

ジアゾフルオレンとした後, アセタール部分のジアステレオマーを分離し **8** を得た。鍵反応である二量化は, 様々な基質や条件を検討した(実験数 1,500 以上)結果, TMS エノールエーテル **9** を基質とし, 酸化剤として $\text{Mn}(\text{hfacac})_3$ ⁷⁾ を用いたところ, 30% 程度ではあるが望みの立体配置を有する二量体 (2*R*, 2'*R*)-**10** を得ることに成功した。最終工程のアセタールの脱保護は, 酸性条件下では中間体として生じるオキシカルベニウムイオンの脱離と芳香環化が進行してしまい目的物は得られなかった。そこで, 求核性の高い過酸化物を酸性条件下に共存させることで脱保護に成功した。得られたテトラオールは自発的にビスヘミケタールへと変化し, lomaiviticin 類のアグリコン **11** の合成 (5 から 11 工程) を達成した。

以上, 本稿では最近の lomaiviticin 類の合成研究について紹介した。全合成には至っていないが, これらの研究が嚆矢となり, kinamycin 類, lomaiviticin 類の合成や生物活性評価研究などの更なる進展が期待される。

文 献

- 1) H. He, W.-D. Ding, V. S. Berman, A. D. Richardson, C. M. Ireland, M. Greenstein, G. A. Ellestad, G. T. Carter, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 5362(2001)
- 2) T. Kumamoto, T. Ishikawa, S. Ōmura, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, **62**, 49 (2004) and references cited therein.
- 3) S. B. Herzon, C. M. Woo, *Nat. Prod. Rep.*, **29**, 87 (2012) and references cited therein.
- 4) (a) X. Lei, J. A. Porco, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 14790 (2006); (b) T. Kumamoto, Y. Kitani, H. Tsuchiya, K. Yamaguchi, H. Seki, T. Ishikawa, *Tetrahedron*, **63**, 5189(2007); (c) K. C. Nicolaou, H. Li, A. L. Nold, D. Pappo, A. Lenzen, *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 10357(2007); (d) C. M. Woo, L. Lu, S. L. Gholap, D. R. Smith, S. B. Herzon, *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 2540(2010)
- 5) (a) E. S. Krygowski, K. Murphy-Benenato, M. D. Shair, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**, 1680(2008); (b) H. G. Lee, J. Y. Ahn, A. S. Lee, M. D. Shair, *Chem. Eur. J.*, **16**, 13058(2010)
- 6) (a) S. B. Herzon, L. Lu, C. M. Woo, S. L. Gholap, *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 7260(2011); (b) S. B. Herzon, *Synlett*, **2011**, 2015
- 7) (a) S. Evans, A. Hammett, A. F. Orchard, D. R. Lloyd, *Faraday Discuss. Chem. Soc.*, **54**, 227(1972); (b) J. R. Bryant, J. E. Taves, J. M. Mayer, *Inorg. Chem.*, **41**, 2769(2002)

(2012 年 5 月 16 日受理)

鈴木孝洋 東京理科大学薬学部生命創薬科学科・助教 博士(理学)〔所属研究室教授〕小林進〔経歴〕2005 年早稲田大学大学院理工学研究科博士課程修了(中田雅久教授), 2005 年早稲田大学理工学術院 客員研究助手(中田雅久教授), 2006 年米国 Scripps 研究所博士研究員(K. C. Nicolaou 教授), 2007 年星国 ICES 博士研究員(K. C. Nicolaou 教授, David Y.-K. Chen 博士), 2008 年東京理科大学薬学部 ポストドクトラル研究員(小林進教授), 2009 年より現職。〔研究テーマ〕有機合成化学, 天然物合成。〔連絡先〕e-mail: suzuki-t@rs.noda.tus.ac.jp