Pleuromutilin の不斉全合成

中島 誠也

Asymmetric Total Synthesis of Pleuromutilin

Masaya Nakajima

Pleuromutilin is an antibiotic having protein synthesis inhibitory activity isolated from *Pleurotus mutilus* by Kavanagh and co-workers in 1951. Due to its unique pharmacological action mechanism, it is expected to be used as a medicine. Indeed, some of the semi-synthesized derivatives have already been approved as medicines and widely used. Two examples of asymmetric total synthesis reported in recent years are described focusing on the construction method of its framework.

はじめに

Pleuromutilin(1) は 1951 年, Kavanagh らによって *Pleurotus mutilus* より単離, 報告された抗生物質であり, タンパク質合成阻害作用を有している¹⁾。その特異な薬理作用機序のため, 医薬品として期待されており様々な誘導体が半合成されてきた。実際にその誘導体のいくつかはすでに医薬品として承認され, 広く用いられている(図 1)。

Fig. 1 Structures of Pleuromutilin and its derivatives.

魅力的な薬理作用を有しているものの, その複雑な骨格ゆえ, これまで Pleuromutilin(1) の全合成はラセミ全合成が 2 例²⁾, 不斉全合成が 2 例報告されているのみである。近年報告された 2 例の不斉全合成に関し, その骨格構築法に焦点を当てて紹介する。

1. Procter らによる不斉全合成

2013 年, Procter らはヨウ化サマリウムによるラジカル環化-分子内アルドール反応カスケードを用いることで三環性骨格の構築を行い(+)-1 の初の不斉全合成に成功した³⁾。すなわち彼らは, (+)-*trans*-dihydrocarvone (2) より導かれる環化前駆体 3 を, ヨウ化サマリウムを用いるラジカル還元反応に付すことで, C3, C4 および C5, C14 がそれぞれ結合した Pleuromutilin の三環性骨格を構築することに成功した[スキーム 1(a)]。本反応は立体選択的に進行し, 単一のアステレオマーにて 4 を得ることに成功している。この立体選択性の発現は以

下のように考察されている。すなわち, ヨウ化サマリウムによる 1 電子還元によって生じる C3 位のラジカルアニオンが C4 位と反応する際, サマリウムに対するキレーションにより配座が固定され立体選択的に *anti*-5-*exo-trig* 環化が進行する。その後, もう 1 分子のヨウ化サマリウムによって生じた Z-エノラートと C14 位のアルデヒドがキレーションにより配座固定されることで分子内アルドール反応が立体選択的に進行し, 環化体 4 が得られると考察されている。その後種々の官能基変換を経て(+)-Pleuromutilin(1) の不斉全合成を達成し, 同時に Pleuromutilin(1) の加水分解体である(+)-Mutilin(8) の合成も達成した[スキーム 1(b)]。

Scheme 1 (a) SmI₂-mediated cyclisation cascade. (b) Total synthesis of (+)-pleuromutilin.

2. Herzon らによる不斉全合成

2017 年, Harzon らは(+)-Pleuromutilin(1)の不斉全合成および誘導体である C11, 12 位に関するジアステレオマーの合成を報告している⁴⁾。彼らは, Pleuromutilin 誘導体が有用な薬理活性を示すことから, 幅広い誘導体の簡便かつ迅速な合成方法を提案することを目標とし, 合成の終盤において C11, 12, 13 位を含むユニットを導入することでこれまでの既存の手法では合成が困難だった様々な誘導体の合成が効率的に可能と考えた。

出発原料であるシクロヘキサノン **9** に対し, メチル基のエナンチオ選択的 1,4-付加, α 位のメトキシカルボニル化の後, ジアステレオ選択的な α 位メチル化により **11** を高エナンチオ選択的に合成した(スキーム 2)。種々の変換により導いた **12** に対し, メチルリチウムおよび二炭酸ジ-*tert*-ブチルを作用させることで **15** を得た。本反応ではメチルリチウムのシアノ基への求核付加の後, 生じたイミノリチウムがエステルに対し求核付加することで環化体 **15** へと導かれる。

Scheme 2 Stereoselective synthesis of the coupling fragments.

15 に対し先述の C11, 12, 13 位となるユニットであるリチオ化体 **16** によるイミドカルボニルへの付加, 続くエナミンの加水分解により開環体 **17** を合成しその後, アルデヒドおよびアセチレン部位を有する **18** へと導いた(スキーム 3)。**18** のエキソ選択的還元的環化反応は Ni-NHC 触媒を用いることで達成しており, Pleuromutilin の骨格構築に成功した。その後, 種々の変換により導かれる **20** に対し, 既知の手法⁵⁾である有機亜鉛試薬による 12 位の異性化を行うことで(+)-Pleuromutilin (1)の不斉全合成を達成した。また同時に Pleuromutilin (1)および加水分解体である mutilin(8)の C11, 12 に関

するエピマーである 8 種のジアステレオマーの不斉合成にも成功した。

Scheme 3 Total synthesis of (+)-Pleuromutilin.

おわりに

以上, Pleuromutilin(1)の近年の不斉全合成に関してその骨格構築法に焦点を当て紹介した。今後, 有用な薬理活性を有するこれらの天然物及び誘導体の医薬化学的な展開も踏まえた発展に期待したい。

文 献

- 1) F. Kavanagh, A. Hervey, W. J. Robbins, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **37**, 570(1951)
- 2) (a) E. G. Gibbons, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 1767(1982); (b) R. K. Boeckman, Jr., D. M. Springer, T. R. Alessi, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 8284(1989)
- 3) N. J. Fazakerley, M. D. Helm, D. J. Procter, *Chem. Eur. J.*, **19**, 6718(2013)
- 4) (a) S. K. Murphy, M. Zeng, S. B. Herzon, *Science*, **356**, 956(2017); (b) M. Zeng, S. K. Murphy, S. B. Herzon *J. Am. Chem. Soc.*, **139**, 16377(2017)
- 5) H. Berner, H. Vpyl, G. Schulz, H. Schneider, *Monatsh. Chem.*, **117**, 1073(1986)

(2017 年 11 月 30 日受理)

中島誠也 千葉大学大学院薬学研究院・助教 博士(薬科学)

〔研究室主宰者〕根本哲宏

〔経歴〕2016 年千葉大学大学院薬学研究院博士課程修了(西田篤司教授)。2016 年 4 月日本学術振興会特別研究員(PD)。2016 年 5 月東京大学大学院薬学系研究科・博士研究員(内山真伸教授)2017 年 4 月より現職。〔受賞等〕2015 SciFinder Future Leaders in Chemistry (2015 年), Reaxys PhD Prize 2016 Finalist (2016 年), 大津会議アワードフェロー(2016 年), 第 33 回井上研究奨励賞(2017 年), 第 67 回リンドウノーベル賞受賞者会議(2017 年)。〔研究テーマ〕有機合成化学, 計算化学。〔連絡先〕e-mail: m.nakajima@chiba-u.jp