海洋性ポリケタイド化合物 Hippolachnin A の全合成

君嶋 葵

Total Syntheses of the Marine Polyketide Hippolachnin

Aoi Kimishima

Hippolachnin is a polyketide natural product isolated from the marine sponge *Hippospongia lachne* in China 2013, which has shown highly potent antibacterial activities against several pathogenic fungi. It features a highly substituted cyclobutane, six contiguous stereocenters, one of which is quaternary carbon and bears an unusual array of four ethyl groups on its convex face. In this review, total syntheses of hippolachnin by four groups are described.

はじめに

Hippolachnin A (1) は 2013 年に中国で海綿動物 *Hippospongia lachne* から単離された海洋性ポリケタイド化合物であり、様々な真菌に対し強力な抗菌活性を示す(図 1)¹⁾。構造的特徴としては、高度に官能基化されたシクロブタン環と 4 級炭素を含む 6 連続不斉中心、そしてコンベックス面に位置する 4 つのエチル基が挙げられる。このように、興味深い生物活性と特徴的な構造から多くの研究が行われ、これまでに 4 つの全合成が報告されているので紹介する。

Fig. 1 Structure of hippolachnin A (1).

1. Carreira らの全合成

Carreira らは、[2+2]光環化反応とエン反応型環化反応を鍵反応に、2015 年に 1 の初の全合成を報告している(スキーム 1)²⁾。アルキン 2 とシクロペンタノン 3 を用いた[2+2]光環化反応によりシクロブテン 4 とした後、アセトキシ基の脱離によるエノン部分の構築、立体選択的な 2 度のエチルユニットの導入を行い 3 級アルコール 7 とした。続いて、酸性条件によるエノールエーテル部分の導入に続く、BF₃·2AcOH を用いたエン反応型環化反応によりヘテロ環部分を構築し、三環性化合物 10 とした。そして、加圧条件での二重結合の立体選択的な水素化反応、 α,β -不飽和エステル部分の構築を行うことで、全合成を 9 工程、総収率 9% で達成してい

Scheme 1 Carreira's total synthesis.

る。

2. Wood, Brown らの全合成

Wood, Brown らは、クアドリシクラン(12)と酸塩化物 13 を用いた[2+2+2]反応と C-H 酸化反応により、1 の全合成を報告している(スキーム 2)³⁾。まず、12 と 13 を用いた[2+2+2]反応に続く加水分解によりシクロブタン 14 を高ジアステレオ選択的に得た。そして、開環メタセシスにより化合物 15 とし、White らが報告しているパラジウム触媒⁴⁾を用いた C-H 酸化反応によりラクトン 16 とした。最後に α,β -不飽和エステル部分の構築、水素化反応により全合成を 7 工程、総収率 5% で達成している。

Scheme 2 Wood and Brown's total synthesis.

3. Trauner らの全合成

Trauner らは、 4π 電子環状反応と硫黄イリドによる 1,3-双極子環化付加を鍵反応に 1 の全合成を報告している (スキーム 3)⁵⁾。まず、Daben らの報告しているトロポロンエーテル 18 を用いた 4π 電子環状反応に続く転位反応によりビシクロ環を構築⁶⁾、立体選択的な 1,4-付加によるエチルユニットの導入、Wittig 反応を行いケトン 21 とした。パラジウム触媒を用いた、エノールト

Scheme 3 Trauner's total synthesis.

リフラートのカルボニル化により、 α,β -不飽和エステル 22 とした。そして、23 から系中で調製される硫黄イリドによる 1,3-双極子環化付加により立体選択的にジエチルユニットを導入しスルフィド 24 を得た。最後に α,β -不飽和エステル部分の構築、硫黄原子の除去を行うことで全合成を 12 工程、総収率 5% で達成している。

4. Enders, Tang らの全合成

Enders, Tang らは、有機触媒を用いた不斉 1,4-付加反応と生合成型 [2+2] 光環化付加反応により、初の 1 の不斉全合成を報告している (スキーム 4)⁷⁾。まず、ブテノライド 27 から系中で調製されるシロキシフランからジフェニルピロリジン触媒 A を用いた共役アルデヒドと向山-Michael 反応により目的の付加体 29 を良好な収率、立体選択性で得た。続いて Julia-Kocienski オレフィン化反応によるプロピルユニットの導入により 31 とした。そして、 α,β -不飽和エステル部分の構築を行い、最後に、生合成型 [2+2] 光環化付加反応により、不斉全合成を 7 工程、総収率 5% で達成している。本反応において、著者らは 35 のような遷移状態を経由して、熱力学的に最も安定な 1 が得られたと想定している。さらに、本合成によってこれまで未解明であった生合成経路の解明に向けた大きな知見が得られ、関連天然物合成への展開も期待される。

Scheme 4 Enders and Tang's total synthesis.

おわりに

本稿では、hippolachnin A の 4 例の全合成について紹介した。その特異な構造と興味深い生物活性からこれまで多くの研究グループが合成研究を行っており、紹介した 4 例いずれの報告も効率的かつ独自の的方法論を用いた合成となっており、有機合成化学の分野において非常に

興味深い。また、Wood, Trauner は独自の全合成経路を利用した誘導体合成へと展開している。彼らは合成品のラセミ体 hippolachnin A と各誘導体の活性評価も行っており、予想に反して、いずれの化合物も単離論文で報告された抗真菌生物活性を示さない結果を得ている^{7,8)}。この単離論文の報告結果との不一致はより詳細な調査が必要であるが、本稿で紹介した全合成により、新たな生物学的知見が得られ改めて全合成研究の意義を認識することができた。

(2020 年 3 月 31 日受理)

文 献

- 1) S. Piao, Y. Song, W. Jiao, F. Yang, X. Liu, W. Chen, B. Han, H. Lin, *Org. Lett.*, **15**, 3526 (2013)
- 2) S. A. Ruider, T. Sandmeier, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **54**, 2378 (2015)
- 3) M. E. McCallum, C. M. Rasik, J. L. Wood, M. K. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **138**, 2437 (2016)
- 4) P. E. Gormisky, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 14052 (2013)
- 5) N. Winter, D. Trauner, *J. Am. Chem. Soc.*, **139**, 11706 (2017)
- 6) Q. Li, K. Zhao, A. Peuronen, K. Rissanen, D. Enders, Y. Tang, *J. Am. Chem. Soc.*, **139**, 11706 (2017)
- 7) C. J. Timmerman, L. J. Wood, *Org. Lett.*, **20**, 3788 (2018)
- 8) N. Winter, Z. Rupcic, M. Stadler, D. Trauner, *J. Antibiot.*, **72**, 375 (2019)

君嶋 葵 北里大学北里生命科学研究所・特任助教 (生命科学)

〔経歴〕2015 年日本学術振興会特別研究員 DC2, 2016 年北里大学大学院感染制御科学博士課程修了 (砂塚敏明教授)。同年 5 月 Department of Chemistry & Biochemistry, Baylor University 博士研究員 (John L. Wood Group), 2018 年 6 月から現職。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕e-mail: kimishi@lisci.kitasato-u.ac.jp