ネオオキサゾロマイシンの全合成

川村 邦 昭*, R. J. DeVita** and A. S. Kende***

Total Synthesis of Neooxazolomycin

Kuniaki KAWAMURA*, R. J. DeVita** and A. S. Kende***

The first enantioselective total synthesis of neooxazolomycin (1), structurally unique antitumor agent isolated from *streptomyces* sp., is described. The key steps of the synthesis involve the following newly developed synthetic methods: (i) the novel dianion cyclocondensation reaction of amide-malonate 3 with ester 36 followed by stereoselective lactonization to give the fused bicyclic lactam-lactone terminus, (ii) the four carbon homologation of aldehyde 41 to *E*, *E*-dienamide 45 via vinylidide 43 by means of the mild Pd-catalyzed coupling with the vinylstannane 13, (iii) the diastereoselective Reformatsky type aldol reaction of *Z*-enal 48 with the tin (II) enolate derived from chiral oxazolidinone 15 to give *R*, *S*-oxazinedione 51. Utilizing the above key reactions and further manipulations afforded the right half amine 71 and the left half acid 68 in proper chiral form. Finally, the amide formation of them followed by deprotection gave the synthetic neooxazolomycin (1).

Key words: Neooxazolomycin; Antitumor agent; Synthesis; Fused lactam-lactone; (*Z*, *Z*, *E*)-Triene; Dianion-cyclocondensation; Mild four-carbon homologation; Asymmetric aldol reaction; Pd-catalyzed coupling.

1. はじめに

Streptomyces 属には抗生物質生産菌が多く、これより見出される抗生物質の化学構造は、極めて多岐にわたる。これらの多くは、抗菌剤や抗腫瘍剤として臨床重要な薬剤となっているため¹⁾、医薬品および農薬開発の面から、放線菌 *Streptomyces* を起源とする新規生理活性物質の探索が盛んに行われている。本稿で取り上げる neooxazolomycin (1) は、oxazolomycin (2) と共に *Streptomyces* sp. (Y-32026) の培養液から単離された新規抗生物質である(図1)²⁾。その構造は1985年にデグラデーション、部分構造(*p*-プロモ安息香酸エステル)のX線結晶解析、(*S*)-パントラクトンから光学活性部分構造への誘導、および各種スペクトルデータから絶対構造を

含めて1および2であると決定された³⁾。これらの抗生物質は、天然物には稀な一置換オキサゾール環⁴⁾、(*Z*, *Z*, *E*)-トリエン単位、C3'位不斉水酸基、ジエナミド構造、およびラクタムラクトン構造を有しており、強酸、強塩基、および光に対して不安定である。さらに、この特異な化学構造に加えて興味深い生理作用も有している。Oxazolomycin(2)は抗 Ehrlich 腹水癌作用、抗 P-388 白血病細胞作用、および抗グラム陽性菌作用を示し、生

(1) Neooxazolomycin

(2) Oxazolomycin

Fig. 1

* 東レ(株)基礎研究所 ()

* Toray Industries, Inc. Basic Research Laboratories, ()

** Merck Sharp and Dohme, ()

*** University of Rochester, Department of Chemistry, ()

理学的特徴から1971年に報告された resistaphylin と同一物質であると見られている^{3b)}。最近、2が *Agrobacterium tumefaciens* に対し選択的な抗菌作用を示すことも報告された⁵⁾。さらに neooxazolomycin (1) も同程度の抗 Ehrlich 腹水癌作用を示す^{3a)}。これらの天然物においては、ラクタムラクトン部の構造に相違があるにもかかわらず同様の生理学的特徴を有すること、および5-モノ置換オキサゾール誘導体自身にも細胞毒性作用があることから、生理活性の発現にはアミド結合より左側のオキサゾール環を含む部分構造が重要であると考えられている。

我々は、これら天然物の特異な生理作用と化学構造に興味をもち1の合成に着手した。1を標的化合物に選んだ理由はラクタムラクトン部の合成化学の見地からで、結局1の一般合成法が確立すれば、これを利用した2の合成、および構造活性相関の研究に興味深い左側カルボン酸部(C1'~C13')の誘導体合成が可能になる。

2. 合成計画

Neooxazolomycin が化学的に不安定であることを考慮し、右側アミン部 a と左側カルボン酸部 b とのアミド化反応を最終工程とする合成戦略を基本に、図2に示す逆合成ルートを考えた。即ち、a においてはC8-C9間を切断し、アニオンシントン c とアルデヒド体 d とした。セグメント d の融合型ラクタムラクトン構造は、エステル体 f とマロンアミド体 g の連続した Claisen 縮合・アルドール反応、次いでラクタム体 e の立体選択的ラクトン化を経て合成できると考えた。さらに三つの不斉炭素を有する f は、その環化体 i と等価であり、これはグルコース由来の3,4-エポキシド体 j の炭素求核剤によるトランス-ジアキシャル開裂反応で合成できると考えた。また、b においてはC2'-C3'間およびC7'-C8'間で切断し、(E)-ビニル金属体 k、(Z,Z)-ジエナール体(X=ハロゲン)l、およびイソ酪酸誘導体 m の三部分に分けた。セグメント l と m のアルドール反応では、キラルなイソ酪酸誘導体を用いるジステレオ選択的アルドール反応によりC3'位の不斉誘起が可能であり、そのアルドール付加体とセグメント k との立体特異的な炭素-炭素結合形成反応により b が合成できると考えた。

この合成計画の鍵反応になるべき段階をまとめると次のようになる。(i)融合型ラクタムラクトン部の合成法の確立(f→d)、(ii)アルデヒド体 d を用いるジエナミン部構築法の確立(d→a)、および(iii)β-ヒドロキシ-α,α-ジメチルカルボン酸単位の不斉アルドール反応の確

Fig. 2

立(l+m)である。1の合成に適用可能なこれらの鍵構造の緩和な合成法は、これまでに例がなく新たな方法論の開発が必要であった。著者らは、モデル実験により確立したこれらの新規合成法を応用し、1の全合成を達成したので、その概略を紹介する。

3. 新規合成化学的方法論の開発

3.1. 融合型ラクタムラクトン部合成法の確立 著者らは、融合型ラクタムラクトン部の前駆体として、β-ヒドロキシラクタム体 e を想定したが、この単位構造の合成法としては、唯一 Siming らの方法が知られている⁶⁾(図3, 式1)。しかし、この合成法はγ位に不斉を有する複雑な系には応用できないので、より一般的な新規β-ヒドロキシラクタム体の合成法の確立が必要になった。そこで著者らは、α-位に不斉炭素をもつエステル体 f とマロンアミド体 g のジアニオン中間体との縮合環化反応によるβ-ヒドロキシラクタム環の合成を計画した。本反応では、より反応性の高いアミドエノラートが先にエステルと Claisen 縮合しケトアミド中間体 h を与え、次いで分子内アルドール反応により一挙に目的

物が得られると考えられる。しかしこの場合、新たに生成する二つの不斉源のジアステレオ選択性が問題となる。四種類の可能なジアステレオマーのうち、ラクタム環の α 位および β 位のアルキル基が熱力学的にも反応速度論的にも安定なトランスである二種類のジアステレオマーが得られると予想できるが、基質エステル α 位の不斉に対する相対構造については定かではない。そこでこれらの問題を見極めるため、構造の単純な基質を用いたモデル実験を行った。その結果を図3に示す⁷⁾。

ジメチル *N*-ベンジル-*N*-メチルアミノマロナートより水添、アミド化を経て容易に合成できるアミドマロナート体3を、リチウムジイソプロピルアミド(LDA)で処理しジアニオン中間体4を発生させ、これをイソ酪酸メチルに加えた。その結果、予想通り β -ヒドロキシラクタム体5(55%)をトランス異性体として得た。本反応が、このような立体選択性を示すこと、および反応混合物中に少量の Claisen 縮合のみ進化したケトアミド中間体(5%)が ¹H-NMR で検出されたことから、既述の反応機構が示唆された。化合物5の α 位、 β 位アルキル基の立体化学は、Ha-Hb 間に8%のNOEが観察されたことよりトランスであると決定した。さらに、本反応の塩基を *t*-ブチリチウムに、基質を酸クロリドにかえると収率が72%に向上した。

このように、 β -ヒドロキシラクタム環が縮合環化反応を経て一挙に、しかも立体選択的に得られることが判明したので、次に、融合型ラクタムラクトン部の一般合成法の確立を目指して、光学活性乳酸誘導体6を基質に、本反応を行った。エステル α 位の酸素官能基は、続くラクトン合成に必要であり、反応後得られるラクタム体の相対構造の制御にも関与すると思われる。そこで *t*-ブチリチウムを用いて調製した4を-78°C下6に加えた。その結果、同様に縮合環化反応が進行し7 α および7 β が2:1の比で得られた。これらを分離後、それぞれを酸処理すると、脱保護、ラクトン化が順次進行し、目的の融合型ラクタムラクトン体8 α および8 β が得られた。ラクトン化は期待通り安定なシス-ピシクロ体のみを与えた。これらの立体化学は、リジッドな性質を利用してNOEにより決定した。即ち、主生成物である8 α においては、C2とC4が接近するためH2-H4間に12%のNOEが観察された。これは、天然物1に相当する相対構造である。一方、8 β においては、C2とC4位メチル基が接近するためH2-C4位メチル基水素間に18%のNOEが観察された。

このように、天然型の立体化学を有する8 α が主生成物として得られたので、次に融合型ラクタムラクトン部

の核間位エステル基を化学選択的に還元する方法を探索した。本変換においては、基質が複数の反応点を有するので、一たんエステル基をカルボキシル基に変換し、その活性エステル中間体を経る化学選択的還元反応を種々試みた。その結果、以下に示す還元法が最適であった。即ち、8 α と β を個別に水酸化リチウムで加水分解しカルボン酸とし、続く酸処理により再ラクトン化させモノカルボン酸に誘導した。これを、Vilsmeier 塩を用いて活性エステルに変換し、水素化ホウ素ナトリウムで温和な条件下還元した⁸⁾。ここで得られた9 α および9 β は、構造確認のためアセチル化により10 α および10 β に変換し、1のアセタート体72と部分構造の¹H-NMRの比較を行った。その結果、10 α 体がH2, 4, 16にお

Fig. 3

いて72とよい一致を示し、構造決定の妥当性が示唆された。

3.2. ジエナミン部導入法の確立 アルデヒド体 **d** のアニオンシントン **c** を用いる四炭素延長反応を、右側アミン部合成の最終段階として想定した。しかし、この種の既存の変換法は、炭素-炭素結合形成反応および窒素保護基の除去条件が一般に強く⁹⁾、ラクタムラクトン構造および α 位に酸素官能基を有する化学的に不安定なアルデヒド体 **d** には適用できない。そこで著者らは、一般的でかつ温和なジエナミン部導入法の開発および容易に除去可能な窒素保護基の探索という観点から、図4に示す変換法を考案した¹⁰⁾。即ち、(E)-ビニル金属体 **o** と (E)-ビニルハロゲン体 **q** 間のパラジウム触媒によるカップリング反応で (E, E)-ジエナミン体 **r** を得ようとするものである。この種の反応は、Stille¹¹⁾、鈴木、あるいは岸らにより中性条件下、立体特異的に進行することが確立されている。原料の試薬 **o** は、適当に保護されたプロパルギルアミン体 **n** のヒドロメタル化反応により容易に得られる。また基質 **q** ($X=I$) は、アルデヒド体 **p** を塩化クロム(II)-ヨードホルムで処理¹²⁾すると得られることが知られている。著者らは窒素保護基の探索も含め、この合成計画に沿って種々検討した結果、フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)基¹³⁾で保護した (E)-ビニルチン体 **13** を重要単位として見い出だした。これは、プロパルギルアミンと **11** から容易に得られるアミド体 **12** のヒドロメタル化反応により得られた。この **13** は、パラジウム触媒存在下 (E)-ビニルヨード体 **q**

Fig. 4

と円滑に反応し、立体特異的に (E, E)-ジエナミド体 **r** を与えた。その結果を表1に示す。本反応では、E/Z 混合物である基質 **q** が速度論的選択を受け、生成物の E/Z 比が僅かに向上していることが分かる。特に注目

すべき例は、 α 位に酸素官能基を含むアルデヒド (Entry 5) を原料にした場合である。この場合、アルデヒドは選択性良く (E)-ビニルヨード体に変換され、さらにジエナミド体がほぼ単一物質として得られた。この事実は **1** の合成に好都合である。さらにここで得られたジエナミド体の Fmoc 基は、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデセン (DBU) での処理で容易に除去でき、反応系中に生じるアミンを単離することなく one-pot で次のアミド化反応に利用できることも判明した¹⁰⁾。以上述べた緩やかなジエナミン部の構築法、および Fmoc 基除去後のアミド化反応は、化学的に不安定な **1** の合成にも適用可能と考えられる。

Table 1 The four-carbon homologation method.

Entry No.	Aldehyde (p)	Iodoalkene, yd(E/Z) (q)	Dienamide, yd (E,E/E,Z) (r)
1		 78% (89:11)	 63% (90:10)
2	$n\text{-C}_8\text{H}_{17}\text{CHO}$	 82% (83:17)	 61% (85:15)
3		 84% (82:18)	 65% (85:15)
4		 97% (95:5)	 65% (>95:5)
5		 65% (99:1)	 84% (>99:1)

3.3. β -ヒドロキシカルボン酸部合成法の確立 天然物 **1** の左側カルボン酸部には、 α , α -ジメチル- β -(R)-ヒドロキシカルボン酸単位が存在するが、本構造の合成法として Evans のキラルオキサゾリジノンを不斉源とするジアステレオ選択的アルドール反応を応用することにした¹⁴⁾。一般に、キラルオキサゾリジノンをを用いるアルドール反応では、プロピオン酸誘導体を用いると良好な不斉収率が得られるが、アセチル誘導体の場合、不斉収率がかなり落ちることが知られている¹⁵⁾。ところがアセチル基と同様に対称的な置換基(ジメチル基)をもつイソ酪酸誘導体については、これまで報告例がなくその不斉収率に与える影響に興味があった(図5)。まず、常法により合成したキラルイソ酪酸誘導体 **14** とベンズアル

デヒドとの反応をボロンエノラートを經由して行った。この場合、低収率ではあるが *R*, *S*-18 が優先的に得られた(表 2, Entry1)。このようにオキサジンジオン環を与えるのは、アルドール付加体 17 が, *gem*-ジメチル基の立体効果¹⁶⁾のため、その鎖状構造が不安定となり分子内環化反応を起こしたためである。一方、この反応をリチウムエノラートを經由して行くと、今度は *S*, *S*-18 が優位となり逆の選択性を示した(Entry 2)。さらに定量的にチン(II)エノラートを得るため、塩化第一すずを水素化リチウムアルミニウム(LAH)で還元¹⁷⁾して調製した金属すずと α -プロモイソ酪酸誘導体 15 との Reformatsky 型反応を試みた。その結果、チン(II)エノラート 16(MLn=SnBr)が定量的に生じ、これはベンズアルデヒドとの室温下の反応で *R*, *S*-18 を最も高い比率(97 : 3, 69%)で与えた(Entry 3)。これら生成物のジアステレオ比は、ベンジル位の ¹H-NMR シグナル(s)を基本に決定し、またベンジル位の絶対配置は、加水分解により既知化合物である 3-ヒドロキシ-3-フェニル-2,2-ジ

メチルプロピオン酸に導き、その旋光度の比較により決定した。このように、キラルオキサゾリジノンを不斉源とするイソ酪酸誘導体においても、そのプロピオン酸誘導体と同様に、不斉アルドール反応が進行することが明らかとなった。しかもこの場合、対イオン種(B, Li, Sn^{II})を選ぶことで、*R* 体と *S* 体の作り分けが可能である。これは、対イオン種が遷移状態 T1 あるいは T2 を選択するためと思われる¹⁸⁾。

しかし、最も良い結果を与えた Reformatsky 型反応を 1 の合成に応用する場合、懸念される問題がある。それは、(Z)-不飽和アルデヒドを基質に用いた場合の異性化の可能性であり、これは反応系中に金属すずと共に生じる塩化アルミニウムにより十分起こり得る問題である。そこで著らは、より近似したアルデヒド 20 を (Z)-プロモ体 19 から合成し同様の反応を試みた(図 6)。その結果、幾何構造を保持したオキサジンジオン体 *R*, *S*-21 が単一生成物(76%, >99% de)として得られた¹⁹⁾。ところが未反応のアルデヒド(22%)は異性化を起こし、*E*/*Z* 比 4 : 1 の混合物として回収された。生成物 21 の

Table 2

Entry	Condn.	Yield	Ratio: <i>R</i> , <i>S</i> / <i>S</i> , <i>S</i> -18
1	Bu ₂ BOTf, iPr ₂ EtN, CH ₂ Cl ₂ , -78 °C-rt.	23%	92 : 8
2	LDA, THF, -78 °C	64%	13 : 87
3	SnCl ₂ , LAH, THF, rt.	69%	97 : 3

Fig. 5

Fig. 6

幾何構造が *Z* であることは、ビニル水素とアリル位メチル基水素間の NOE (27%) から確認したが、直接的な証拠を得るためメチルエステル体 22 の合成²⁰⁾ (光学活性体とラセミ体) およびその幾何異性体 25 の合成を行い、¹H-NMR の比較を行った。即ち、S-22 は、*R*, S-21 の加水分解、エステル化により得られ、ラセミ体 22 は、20 とイソ酪酸メチルのアルドール反応により得られた。一方 25 は、(*E*)-ブロモ体 23 を出発原料に 24 を経て同様に合成された。これらのスペクトルを比較した結果、25 のみ異なる ¹H-NMR スペクトルを示したことから、22 が *Z* 幾何異性体であることが判明した。さらに、S-22 の絶対構造を決定するため、酒石酸から容易に得られる (*S*)-ジエステル体 26 を選択的加水分解、シリル化により 27 とし、これを酸クロリドに変換後、メチル化により 28 とした。一方、S-22 からは、シリル化、オゾン分解反応により 29 を経て同一化合物 28 を導いた。両化合物は、同一符号の比旋光度を示し、いずれも *S* 配置であることが確認できた。この絶対配置は 1 の C 3' 位に相当するものである。

4. Neooxazolomycin の全合成

4.1. 右側アミン部 **a** の合成 以上のように 1 の三つの鍵構造の新規構築法が確立できたので、これを 1 の全合成に応用した。まず、融合型ラクタムラクトン部合成の基質となる 36 (エステル体 **i** に相当) の合成を図 7 に示した。グルコース由来の既知化合物 30 のメチル求核剤による選択的オキシラン環開裂反応は、ジメチルマグネシウム²¹⁾ を用いて達成された (32 : 33 = 1 : 20)。本反応では、試薬にリチウムジメチル銅 (I) 錯体を用いると低収率で 32 と 33 を 1 : 1 の比で与え、さらに同じ銅錯体を 30 の TBS エーテル誘導体に作用させると、やはり低収率で 32 と 33 を 8 : 1 の逆の比で与えた。ジメチルマグネシウムの場合、31 に示すような隣接基関与が働き、望む 33 が得られたと考えられる。次に、ジオール体 33 のエカトリアル水酸基を選択的にシリル化した後、残るアキシアル水酸基をラジカル反応²²⁾ で除去し 34 を得た。これで 1 の右側半分の鎖状部の不斉源が構築できた。次いで 34 のシリル基を除去後、アセトン中塩化第二鉄で処理し、容易に脱保護可能な 1,2-アセトニド体 35 とした。35 のベンジルオキシメチル基は、水添、Swern 酸化、過マンガン酸カリウム酸化、ジアゾメタン処理という段階を経てエステル基に酸化された。化合物 36 は、モデル実験で確立した新規ジアニオン縮合環化反応の基質であり、30 から全収率 35% で得られた。

モデル実験同様、ジアニオン中間体 4 と 36 の反応を

Fig. 7

THF 中 -78°C 下で行った⁷⁾ (図 8)。この場合も同様に連続的な Claisen 縮合・アルドール反応が進行し β -ヒドロキシラクタム体 37 (40-55%) を与えたが、モデル実験と異なり 37 α /37 β 比は 1 : 1.4 で β 異性体の方が主生成物であった。この反応性の異なりは、基質エステルの構造の相違によるものと考えられるが、熱力学的あるいは反応速度論的議論を行うには、さらに系統的な実験が必要であり、望む α 異性体を主生成物として得るための課題を残した。これら両異性体を分離後、融合型ラクタムラクトン環を形成する目的で、それぞれ塩酸中エタノールで処理した。その結果、脱アセトニド化、チオアセタール化、遊離水酸基によるラクトン化が順次進行し、それぞれ 38 α , 38 β が定量的に得られた。さらに 38 α の二級水酸基をシリル化後、モデル実験同様に核間位エステル基をヒドロキシメチル基に還元し 39 を得た。ここで 39 の立体化学が正しいことを証明する目的で、39 よりアセチル化、脱保護、還元反応によりトリアセタート体 40 に導いた。また、40 は 1 のオゾン分解、還元、アセチル化反応によっても得られ、これらのスペクトルデータの比較により 39 が正しい立体構造を有していることを証明した。

次なる目的は、ジエナミン部の導入により 1 の右側アミン部の合成を完了することである。まず、炭素延長反応の原料となるアルデヒド体 41 を 39 からシリル化、脱チオアセタール化を経て合成した。このアルデヒド基を手掛かりに、モデル実験同様にジエナミン部の導入を試みた¹⁰⁾。即ち、41 を塩化クロム (II)-ヨードホルムを用いる反応で (*E*)-ビニルヨード体 42 に変換後、これをパラジウム触媒存在下 (*E*)-ビニルチン体 13 との反応に付した。その結果、(*E*, *E*)-ジエナミド体 44 (95%) が得

Fig. 8

られた。モデル実験で確立したジエナミン部導入法は、温和な反応の連続であり、化学的に不安定なラクタムラクトン部の共存下でも円滑に進行した。ところで、44は1の右側アミン部の全ての炭素および立体化学を満足しているものの、このTBS基の除去が困難であり、また44を用いた1の合成の最終工程でもその除去が至難であった²³⁾。そこで、保護基の付け換えを42に戻って行った。化合物42の場合、テトラブチルアンモニウムフルオリド(TBAF)処理で定量的に脱保護体43が得られた。43と13とのカップリング反応も容易に進行し、45が良好な収率(84%)で得られた。さらに45は、左側カルボン酸部とのアミド化反応に備えてジアセタート体46に変換された。

4.2. 左側カルボン酸部 b の合成 左側カルボン酸部の鍵構造は、光学活性 α , α -ジメチル- β (*R*)-ヒドロキシカルボン酸単位であり、本構造の一般合成法として Reformatsky 型不斉アルドール反応¹⁴⁾を新規に確立した。

そこで本反応を1の合成に応用するため、基質である(*Z*)-不飽和アルデヒド48を合成した(図9)。既知化合物19の水酸基をシリル化により保護した後、触媒量のパラジウム(0)-ヨウ化銅(I)の存在下、トリメチルシリルアセチレンと Stephens-Castro カップリング反応²⁴⁾を行い47を立体特異的に得た。次いで47の二つのシリル基のうちエーテル保護基を酸処理で選択的に除去し、得られたアリルアルコールを塩基性二酸化マンガで酸化し鍵反応の基質48とした。本アルデヒドを用いてモデル実験で確立したジアステロ選択的な Reformatsky 型アルドール反応を行った¹⁴⁾。即ち、塩化第一すずと LAH との反応で系中に金属すずと塩化アルミニウムを発生させ、これに15を加えチン(II)エノラート16を調製した。これに48を室温下加え16時間反応させると、いす型六員環遷移状態49、アルドール付加体50を経て、オキサジンジオン体51(95%)が単一ジアステロオマーとして得られた。ここでも、回収原料の48

Fig. 9

が $Z \rightarrow E$ 異性化を起こしたにもかかわらず, 51 の Z 幾何異性は保持された。なお, 51 のアリル位の絶対配置が R であることが, モデル実験同様に確認された。

次の操作は, 51 からの不斉源の除去とエンイン部分の (Z, Z) -ジエン単位への変換である(図10)。異常反応により生じたオキサジンジオン環の効率的な加水分解は容易ではなかったが, 種々検討の結果, 二段階の反応を経る除去法を見いだした。即ち, 51 をまず塩基性過酸化水素²⁵⁾で処理すると, 始めにトリメチルシリル基が外れ, 次いでアミドカルボニル基の選択的加水分解が起こり, カルバマート体 53 およびヒドロキシカルボン酸 54 (24 : 1) が合わせて 87% の収率で得られた。この際アミド体 52 が約 13% 副生した。本反応を水酸化リチウムで行うと 52 および 53 が 1 : 1 の比で得られた。これらの抽出分離により得られるカルボン酸混合物を, 水酸化リチウムで再度加水分解すると, カルバマート残基の遊離水酸基の分子内攻撃により, オキサゾリジノン 55 (69%) を回収すると共に 54 (85%) が得られた。54 はジアゾメタン処理でメチルエステル体 56 に変換された。56 の光学純度確認のため, そのラセミ体を合成し, シフト試薬存在下での ¹H-NMR を比較したが, 99% 以上の光学純度が確認され, 上述の不斉源除去工程でラセミ化が起こっていないことが判明した。さらに, 左側カル

Fig. 10

ボン酸部 C 6'-C 7' の幾何構造を Z 異性に制御するため, 56 をシリル化後, ヨードアセチレン体 57 とし, これのジイミド還元²⁶⁾により (Z, Z) -ジエン体 58 (72%) に変換した。

以上のように (Z, Z) -ジエン構造を有する 58 が合成できたので, 左側カルボン酸部の (Z, Z, E) -トリエン構造の構築には, シントニクに相当する (E) -ビニルチン体 64 の合成および 58 と 64 との立体特異的カップリング反応の検討が必要である。この結果を図11に示した。入手容易なエチルジエトキシアセタート(59)を, リチオ化されたメチルイソニトリルとオキサゾール合成反応²⁷⁾に付し 60 を得た。さらに, 60 を加水分解, 還元によりアルコール体 61 とした後, 化学的に不安定なブロム体 62 に変換した。62 は neat の状態では徐々に分解するが, 無水 THF 中では保存可能なので, THF 溶液のまま素早く次の反応に付した。即ち, Corey-Wollenberg 銅錯体 63²⁸⁾を調製し 62 の THF 溶液と作用させた。反応は円滑に進行したが, 62 が不安定なため, 49% の収率で 64 が得られた。次いでもう一つの鍵反応である 58 と 64 のカップリング反応を, パラジウム触媒存在下ジメチルホルムアミド中で行った。この場合も, 反応は円滑に進行し (Z, Z, E) -トリエン構造を有する 65 が立体特異的に収率良く得られた。さらに, 右側アミン部とのアミド化反応に備えて, 65 を次のようにカルボン酸 68 に変換した。65 のエステル基の直接の加水分解が進

Fig. 11

行しなかったため、アセトニトリル中フッ化水素酸を用いてシリル基を温和に除去し 66 とした。本反応では、(Z, Z, E)-トリエン構造が完全に保持された。エステル体 66 の場合、β 位水酸基の分子内水素結合によりエステルカルボニル基が活性化されるため、水酸化リチウムで容易に加水分解され 67 が得られた。次いで、67 をピリジン-無水酢酸で処理すると、C 3' 位水酸基のアセチル化が進行すると同時に混合酸無水物が生じた。これは、炭酸水素ナトリウム溶液を用いる後処理で、容易にカルボン酸 68 に変化した。以上により、左側カルボン酸部の立体選択的不斉合成が完了した。

4.3. Neooxazolomycin の合成 当初計画したように、Fmoc 基で保護されたアミン部から遊離アミンを反応系中に発生させ、これを単離せずにカルボン酸部から導いた活性エステル中間体と反応させる条件を探索した。その結果、Fmoc 基の脱保護剤として DBU、カルボン酸の活性化剤として *N*, *N*-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスホロジアミジン酸クロリド 69²⁹⁾ を見いだした(図 12)。即ち、46 をジクロロメタン中 DBU(2.0 eq.)で室温下処理すると、ラクタムラクトン部を壊ことなくアミン中間体 71 が得られた。一方、68 をジクロロメタン中トリエチルアミンの存在下室温で 69(1.1 eq.)と反応させると混合酸無水物 70 が得られた。これに 71 のジクロロメタン溶液を加え室温下反応させると neooxazolomycin triacetate 72(60%)が得られた^{3a)}。72 の

Fig. 12

各種スペクトルデータは、天然物 1 から誘導されたトリアセート体と完全に一致した。最後に 72 を水酸化リチウムで注意深く加水分解すると neooxazolomycin (1) が 67 % の収率で得られ、全合成が完了した³⁰⁾。本合成品は 300 MHz ¹H-NMR, IR, TLC(シリカゲルおよび逆層), HPLC, FAB-mass スペクトルにおいて完全に一致した。

5. おわりに

著者らは、新規抗生物質である neooxazolomycin(1)の三つの鍵構造に着目し、それらの新規合成法を確立し、さらに本法を利用した 1 の全合成を達成した。本合成法は、これら天然物の一般合成ルートになり得るばかりでなく、生理作用発現に重要な左側カルボン酸部の生理学的機能の解明に役立つと思われる。

最後に、本研究の一部が National Cancer Institute の助成(N.I.H., CA-18846) によったことに感謝いたします。ならびに貴重なサンプルを恵与していただきました静岡大学上村大輔先生に感謝いたします。

(平成 3 年 9 月 13 日受理)

文 献

- 1) 最新微生物学, 河西信彦, 入江昌親, 上野芳夫,

- 講談社, 1977, p.229
- 2) 上村大輔, 岩垂秀一, 三友隆司, 中野文雄, 松崎明紀, 特開昭 昭 60-81184 (1985)
- 3a) K. Takahashi, M. Kawabata, D. Uemura, S. Iwadare, R. Mitomo, F. Nakano, A. Matsuzaki, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 1077 (1985)
- b) T. Mori, K. Takahashi, M. Kashiwabara, D. Uemura, S. Iwadare, Y. Shizuri, R. Mitomo, *ibid.*, **26**, 1073 (1985)
- 4) I.J. Turchi, "The Oxazoles," John Wiley and Sons, Inc., New York, 1986, p.109
- 5) S. Kawai, G. Kawabata, A. Kobayashi, K. Kawazu, *Agric. Biol. Chem.*, **53**, 1127 (1989)
- 6) G. Simig, G. Dolescall, G. Hornyak, *Tetrahedron*, **41**, 479 (1985)
- 7) A.S. Kende, R.J. DeVita, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 2521 (1988)
- 8) T. Fujisawa, T. Mori, T. Sato, *Chem. Lett.*, 835 (1983)
- 9a) R.D. Connell, T. Rein, B. Akermark, P. Helquist, *J. Org. Chem.*, **53**, 3845 (1988)
- b) T. Ishii, N. Kawamura, S. Matsubara, K. Utimoto, S. Kozima, T. Hitomi, *ibid.*, **52**, 4416 (1987)
- 10) A.S. Kende, R.J. DeVita, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 307 (1990)
- 11) J.K. Stille, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **25**, 508 (1986)
- 12) K. Takai, K. Nitta, K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 7408 (1986)
- 13) L.A. Carpino, G.Y. Han, *J. Org. Chem.*, **37**, 3404 (1972)
- 14) A.S. Kende, K. Kawamura, M.J. Orwat, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 5821 (1989)
- 15) D.A. Evans, J. Bartroli, T.L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2127 (1981)
- 16) E. Eliel, N.L. Allinger, S.J. Angyal, G.A. Morrison, "Conformational Analysis," Interscience, New York, p.191
- 17) T. Harada, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, 161 (1982)
- 18) A. AbdelMagid, L.N. Pridgen, D.S. Eggleston, I. Lantos, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 459 (1986)
- 19) 本反応をリチウムエノラートで行うと (*R, S*)/(*S, S*)=3/7 の混合物を与え, NMR でアリル位メチン水素に由来する二種類のシグナル(s)が観察された。
- 20) 光学活性体 22 の光学純度は, ラセミ体を基準にシフト試薬を用いた NMR で >99% であることを確認した。
- 21) B.G. Christensen, R.G. Strachan, N.R. Trenner, B.H. Arison, R. Hirschmann, J.M. Chemerda, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 3995 (1960)
- 22) J.R. Rasmussen, C.J. Slinger, R.J. Kordish, D.D. Newman-Evans, *J. Org. Chem.*, **46**, 4843 (1981)
- 23) Neooxazolomycin(1) のトリ TBS 体の脱保護は, 1*N* 塩酸/THF の条件でのみ進行し, 15% 以下の収率で 1 を与えた。
- 24) R.D. Stephens, C.E. Castro, *J. Org. Chem.*, **28**, 3313 (1963)
- 25) D.A. Evans, T.C. Britton, J.A. Ellman, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 6141 (1987)
- 26) M. Ohno, M. Okamoto, "Org. Synth," John Wiley and Sons, Inc., New York, Coll. Vol. V, 1973, p.281
- 27) U. Schöllkopf, R. Schröder, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **10**, 333 (1971)
- 28) E.J. Corey, R.H. Wollengerg, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 5581 (1974)
- 29) J. Cabré, A.L. Palomo, *Synthesis*, 413 (1984)
- 30) A.S. Kende, K. Kawamura, R.J. DeVita, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 4070 (1990)