海洋産マンザミンアルカロイド ナカドマリン A の不斉全合成

中川 昌子
長田 敏明
小野 宏司
西田 篤司*

The Asymmetric Total Synthesis of Nakadomarin A, a Marine Manzamine Alkaloid

Masako Nakagawa, Toshiaki Nagata, Koji Ono, and Atsushi Nishida*

Manzamine alkaloid, (–)-nakadomarin A (**1**) was first isolated from the Okinawan marine sponge in 1997. Its structure consists of an unprecedented hexacyclic ring system (8/5/5/5/15/6) that includes a furan ring. We report here the first total synthesis of both enantiomers of nakadomarin A.

The spiro-lactam **29**, obtained from methyl 4-oxopiperidine carboxylate, was coupled with a furan ring by Suzuki-Miyaura reaction to give intermediate **30**. Intramolecular cyclization of the furan ring to acyliminium cation afforded the central core of nakadomarin A, **32**. Both 8- and 15-membered rings were constructed by ring closing metathesis (RCM) to give dioxonakadomarin A, **14** which was reduced to (±)-**1**. Using chiral **23**, obtained by optical resolution, the asymmetric synthesis of unnatural enantiomer, (+)-**1** has been accomplished and the synthesis confirmed the absolute stereochemistry of (–)-**1**.

A central ABD ring system **52**, which has all stereocenters of (–)-**1**, was synthesized from chiral hydroisoquinolinone **49**, derived from Diels-Alder reaction of chiral piperidinone **47** and siloxydiene **48**. The intermediate **52** was converted to natural (–)-nakadomarin A by furan formation via endoperoxides followed by RCM.

Key words: manzamine alkaloid, nakadomarin A, manzamine A, ircinal A, Mannich-type cyclization, furan, iminium cation, Diels-Alder reaction, endoperoxide, ring-closing metathesis (RCM)

はじめに

ナカドマリン A **1**¹⁾(図 1, 以下, 本稿のすべての化合物の炭素番号は, **1** に従った)は, 北海道大学の小林, 津田らにより 1997 年に沖縄産海綿 [*Amphimedon* sp. (SS-264)] から単離構造決定されたマンザミン関連アルカロイド²⁾である。L 1210 細胞に対する抗腫瘍活性 (IC₅₀ 1.3 μg/ml), CDK4 阻害活性 (IC₅₀ 9.9 μg/ml) などの生物活性が報告されているが, 単離量が少なく(湿海綿重量の 1.8 × 10⁻³%), 十分な活性評価はなされていない。**1** の構造は相対立体配置を含め NMR 解析を駆使して決定され, フラン環を含む 8/5/5/5/15/6 という高度に縮合した特異な 6 環性構造を有するが, 当初, その絶対配置は未決定であった。また, その構造は合成的見地からも興味深く, 著者らを含め 5 つのグループにより合成研究がなされている³⁾。我々はこれまでのマンザミン関連アルカロイドの合成研究⁴⁾を踏まえ, **1** の絶対配置

の決定と供給法の確立を目的として全合成研究に着手した。本稿では **1** の 2 つの不斉全合成と絶対構造を決定するまでの研究過程⁵⁾を紹介したい。

Fig. 1 Structure of Nakadomarin A.

1. 生 合 成

マンザミン関連アルカロイドは, 1992 年に Baldwin らによりジヒドロピリジンの分子内 Diels-Alder 反応を経由して生合成⁶⁾されるという斬新かつユニークな生合成経路が提唱されて以来, その関連物質も共通の経路で生合成されると推測されている。ナカドマリン A の生合成についても, 小林はスキーム 1 に示すように考察している¹⁾。マンザミン A (**2**) の生合成前駆体のイルシナール A (**3**) を出発物質として, イミニウムカチオン中間体

* 千葉大学大学院医学薬学府薬品合成化学研究室
()

* Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University
()

Scheme 1

Scheme 2

4を経由した逆マンニッヒ反応と、引き続きマンニッヒ型再閉環によって骨格変換され、1が生合成される。

このイミニウムカチオン中間体は、生合成だけでなく化学合成においても重要であり、1998年のWinklerらのマンザミン A(2)の最初の不斉全合成⁷⁾にも巧みに活用されている(スキーム2)。

2. 合成計画

そこで我々は、生合成に基づくイミニウムカチオン中間体を全合成に取り入れる逆合成を計画した。まず、1の15員環、8員環は ring-closing metathesis(RCM)⁸⁾にて導くものとした(スキーム3)。15の歪んだB環は、イミニウムカチオンを経由する分子内環化反応を鍵段階として前駆体16から導き、16は17と18の鈴木-宮浦カップリングにより合成することとした。18のD環は分子内マイケル反応にてジアステレオ選択的な構築を計画した。

3.1 フラン・ユニットの合成

まずフラン・ユニット17を合成した(スキーム4)。4-ブロモフランは酸化的に分解しやすいため工程の短縮を要した。文献既知の方法⁹⁾で合成可能な19を Horner-Wadsworth-Emmons 反応によりC2伸長し、 α , β -不飽和エステルとした。これを佐藤らの条件¹⁰⁾、メタノール中、塩化ニッケル存在下 NaBH_4 にて1,4還元すると臭

Scheme 3

素も速やかに還元除去されてしまった。そこでエタノール溶媒に変更し溶媒の極性を低下させたところ、ニッケル種による脱ハロゲン化の速度が遅くなり、4位臭素を還元させることなく20を得た。次に宮浦らの方法¹¹⁾によりボロン酸エステル21に変換した。

3.2 スピロ- γ -ラクタムユニットの合成

スピロ- γ -ラクタムユニット18は、アクリル酸メチルとベンジルアミンから容易に合成(3工程)されるメチル4-オキソピペリジincarボキシレート塩酸塩22¹²⁾を出

Reagents and conditions: (a) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, $t\text{-BuONa}$, THF, 96%; (b) NaBH_4 , NiCl_2 , EtOH, 92%; (c) PdCl_2 (dppf), AcOK, DMSO, 74%.

Scheme 4

発原料とした(スキーム5)。アミノ基の保護基としてカルバメート型保護基を使用する場合、回転異性体に基づく NMR スペクトルの複雑化が問題となる。この問題を避け、さらに結晶性の向上を期待し 22 のアミノ保護基にベンゼンスルホニル基を選択した。アリル化後、ケタール化、メチルエステルの加水分解を経て 23 を得た。23 をアミド化後、アリル基を酸化開裂し、アルデヒド 24 とした。24 は自発的に閉環しヘミアミナル 25 を与えるため、速やかに Wittig 反応にて 26 に変換した。26 を DBU にて分子内マイケル環化¹³⁾し、スピロ- γ -ラクタム 27 を得た。27 の 14 位のジアステレオ選択性¹⁴⁾はエタノール中では H-14 $\alpha:\beta$ (4:1)、塩化メチレン中では $\alpha:\beta$ (1:7) とそれぞれのジアステレオマーが選択的に得られた。現在、選択性に及ぼす溶媒効果の詳細は明らかになっていないが、溶媒により側鎖部のコンホメーションが変化することが ^1H NMR を用いた NOE 実験により確認されており、選択性に影響しているものと推測される。原料の大量合成の際、生成物のカラムクロマトグラフィー精製が問題となる。そこで、Wittig 反応の副

生成物(トリフェニルホスフィンオキサイド)を分液操作により除去するため、エステル 27 をカルボン酸へ加水分解し、逆抽出により精製後、再度エステル化した。エステル 27 を LiBH_4 還元後、ケタールを酸化的に酸開裂したところ目的の H-14 α 体 28 が結晶化し、単一の異性体として得られた。次に酸性条件下にてテトラヒドロピラニル化し、常法に従いトリフレート 29 を得た。

3.3 四環性中心骨格の構築

トリフレート 29 とボレート 21 を強塩基条件下の鈴木カップリング¹⁵⁾に付した後、極性溶媒中にて 8-9 位オレフィンをジアステレオ選択的に還元した[H-8 $\alpha:\beta$ (4:1)]¹⁶⁾(スキーム6)。次に D 環がベンジルアミドの場合、6 位ラクタムのアミナルへの還元が選択的に進行しないため、電子吸引性基(Boc 基)に変換した。すなわち、フラン側鎖のエステルを LiBH_4 還元後、30 のベンジルアミドを Birch 還元にて脱保護した。その際、ベンゼンスルホニル基も同時に除去されたため再保護の後、D 環アミド基を目的の Boc イミド 31 に変換した。イミド 31 を DIBAL 還元¹⁷⁾し、アセテートとした。塩化メチレン中、1 当量の p -トルエンスルホン酸でイミニウムカチオン中間体を経る分子内環化反応^{5a)}に付し、THP の脱保護の後、目的の四環性化合物 32 が高収率で得られた。32 をセレニル化に続く酸化脱離にてオレフィンとした後、Boc 基を TFA にて脱保護し 33 を得た。33 の立体化学は NOESY スペクトルにて確認された。

3.4 (±)-ナカドマリン A(1)の全合成

33 と 5-ヘキセン酸を縮合した後、RCM を用いたピロロアゾシン環形成を検討した。第二世代 Grubbs 触媒¹⁸⁾ (35) が本反応に有効であり、短時間、高収率にて目的物が *cis* 選択的に得られた(スキーム7)。この際、第一世代 Grubbs 触媒(38)では反応完結に長時間を要する

Reagents and conditions: (a) aq. NaHCO_3 , AcOEt, then PhSO_2Cl ; (b) NaH , DMF, 2-3 $^\circ\text{C}$, then allyl bromide, rt; (c) ethylene glycol, benzene, reflux, 77% (3 steps); (d) 8 N NaOH, DMSO, 120 $^\circ\text{C}$, 98%; (e) BnNH_2 , WSC $\cdot\text{HCl}$, HOBT, DMF, 91%; (f) cat. OsO_4 , NMO, THF : H_2O (3 : 1), rt; (g) NaIO_4 , CH_2Cl_2 : H_2O (2 : 1), rt; (h) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$, CH_2Cl_2 , reflux; (i) DBU, EtOH; (j) 2 N NaOH, MeOH; (k) AcCl, EtOH, 84% (6 steps); (l) LiBH_4 , MeOH, THF, 99%; (m) (i) 70% HClO_4 , CH_2Cl_2 , rt, (ii) recrystallization, 91%; (n) DHP, cat. CSA, 91%; (o) $\text{LiN}(\text{TMS})_2$, THF, -78 $^\circ\text{C}$, then PhNTf_2 , 87%.

Scheme 5

Reagents and conditions: (a) 21, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, K_3PO_4 , 80 °C, 3 h, 95%; (b) H_2 , 10% Pd-C, MeOH, rt, 1.5 h, 83%; (c) LiBH_4 , MeOH, THF, 94%; (d) Li, liq. NH_3 ; (e) PhSO_2Cl , aq. NaHCO_3 , 80% (2 steps); (f) $(\text{Boc})_2\text{O}$, Et_3N , cat. DMAP; (g) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , toluene; (h) Ac_2O , pyridine, 64% (2 steps); (i) $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 ; (j) 1 N HCl, THF, 87% (2 steps); (k) 2-nitrophenyl selenocyanate, $n\text{-Bu}_3\text{P}$; (l) mCPBA, K_2HPO_4 ; (m) TFA, CH_2Cl_2 , 64% (3 steps).

Scheme 6

だけでなく、アリルアミンの異性化を経る副反応が観測された(図2)。得られた5環性化合物は、側鎖部の官能基変換を経てオレフィン 36 に変換した。36 の立体化学は NOE 実験および X 線結晶構造解析(図3)にて確定した。Na-ナフタレンを用いてベンゼンスルホニル基を還元的に除去し、5-ヘキセン酸と縮合し 37 を得た。第一世代 Grubbs 触媒(38)を用いる RCM に付し、ビスアミド体である 20, 29-ジオキソナカドマリン A (14) を合成した。37 の RCM は種々の触媒、反応条件にて検討したが、常に(24*E*)-体が主生成物として得られた。幸いにも、24 位幾何異性体はカラムクロマトグラフィーにて分離することができたため、単離したビスアミドを Red-Al® 還元し、(±)-ナカドマリン A (1) の全合成を達成した。構造決定の項で後述するが、塩酸塩としてのスペクトルデータが小林らの天然物のデータと一致した^{5b)}。

4. (+)-ナカドマリン A (1) の不斉全合成

(±)-ナカドマリン A (1) の合成中間体 rac-23 をシンコニン塩として光学分割し、X 線結晶構造解析にて絶対配置を(*R*)と決定した(スキーム 8)。(R)-23 を先の合成経路に従って変換し、(+)-ナカドマリン A (1) を不斉全合成した。合成品の旋光度が天然物と逆の符号を示したことから天然由来の 1 の絶対構造を(6*R*, 7*R*, 8*R*, 11*R*, 14*R*)と決定した^{5b)}。

Fig. 2 By-product obtained from RCM.

Fig. 3 Assignment of stereochemistry of *ent*-(-)-36 by X-ray analysis and NOE experiments.

Reagents and conditions: (a) 5-hexenoic acid, WSC·HCl, HOBT, 83%; (b) Grubbs Catalyst (35, 20 mol%), CH_2Cl_2 , 1.0 mM, reflux, 1.5 h; (c) 2 N NaOH, MeOH, rt, 1.5 h, 55% (2 steps); (d) Dess-Martin periodinane, 76%; (e) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$, 67%; (f) Na, naphthalene, 88%; (g) 5-hexenoic acid, WSC·HCl, HOBT, 88%; (h) Grubbs Catalyst (38, 15 mol%), CH_2Cl_2 , 0.5 mM, reflux, 24 h, 26% (*Z* form), 40% (*E* form); (i) Red-Al®, toluene, reflux, 64%.

Scheme 7

Scheme 8

以上、ここまでをまとめると、類縁体の合成にも応用可能なフラン-イミニウムカチオン環化反応を鍵段階として (+)-ナカドマリン A (1) の不斉全合成を初めて達成し、天然由来のナカドマリン A の絶対構造を決定した。

5. 構造決定

ジオキソナカドマリン A (14) の Red-Al® 還元により得られたナカドマリン A (合成品) は、 ^1H NMR (600 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) にて N 近傍の炭素の線幅が広がった点、2つの新たなメチレンプロトンが確認されたことからアミン構造および F 環の生成を確認した。F 環二重結合の立体化学は ^1H NMR の結合定数により決定した。すなわち、 C_6D_6 溶媒中では 24E 体のオレフィンプロトンシグナルが完全に分離したので、その結合定数 ($J = 14.9$ Hz) から決定した。一方、24Z 体は、 $\text{MeOH}-d_4$ 溶媒中での ^1H NMR における結合定数 ($J = 10.9$ Hz) から決定した。

さらに NOESY, 差 nOe を詳細に検討したところ、F 環 27 位と環縮合位である 6 位との間に nOe が観測されたことから、ナカドマリン A (合成品) の F 環は ABC 環面に対して β 側に位置すると決定できた (図 4)。ABCDE 環はすでに X 線結晶構造解析にて立体構造が確定されているため、この時点で合成品が提唱されたナカドマリン A の構造 (図 1)^{1a)} を有していることが判明し

た。F 環が β 側から閉環した理由は A 環のコンホメーションが大きく影響したためと考えられる。次に小林らが報告しているナカドマリン A (天然由来) のデータ^{1c)} を調査したところ、NOESY スペクトルにおいて同様に 27 位 -6 位間に nOe のクロスピークが観測されていることから、天然物においても F 環側鎖は β 側に位置していると判明した。

しかしながら、合成品と報告されている天然物の NMR スペクトルを詳細に検討したところ、両者には大きな違いがあり、特に三級アミン近傍のプロトンにおいて顕著であった。

報告されているナカドマリン A の海綿からの単離精製法^{1a,1c)} では、最終精製工程にシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール, 80:20) を用いていたため、何らかの塩¹⁹⁾ として単離されていたことが疑われた。

そこで北海道大学の小林淳一教授と津田正史助教授に依頼し、新たに精製した天然物と合成品を同一の HCl 添加条件にて ^1H NMR を測定して頂いたところ、両者のスペクトルは完全に一致し、天然由来ナカドマリン A と合成品の相対構造は同一であることが証明された (図 5)。このようにして最初のナカドマリン A の不斉全合成を達成した^{5b)}。

次に旋光度を比較した (表 1)。その結果、天然由来のナカドマリン A は、合成品 [(6S, 7S, 8S, 11S, 14S)-

Fig. 4 NOE Experiments using synthetic Nakadomarin A.

Fig. 5 ^1H NMR spectrum of Nakadomarin A in the presence of HCl.

Table 1 Optical rotations of natural and synthetic Nakadomarin A (1).

(-)-Nakadomarin A (natural)	$[\alpha]_D^{25} - 16^\circ$ (c 0.12, MeOH)
(+)-Nakadomarin A (free) (synthetic)	$[\alpha]_D^{25} + 79.2^\circ$ (c 0.12, MeOH)
(+)-Nakadomarin A (2 HCl) (synthetic)	$[\alpha]_D^{25} + 45.0^\circ$ (c 0.13, MeOH)

(+)-1]と逆の(6*R*, 7*R*, 8*R*, 11*R*, 14*R*)-(−)-1と決定され(スキーム 8), その絶対構造が明らかになった。(観測された旋光度の絶対値の大きな差は, 天然由来ナカドマリン A に含まれる不純物に起因するか, 一部生合成により両エナンチオマー²⁰⁾を含有していることに由来するかは現在不明である。

6. 天然型ナカドマリン A の全合成

天然型(−)-ナカドマリン A (1)の合成に向けて, rac-23 の光学分割を再検討したが, 天然型絶対配置を有する(*S*)-(+)−23 を得るには効率が悪く実用性が乏し

かったため全く別の合成経路を開発することとした。我々は Diels-Alder 反応を用いる光学活性ヒドロイソキノリン構築法を独自に開発し²¹⁾, マンザミン A の基本骨格の構築に相当する 36-オキソイルシナル A (40) の合成に成功している²²⁾(図 6)。その合成鍵中間体の 41 は現在, 百グラム以上のスケールで合成可能であり, ナカドマリン A のすべての不斉中心を有する。そこで 1 と 41 の類似性に着目し, 42 を中間体とする天然型(−)-ナカドマリン A (1)の全合成を計画した。

6.1 合成計画

42 を用いて(−)-ナカドマリン A (1)を合成するためには, B 環の環縮小と, 歪みのかかったフラン環(C 環)をいかに構築するかが鍵となる(スキーム 9)。そこで以下のように逆合成した。(+)−1 の合成と同様に 15 および 8 員環を RCM にて合成するとすると, フラン中間体 43 に逆合成される。フラン環はエンドパーオキシド 44 を経て 45 より合成できると期待した。45 の B 環は 46 のシクロヘキセン環を酸化開裂-再閉環することにより, 6 員環から 5 員環へ縮環し合成できるはずである。そこでまず D 環の構築, すなわち 42 から 46 への変換を検討することとした。

6.2 ABD 骨格の合成

L-セリンから 10 工程, 収率 50%で誘導されるジェノフィル 47 とシロキシジエン 48 の Diels-Alder 反応により 49 を得た²¹⁾(スキーム 10)。Luche 還元により得られるアリルアルコールを強酸条件下に付すと, 脱アセトナイド化とともにスルホンアミドの分子内 S_N' 閉環反応が一挙に進行し, 必要なすべての不斉中心が揃った 50 が高選択的, かつ高収率にて得られた。50 の立体構造は X 線結晶解析により確認した(図 7)。保護基の変換によ

Fig. 6 Stereochemistry of Manzamine A (2) and Nakadomarin A (1).

Scheme 9

Reagents and conditions: (a) neat, 180 °C, 1 h, then TFA, CH₂Cl₂, rt, 52% (diastereomer 35%); (b) NaBH₄, CeCl₃·7 H₂O, CH₂Cl₂, MeOH, -78 °C, 98% (dr = 2 : 1); (c) 18 N H₂SO₄, benzene, rt, 1 h, 80%; (d) TBDPSCl, cat. DMAP, *i*-Pr₂NEt; 98% (e) Na/anthracene, DME, -65 °C, 85%; (f) O₃, CH₂Cl₂, -78 °C, then Me₂S, rt, (g) *N*-methylanilinium trifluoroacetate, THF, reflux, 75% (2 steps).

Scheme 10

Fig. 7 X-Ray analysis of 50.

り 51 とした後、オゾン分解に次ぐ分子内アルドール反応²³⁾にて B 環を縮環し、ABD 環を構築し 52 が高収率にて得られた。

6.3 四環性中心骨格の構築

得られた 52 を Wittig 反応に付し 53 を単一の幾何異性体として得た(スキーム 11)。続く一重項酸素酸化は定量的に進行し、2 種のエンドパーオキシド 54 がジアステレオ混合物(1.2 : 1)として得られた。得られた 54 を *t*-BuOK で処理した後、6 N HCl を作用させると脱シ

リル化とともにフラン環が形成された。この変換では、塩基性条件下酸素-酸素結合のイオニックな開裂を経て γ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトンが生成し、酸性条件下フラン環を生成したものと考えられる²⁴⁾。実際、反応条件によっては(*p*-TsOH·H₂O, rt) 55 が単離された。本変換において、フラン環上には予め F 環構築に必要な側鎖の導入が必要であった。当初、RCM により F 環構築する計画に基づき、ブチル側鎖の導入を予定していた。しかしながら、モデル基質を用いた検討において、フラン環形成に用いる強酸により末端オレフィンの内部オレフィンへの異性化が観測された。そこで、異性化を回避するため、シリルブチニル基をフラン環側鎖として導入した。続く E 環の構築は、(+)-1 の合成と同様に RCM を用いることとし、RCM 前駆体(58)を合成した。すなわち、得られた 56 の一級アルコールを Dess-Martin 酸化にてアルデヒドとし、メチレン化を検討した。Wittig

Reagents and conditions: (a) $\text{IPh}_3\text{P}(\text{CH}_2)_3\text{C}\equiv\text{CTMS}$, NaH, THF, -78 °C to rt, 76%; (b) O₂, $h\nu$, Rose Bengal, CH₂Cl₂/MeOH, 0 °C, quant. (54a : 54b = 1.2 : 1); (c) *t*-BuOK, THF, -30 °C, then 6 N HCl, rt, 88% (from 54a), *t*-BuOK, THF, -78 °C, then 6 N HCl, rt, 69% (from 54b); (d) Dess-Martin Periodinane, 90%; (e) TMSCH₂MgCl, Et₂O, rt, 83% (dr = 2 : 1); (f) BF₃·Et₂O, CH₂Cl₂, rt; (g) K₂CO₃, MeOH, 81% (2 steps); (h) Na/naphthalene, DME, -65 °C; (i) 5-hexenoyl chloride, Et₃N, CH₂Cl₂, 92% (2 steps).

Scheme 11

反応や Tebbe 試薬等を検討したがほとんど目的物は得られず、唯一、Peterson 反応のみが目的物を高収率で与えた。このメチレン化反応は、本合成経路において困難を極めたステップの1つであり、単純に見える変換でありながら、近傍の立体的、電子的環境により反応性が大きく左右されることを痛感させられた。続いて末端アルキンの TMS 基を脱保護して 57 とし、ベンゼンスルホニル基の脱保護を経てアシル化し RCM 前駆体 58 を得た。

6.4 五環性中心骨格の構築

RCM による E 環の構築の際に問題が生じた。58 はジェン構造に加え末端三重結合を有しているが(スキーム 12), Grubbs 触媒は末端三重結合に対して反応性が高いことが知られていたため²⁵⁾, 58 に直接 RCM を行うことは困難であると予想された。実際, 58 に対し, 30 mol% の第二世代 Grubbs 触媒(35)を用い 8 員環構築を試みたが, E 環は全く形成されず, 側鎖部のエンインメタセシス成績を確認したのみであった。そこで末端アルキンの保護をモデル化合物にて種々検討したところ, コバルト錯体が最も優れていることを見出した^{5c)}。本法を 58 に適用し, 目的の 8 員環中間体 59 を 60% の収率で構築することに成功した。

最後に 15 員環の F 環を構築した。はじめに磯部らの方法²⁶⁾を用い, コバルト錯体を還元的に脱保護し末端オレフィンに変換した。さらに A 環ラクタムをアルキル化し, RCM 前駆体 60 を得た。

Reagents and conditions; (a) $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, CH_2Cl_2 , 91%; (b) Grubbs catalyst (35, 30 mol%), CH_2Cl_2 , 1.0 mM, reflux; 1.5 h, 60%; (c) $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, benzene, 65 °C, 87%; (d) 6-iodo-1-hexene, $\text{KN}(\text{TMS})_2$, THF, -78 °C to rt, 80%.

Scheme 12

6.5 (–)-ナカドマリリン A(1)の不斉全合成

第一世代 Grubbs 触媒 38 を用い RCM にて F 環を構築した(スキーム 13)。しかし残念ながら, (+)-1 の合成と同様非天然型である 24E 体を主成分とする混合物 61

が得られ(24Z : 24E = 1 : 2), かつ幾何異性体の分離は困難であった。異性体混合物のままビスラクタムを還元したところ, (–)-1 の生成を確認することができたが, この段階においても 24 位の幾何異性体を分離できなかった。そこで 24 位幾何異性体の分離が可能な, 先の (+)-1 の合成で用いた中間体 65 に変換することとした(スキーム 14)。

まず, 57 の A 環ラクタムを還元するために Boc イミドに変換した。DIBAL 還元にてヘミアミナルとし, イミニウムカチオン中間体を経て還元すると, 立体障害の大きなネオペンチル位カルボニル基であるにも関わらず効率よく還元された²⁷⁾。得られた 62 の Bs 基を脱保護, アシル化に付し 63 とし, 三重結合をコバルト錯体で保護した後, 先と同様に RCM 反応により 64 を得た。続いてコバルト錯体, Boc 基を脱保護した後, アシル化し(–)-37 を合成した。得られた(–)-37 を先と同様に RCM 反応に付した後, カラムクロマトグラフィー精製にて目的の(24Z)-65 を単離した。(24Z)-65 を Red-Al®還元し, 天然型(–)-ナカドマリリン A(1) [$[\alpha]_D^{23} -73.0^\circ$ (c 0.08, MeOH)] の不斉全合成に成功した^{5d)}。

Reagents and Conditions; (a) Grubbs Catalyst (38, 15 mol%), CH_2Cl_2 , 1 mM, reflux, 24 h, 45% (24Z : 24E = 1 : 2); (b) Red-Al®, toluene, reflux, 47% [a mixture of (24Z)- and (24E)-(-)-1].

Scheme 13

Reagents and conditions; (a) $(\text{Boc})_2\text{O}$, cat. DMAP, CH_2Cl_2 , 93%; (b) DIBAL, toluene, -78°C , (c) Et_3SiH , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , 87% (2 steps); (d) Na/napthalene, DME, -65°C ; (e) 5-hexenoyl chloride, Et_3N , CH_2Cl_2 , 92% (2 steps); (f) $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, CH_2Cl_2 , 91%; (g) Grubbs catalyst (35, 25 mol%), CH_2Cl_2 , 1.0 mM, reflux; 1.5 h, 83%; (h) $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, benzene, 65°C , 75%; (i) TFA, CH_2Cl_2 , 93%; (j) 5-hexenoyl chloride, Et_3N , CH_2Cl_2 , 92% (2 steps); (k) Grubbs Catalyst (38, 20 mol%), CH_2Cl_2 , 0.5 mM, reflux, 24 h, 26% (24Z), 46% (24E); (l) Red- $\text{Al}^\oplus$, toluene, reflux, 92%.

Scheme 14

7. F 環の幾何異性の選択性向上のための検討²⁸⁾

以上のように天然型および非天然型光学活性ナカドマリン A の不斉全合成に成功したが、F 環の構築に問題を残していた。RCM の *E*, *Z* の選択性 (24 位 *Z/E* = 41 : 59) が低く収率も 26% に過ぎなかった。また、20, 29-ジオキソナカドマリン A (65) 自体の極性が高いため、ルテニウム触媒残渣との分離が煩雑となり、収率低下の原因の 1 つであると考えられた。そこで山口法²⁹⁾を用いる分子内マクロラクタム化を検討した (スキーム 15)。

まず、スキーム 7 に示したように 34 から合成される五環性中間体 66 の環上窒素原子の保護基を変換後、側鎖エステルをアルデヒドとし 69 を合成した。Wittig 反応にて C 5-ユニットを増炭し、カルボン酸 70 を得た (*Z/E* = 85 : 15)。70 をペンタフルオロフェニルエステルに変換後、TFA で脱 Boc 化し、山口法に付したところ、二量体を 6% 副生するものの、目的のラクタム化が進行し、65 が収率 44% (2 steps, *Z/E* 比 : 75 : 25) にて得られた。*Z/E* 比がカルボン酸 70 の 85 : 15 から 75 : 25 に僅かに低下したことから歪みの少ない *E* 体の方が環化し易いと推測された。このマクロラクタム化は、RCM 法より生成物の分離精製が容易であった。天然物合成に繁用される RCM であるが、大環状化合物の合成においては必ずしも万能ではなく、種々の合成法を用いることができる柔軟な合成計画が、やはり常に必要であることを示す一例である。

Reagents and conditions; (a) Na/anthracene, DME, -65°C , 78%; (b) $(\text{Boc})_2\text{O}$, Et_3N , cat. DMAP, 56%; (c) 2 N NaOH, MeOH, 80%; (d) Dess-Martin Periodinane, H_2O , CH_2Cl_2 , 74%; (e) $\text{KN}(\text{TMS})_2$, $\text{BrPPh}_3\text{P}(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{H}$, THF, toluene, (24Z : 24E) = 85 : 15, 33%; (f) $\text{C}_6\text{F}_5\text{OH}$, WSC·HCl, AcOEt, 95%; (g) TFA, CH_2Cl_2 ; (h) DMAP, THF, 75°C , 0.5 mM, 33% (24Z), 11% (24E), 6% (dimer) (2 steps).

Scheme 15

おわりに

以上、筆者らの行ったナカドマリン A の 2 つの全合成を紹介した。本全合成の最大の特徴は、連続する不斉中

心の構築を踏まえた多環性骨格の構築にある。(±)-1 および(+)-1の全合成経路ではフラン-イミニウムカチオン閉環反応を、(-)-1の全合成経路では環縮小と融合したフラン環構築を鍵反応とした。今後は、両鏡像体の合成によりキラル HPLC 条件が見出されたため、天然由来のナカドマリン A の正確な光学純度の確認、生物活性評価が期待される。また、本合成により得られた知見を他のマンザミンアルカロイドの全合成に応用していく予定である。

謝 辞 天然由来のナカドマリン A と合成品の NMR 測定、ならびに有益なご助言をいただいた北海道大学薬学研究科、小林淳一教授と津田正史助教授に深く感謝いたします。さらに、各合成中間体の X 線結晶構造解析を行っていただきました千葉大学 分析センター山口健太郎博士(現徳島文理大学香川校)に感謝いたします。本研究の一部は文部科学省科学研究費、上原記念生命科学財団平成 14 年度助成金、ならびに平成 15 年度内藤記念科学奨励金を受けて行われたものであり、ここに記して感謝の意を表します。

(2004 年 8 月 10 日受理)

文 献

- (a) J. Kobayashi, D. Watanabe, N. Kawasaki, M. Tsuda, *J. Org. Chem.*, **62**, 9236 (1997); (b) M. Tsuda, D. Watanabe, J. Kobayashi, *40th Symposium on the Chemistry of Natural Products*, Fukuoka, Japan, October 7-9, symposium paper, 1998, p 467; (c) J. Kobayashi, M. Tsuda, M. Ishibashi, *Pure Appl. Chem.*, **71**, 1123 (1999)
- (a) J. -F. Hu, M. T. Hamann, R. Hill, M. Kelly, "The Manzanamine Alkaloids. In *The Alkaloids*." Vol.60, ed. by G. A. Cordell, Academic Press, USA, 2003, p 207; (b) E. Magnier, Y. Langlois, *Tetrahedron*, **54**, 6201 (1998)
- (a) A. Fürstner, O. Guth, A. Rumbo, G. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 11108 (1999); (b) A. Fürstner, O. Guth, G. Duffels, G. Seidel, M. Liebl, B. Gabor, R. Mynott, *Chem. Eur. J.*, **7**, 4811 (2001); (c) P. Magnus, M. R. Fielding, C. Wells, V. Lynch, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 947 (2002); (d) E. Leclerc, M. A. Tius, *Org. Lett.*, **5**, 1171 (2003); (e) K. A. Ahrendt, P. M. Williams, *Org. Lett.*, **6**, 4539 (2004)
- (a) H. Uchida, A. Nishida, M. Nakagawa, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 113 (1999); (b) M. Nakagawa, Y. Torisawa, H. Uchida, A. Nishida, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, **57**, 1004 (1999)
- (a) T. Nagata, A. Nishida, M. Nakagawa, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 8345 (2001); (b) T. Nagata, M. Nakagawa, A. Nishida, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 7484 (2003); (c) K. Ono, T. Nagata, A. Nishida, *Synlett*, **2003**, 1207; (d) K. Ono, M. Nakagawa, A. Nishida, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 2020 (2004)
- (a) J. E. Baldwin, R. C. Whitehead, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2059 (1992); (b) M. Tsuda, K. Inaba, N. Kawazaki, K. Honma, J. Kobayashi, *Tetrahedron*, **52**, 2319 (1996); (c) 小林淳一, 津田正史, 有合化, **55**, 1114 (1997)
- (a) J. D. Winkler, J. M. Axten, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 6425 (1998)
- RCM に関する総説: (a) "Handbook of Olefin Metathesis" ed. by R. H. Grubbs, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2003; (b) S. K. Armstrong, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 371; (c) R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron*, **54**, 4413 (1998); (d) R. R. Schrock, *ibid.*, **55**, 8141 (1999); (e) M. E. Maier, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **39**, 2073 (2000); (f) A. Fürstner, *ibid.*, **39**, 3012 (2000); (g) T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.*, **34**, 18 (2001); (h) I. Nakamura, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.*, **104**, 2127 (2004); (i) A. Deiters, S. F. Martin, *ibid.*, **104**, 2199 (2004)
- J. Chiarello, M. M. Joullie, *Tetrahedron*, **44**, 41 (1988)
- T. Satoh, K. Nanba, S. Suzuki, *Chem. Pharm. Bull.*, **19**, 817 (1971)
- (a) T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura, *J. Org. Chem.*, **60**, 7508 (1995); (b) M. Murata, S. Watanabe, S. Masuda, *ibid.*, **62**, 6458 (1997)
- J. Lazar, G. Bernath, *J. Heterocyclic Chem.*, **27**, 1885 (1990)
- 分子内マイケル反応に関する総説: (a) T. Wakabayashi, M. Saito, *Tetrahedron Lett.*, **18**, 93 (1977); (b) R. D. Little, M. R. Masjedizadeh, O. Wallquist, J. I. McLoughlin, "Organic Reactions" Vol. 33, ed. by L. A. Paquette, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1995, p 353
- (a) T. Ohta, S. Shiokawa, E. Iwashita, S. Nozoe, *Heterocycles*, **34**, 895 (1992); (b) H. Dhimane, C. Vanucci, G. Lhommet, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 1415 (1997); (c) M. David, H. Dhimane, C. Vanucci-Bacqué, G. Lhommet, *Synlett*, **1998**, 207
- (a) N. Miyaura, T. Ishiyama, H. Sasaki, M. Ishikawa, M. Satoh, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 314 (1989); (b) D. J. Wustrow, L. D. Wise, *Synthesis*, **1991**, 993; (c) A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.*, **66**, 213 (1994); (d) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.*, **95**, 2457 (1995); (e) P. R. Eastwood, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 3705 (2000); (f) E. C. Gravett, P. J. Hilton, K. Jones, F. Romero, *ibid.*, **42**, 9081 (2001)
- K. M. J. Brands, L. M. DiMichele, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 1677 (1998)
- (a) S. Louwrier, A. Tuyman, H. Hiemstra, *Tetrahedron*, **52**, 2603 (1996); (b) J. Ahman, P. Somfai, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 1079
- M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.*, **1**, 953 (1999)
- D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, "Purification of Laboratory Chemicals", 3rd, Pergamon Press, Oxford, U.K., 1988, p 121
- 最近, マンザミン類縁体(12,34-オキサマンザミン A, および F)のエナンチオマーが単離されている; M. Yousaf, K. A. El Sayed, K. V. Rao, C. W. Lim, J.-F. Hu, M. Kelly, S. G. Franzblau, F. Zhang, O. Peraud, R. T. Hill, M. T. Hamann, *Tetrahedron*, **58**, 7397 (2002); また, マンザミン A の生合成中間体と考えられるケラマフィジン B は両鏡像体の混合物として天然から単離されている。M. Tsuda, J. Kobayashi, *Heterocycles*, **46**, 765 (1997)
- (a) M. Nakagawa, H. Uchida, K. Ono, Y. Kimura, M. Yamabe, T. Watanabe, R. Tsuji, M. Akiba, Y. Terada, D. Nagaki, S. Ban, N. Miyashita, T. Kano, C. Theeraladanon, K. Hatakeyama, M. Arisawa, A. Nishida, *Heterocycles*, **59**, 721 (2003); see also ref 4)
- H. Uchida, A. Nishida, M. Nakagawa, 未発表データ。
- J.-L. Gras, *Tetrahedron Lett.*, **19**, 2111 (1978)
- K. Kondo, M. Mstumoto, *Tetrahedron Lett.*, **17**, 4363 (1976)
- カルベン錯体を用いたエンインメタセシスに関する総説: (a) C. S. Poulsen, R. Madsen, *Synthesis*, **2003**, 1; (b) M. Mori, *Top. Organomet. Chem.*, **1**, 133 (1988); (c) 森美和子, 有合化, **56**, 115 (1998)
- S. Hosokawa, M. Isobe, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 2609 (1998)
- (a) T. Hosaka, Y. Torisawa, M. Nakagawa, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 3535 (1997); (b) C. Pedregal, J. Ezquerra, A. Escibano, M. C. Carreño, J. L. G. Ruano, *ibid.*, **35**, 2053 (1994)
- T. Nagata, A. Nishida, M. Nakagawa, 未発表データ。
- (a) J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, Y. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **52**, 1989 (1979); (b) I. Shiina, M. Kubota, R. Ibuka, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 7535 (2002)

PROFILE

中川昌子 神奈川大学理学部化学科教授 薬学博士
〔経歴〕1960年北海道大学大学院薬学研究科修士課程修了、1960-63年米国メリーランド州立大学、1964年北海道大学より博士号取得。1965年科学技術庁放射線医学総合研究所研究員、1968年千葉大学薬学部講師、1969年同助教授を経て1994年同教授、2001年同停年退職し現職。2002年日本薬学会賞受賞。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕e-mail: [REDACTED]

長田敏明 武田薬品工業株式会社 製薬研究所 主任研究員
〔経歴〕1991年明治薬科大学薬学部卒業、1993年千葉大学大学院薬学研究科博士前期課程修了、同年武田薬品工業株式会社入社、2003年千葉大学大学院薬学研究科博士後期課程修了、博士(薬学)。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕e-mail: [REDACTED]

小野宏司 千葉大学大学院医学薬学府創薬生命科学専攻 後期3年博士課程
〔経歴〕2000年東京理科大学薬学部製薬学科卒業、2002年千葉大学大学院薬学研究科博士前期課程修了、同後期3年博士課程に進学。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕e-mail: [REDACTED]

西田篤司 千葉大学大学院薬学研究科教授 薬学博士
〔経歴〕1978年北海道大学大学院薬学研究科修士課程修了、1978-85年帝京大学薬学部助手、1985年北海道大学より博士号取得、1985-86年米国MIT博士研究員、1986-90年北海道大学薬学部助手、1990-96年北海道薬科大学助教授、1996年千葉大学薬学部助教授、2001年より現職。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕e-mail: [REDACTED]

次号予定

巻頭言

創薬と錬金術.....森本 繁夫
総説および総合論文

芳香族ボロン酸誘導体を用いるビアリール化合物合成に関する最近の進歩.....鈴木 章
糖-インターカレーター複合型人工DNA光切断分子の分子デザインと機能発現制御.....戸嶋 一敦
カチオン- π 相互作用による立体配座制御と立体選択的反応.....山田 真二
ロジウム錯体触媒による4-アルキナールの分子内ヒドロアシル化反応.....田中 健
低分子ゲル化剤による機能設計とその複合材料の創製.....新海 征治ら
アゾベンゼンを骨格とするシクロファンの合成と異性化反応および機能.....玉置 信之

十字路

化学生物学(ケミカルバイオロジー).....戸嶋 一敦
カチオン- π 相互作用.....山田 真二
パラレル速度論的光学分割.....田中 健
有機無機複合体.....杉安 和憲

報告

創立60周年記念ポスト事業『有機合成化学と精密化学工業の将来』
第7回有機合成化学協会東北・北海道支部 北海道地区
新しい合成ほか