

天然物の全合成に向けた不斉反応の検討

生命分子化学講座 木質生命化学分野
大本笑子

第一部 6-Tuliposide B の合成に向けた不斉 Baylis-Hillman 反応の検討

チューリップの薬に特異的に含まれる 6-tuliposide B は、種々の細菌類に対し抗菌活性を示すことが報告¹⁾されており、当研究室では本化合物の全合成を達成している²⁾。本研究は、構造活性相関研究に向けた効率的なアナログ調製のため、天然型の 6-tuliposide B を選択的に合成することを目的としている。側鎖の構築に不斉 Baylis-Hillman(BH)反応を用いることとし、不斉 BH 反応 2 種³⁾⁴⁾について、基質であるアルデヒドの保護基を変えて条件を検討した。その結果、収率 40%, >99% で目的物が得られた「PMB 保護のアルデヒドを用いた sultam 法」を 6-tuliposide B の合成に向けた不斉 BH 反応の最適条件であると結論づけた。

第二部 Tautomycetin の C6-C10 セグメントの構築に向けた不斉メチル基導入条件の検討

【緒言】放線菌の一種である *Streptomyces griseochromogenes* から単離された tautomycetin (Fig.1) は protein phosphatase 1 への特異的な阻害活性を示す⁵⁾ため、PP2A 阻害剤である okadaic acid と同様に、細胞内シグナル伝達機構解明への寄与が期待される。

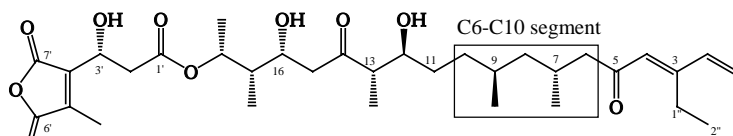


Figure 1. tautomycetin.

そこで本化合物の全合成を目指すこととした。本研究では C6-C10 セグメント構築のための不斉メチル基の導入条件を検討した。

【実験】Glutaric acid の両端に不斉補助基である (*R*)-4-benzyl-2-oxazolidinone をカップリングさせ、目的物を収率 89 % で合成した。次に CH₃I を用いて α 位へのメチル基の導入⁶⁾を試みたが、メチル化体は得られなかった。次に、methyl (*S*)-(-)-3-hydroxyisobutyrate から (*R*)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-methylpropyl trifluoromethanesulfonate (**1**) を合成し、Evans の不斉アルキル化⁷⁾による 7 位メチル基の導入条件を検討したが、目的物は得られなかった。

【結果と考察】C6-C10 セグメントの対称性を利用して 7,9 位のビメチル化を試みたが、目的物は得られなかった。不斉補助基との立体障害により、エノラートイオンが生成しないため、もしくはエノラートイオンは生成するが CH₃I が求核攻撃できないため、反応が進行しなかったと考えられる。一方で、2-methylbut-3-enyl trifluoromethanesulfonate を用いた Evans の不斉メチル化では、収率 74% でメチル化体を得られたという報告がある⁸⁾。今回用いた **1** では反応点の近くの嵩高い TBS 基が求核攻撃を妨げていると考えられる。よって、保護基の再検討により、この手法を用いた C6-C10 セグメントの構築は可能であると考えられる。

1) *J. Japan Soc. Hort. Sci.*, **74**, 469-475, 2005., 2) *Tetrahedron: Asymmetry*, **19**, 1444-1449, 2008., 3) *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 10129-10220, 1999., 4) *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 4317-4318, 1997., 5) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **287**, 328-331, 2001., 6) *Tetrahedron*, **49**, 4147-4158, 1993., 7) *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 1737-1739, 1982., 8) *Org. Biomol. Chem.*, **2**, 127-132, 2004.