

79

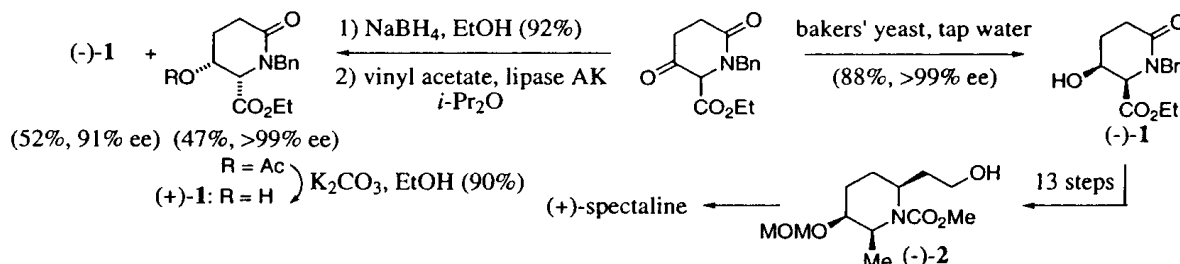
新規ピペリドン型キラルビルディングブロックの創製と
その天然物合成への応用

(富山医薬大薬) 豊岡 尚樹, ○奥村 麻衣子, 四位 靖仁, 吉田 泰子,
百瀬 雄章, 高畑 廣紀, 根本 英雄

ある一群の天然物を合成する場合において, 適切なキラルビルディングブロックを合成することができれば極めて効率のよい合成ルートを提供することになる. 今回我々は数種の3-ピペリジノール骨格を持つアルカロイドの合成を念頭に置き, 新規ピペリドン型キラルビルディングブロック (1) を考えその両対掌体の効率的な合成法を確立し, 1) 生物活性アルカロイド合成への応用を検討した結果, 2, 6位置換3-ピペリジノールアルカロイドのキラルなダイバージェント合成および抗腫瘍活性海洋産アルカロイド clavicipitine A, B, pictamine, lepadin B の初のキラル合成を達成し, これらアルカロイド類の絶対配置を確定したので, その詳細について以下に述べる.

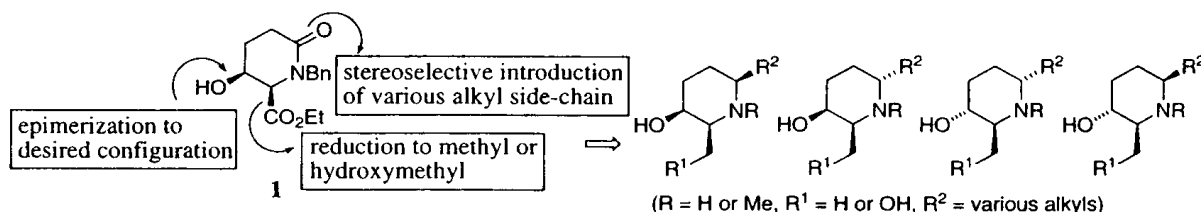
1. 新規ピペリドン型キラルビルディングブロック (1) の両対掌体の合成

文献既知²⁾のβ-ケトエステルをパン酵母還元¹⁾に付すと, 高エナンチオ選択的に望む(-)-1を得た. 一方, β-ケトエステルのNaBH₄還元によって得られる(±)-1のリパーゼ触媒光学分割を行った後, 加水分解によって(+)-1を光学的に純粋な化合物として得ることができた. 尚, 得られた(-)-1の絶対配置は, すでに我々が行った(+)-spectaline合成の中間体(-)-2³⁾へ変換することによって2R, 3Sと決定した.

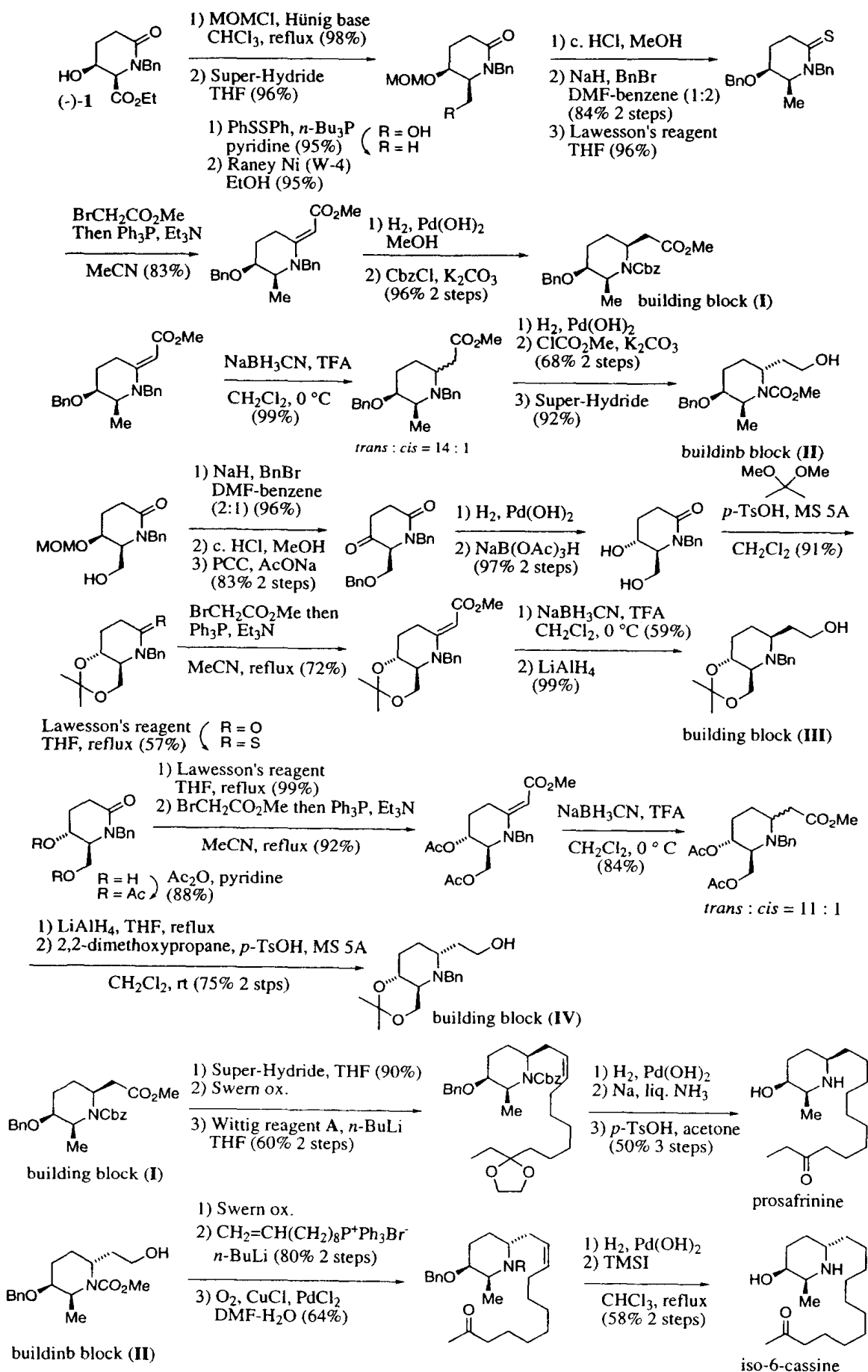


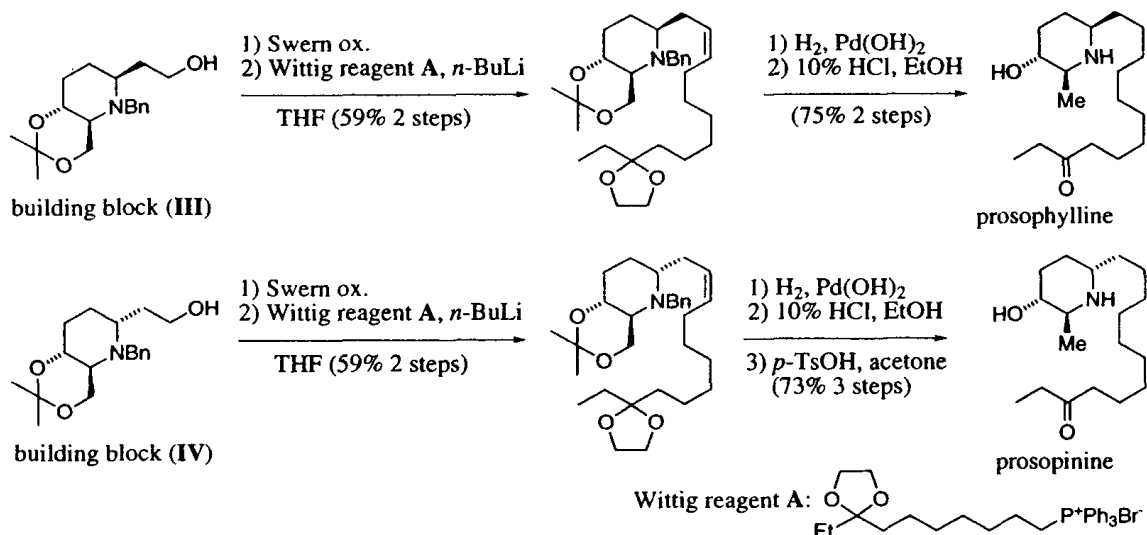
2. 2, 6位置換3-ピペリジノールアルカロイドのキラルなダイバージェント合成

当該アルカロイド群が数種の植物から単離されており, 興味ある生物活性を示す事が知られている. さらに, これら天然アルカロイドは可能な4種の立体異性体がすべて天然物中に見いだされている. 我々はピペリドン (1) を共通のキラルビルディングブロックとしてこれらアルカロイドのダイバージェント合成を立案した.



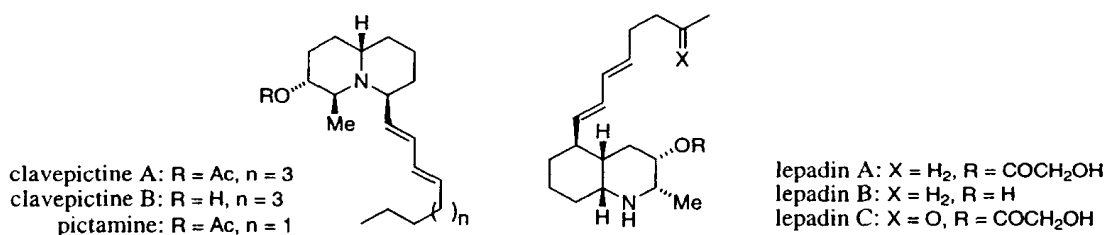
すなわち, (-)-1 から以下に示す経路によって対応するビルディングブロック I-IV を合成後, それぞれに対応する (+)-prosafrinine, (-)-iso-6-cassine, (-)-prosophylline, (-)-prosopinine のキラル合成を達成し, 本キラルビルディングブロックの有用性を明らかにすることができた.⁴⁾



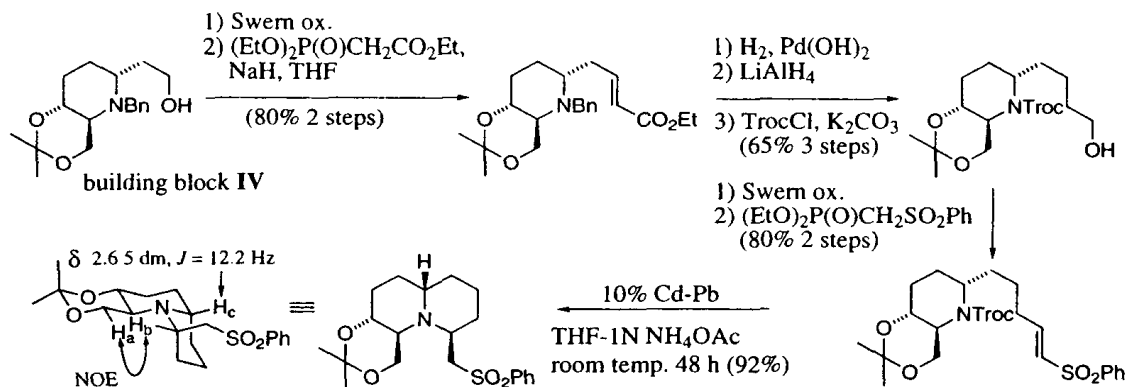


3. 抗腫瘍活性海洋産アルカロイドのキラル合成

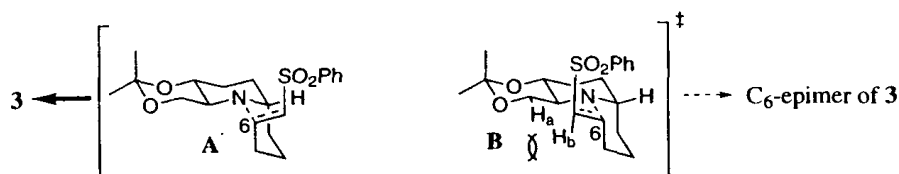
近年、海洋生物であるホヤから 3-ピペリジノール骨格を有するアルカロイドが単離され、抗腫瘍活性を示すことが明らかにされた。⁴⁾



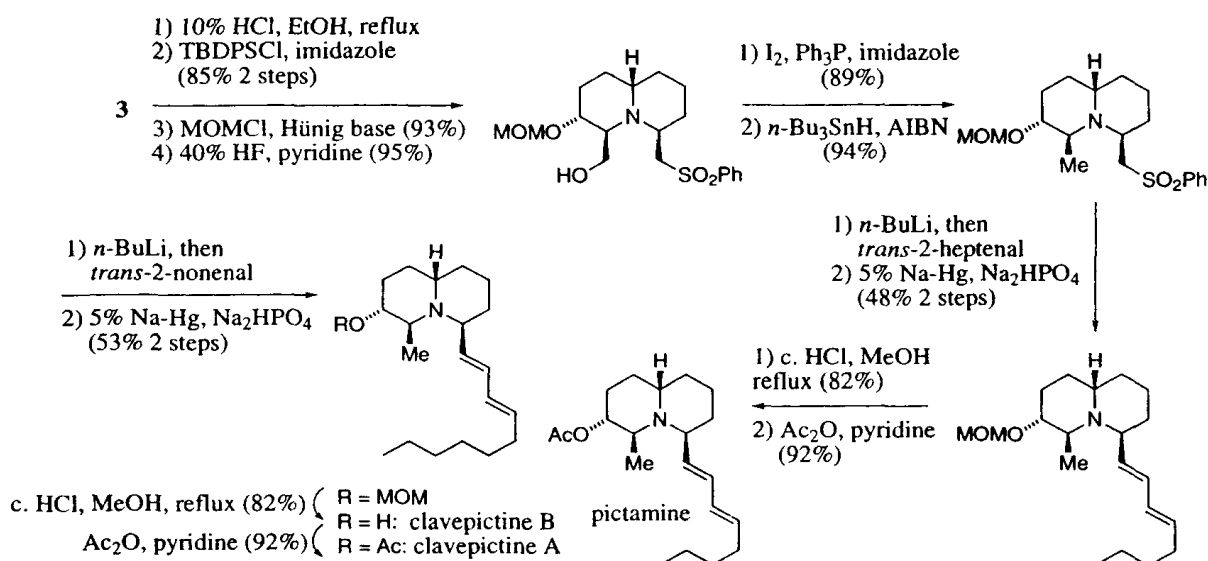
そこで、ピペリドン (-)-(1) のさらなる応用として、これらアルカロイド類のエナンチオ選択的合成を計画し、種々検討した結果、配座を固定した分子内マイケル型キノリチジン環化反応をキーステップとして clavipictine A, B および pictamine の初のエナンチオ選択的合成を達成し、⁵⁾ 同じくピペリドン (1) を出発原料として A^(1,3) strain に基づくエピメリ化を伴う分子内アルドール環化反応によるオクタヒドロキノリノン骨格の構築をキーステップとして lepadin B の初のエナンチオ選択的合成を達成した。⁶⁾ すなわち、(-)-1 から先に合成したビルディングブロック IV を α, β -不飽和スルホンへと変換後、中性条件下脱 Troc 保護に付すと脱保護と分子内マイケル型環化が一挙に進行し、単一のキノリチジン 3 を高収率で得た。得られたキノリチジンの立体化学は NOE および Hc の結合定数から望むシス体である事が確認され、さらに X 線結晶構造解析によってその構造を確定した。



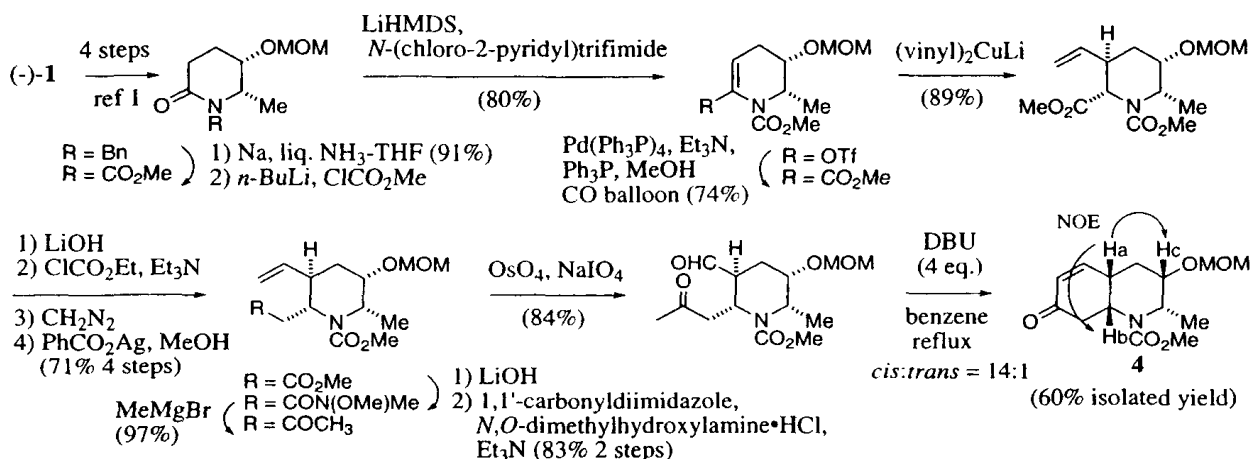
この分子内環化反応の選択性は以下のように考察した。すなわち、この環化においては2種の遷移状態が考えられるが **B** では Ha, Hb 間に大きな立体障害が生じ不利であり、本環化反応は遷移状態 **A** を経由して進行した結果望むシス体のみを与えたと考えられる。



このようにして得られた **3** から以下に示す経路によって clavепictine A, B, pictamine の初のキラル合成を達成し、これらアルカロイド類の絶対配置を確定することができた。

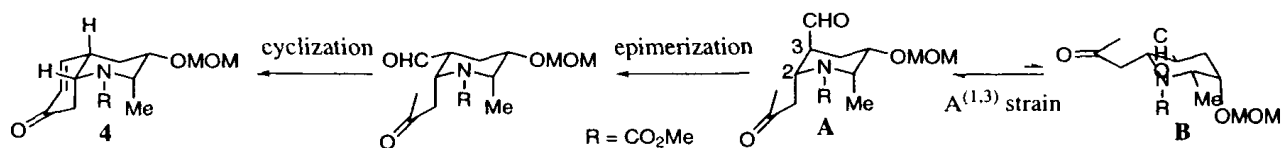


一方、(-)-**1** からケトアルデヒドを合成後 DBU を塩基として用いる分子内アルドール環化を行ったところ、環化体を約 14 : 1 の比率で得た。得られた主成績体は NOE から望む 4a,8a-シスオクタヒドロキノリノン **4** であることが判明し、上記アルドール環化が3位エピメリ化を伴って進行している事が明らかとなった。

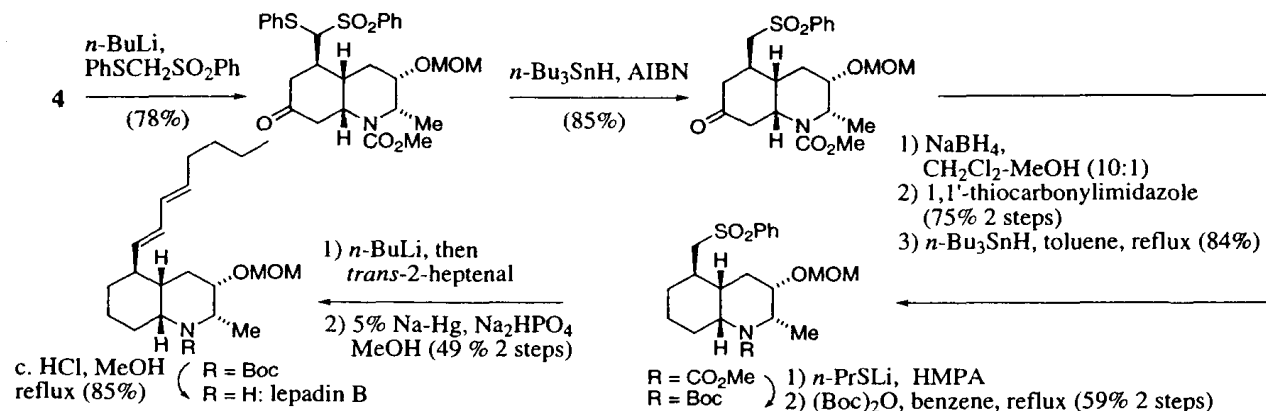


このエピメリ化については以下のように考察した。すなわち、**4** のコンフォメーションとして **A** および **B** が考えられるが、**B** では窒素上メトキシカルボニル基と α, α' 位側鎖との間に $A^{(1,3)}$ strain が生じ不利である。しかしながら、**A** においては環化すべく2, 3位側

鎖がトランスジアキシャルであり環化不可能であり、塩基によってまず3位がエピメリ化後環化が進行した結果、望むシス体 (4) を優先的に与えたものと考えられる。



最後に、得られた 4 から lepadin B のキラル合成を以下に示すルートで行い、その全合成を達成すると共に、天然型 lepadin B の絶対配置を確定することができた。



以上のように我々は、新規ピペリドン型キラルビルディングブロックの両対掌体の効率的な合成法を確立し、その天然物合成への応用として、3-ピペリジノール型アルカロイド類のダイバージェント合成法を確立した。また、抗腫瘍活性海洋産アルカロイド clavipictine A, B, pictamine, lepadin B の初のキラル合成を達成すると共にこれらアルカロイドの絶対配置を確定した。

謝辞：天然 clavipictine A, B の ¹H-, ¹³C-NMR スペクトルをお送り頂いた NCI John H. Cardellina 博士、天然 pictamine の ¹H-, ¹³C-NMR スペクトルをお送り頂いたカリフォルニア大学サンディエゴ校 D. John Faulkner 教授、天然 lepadin B の ¹H-, ¹³C-NMR スペクトルをお送り頂いたブリティッシュコロンビア大学 Raymond J. Andersen 教授に感謝します。

参考文献

- 1) Toyooka, N.; Yoshida, Y.; Momose, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3715-3718.
- 2) Bonjoch, J.; Serret, I.; Bosch, J. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2505-2511.
- 3) Momose, T.; Toyooka, N. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5785-5786; Momose, T.; Toyooka, N.; Jin, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 2005-2013.
- 4) Toyooka, N.; Yoshida, Y.; Yotsui, Y.; Momose, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4914-4919.
- 5) Raub, M. F.; Cardellina, J. H., II; Choudhary, M. I.; Ni, C.-Z.; Clardy, J.; Alley, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3178-3180; Kong, F.; Faulkner, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3667-3668; Steffan, B. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8729-8732; Kubanek, J.; Williams, D. E.; de Silva, E. D.; Allen, T.; Andersen, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6189-6192.
- 6) Toyooka, N.; Yotsui, Y.; Yoshida, Y.; Momose, T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4882-4883; Toyooka, N.; Yotsui, Y.; Yoshida, Y.; Momose, T.; Nemoto, H. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, in press.
- 7) Toyooka, N.; Okumura, M.; Takahata, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2182-2183; Toyooka, N.; Okumura, M.; Takahata, H.; Nemoto, H. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, in press

Synthesis and Its Application to Natural Products Synthesis of New Piperidone Type of Chiral Building Block

Naoki Toyooka, Maiko Okumura, Yasuhito Yotsui, Yasuko Yoshida, Takefumi Momose, Hiroki Takahata, and Hideo Nemoto

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toyama Medical and Pharmaceutical University)

We have achieved the synthesis of both enantiomers of the new piperidone type of chiral building block (**1**) by using bakers' yeast reduction of corresponding β -keto ester or lipase-mediated kinetic resolution of (\pm)-**1** in optically pure state. Its application to the natural products synthesis also has been demonstrated. Thus, the new and flexible route to the diastereodivergent synthesis of the α, α' -disubstituted 3-piperidinol alkaloids was established, and the chiral synthesis of (+)-prosafrinine, (-)-iso-6-cassine, (-)-prosophylline, and (-)-prosopinine has been achieved.

As another application to the synthesis of the natural products, we accomplished the first enantioselective total synthesis of the marine alkaloids clavepictine A, B, pictamine, and lepadin B, using an intramolecular Michael type of ring closure reaction to give the 4,6-*cis*-substituted quinolizidine ring system (**3**) or an intramolecular aldol type of cyclization to give the 4a,8a-*cis*-octahydroquinolinone ring core (**4**) as the key step, respectively, and the absolute stereochemistry of these marine alkaloids was determined by the present chiral syntheses.