

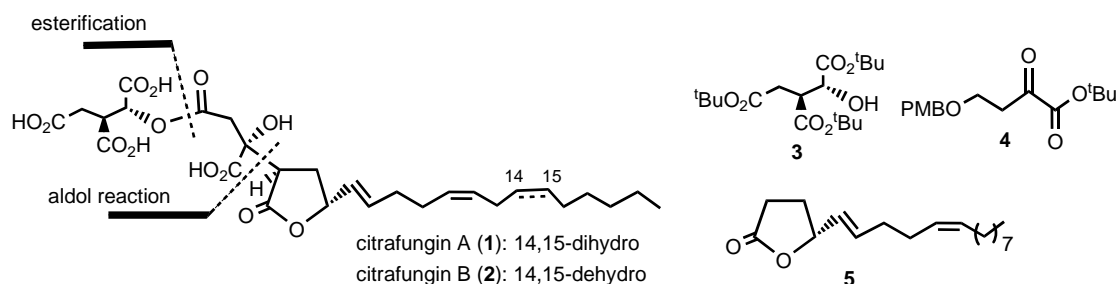
A Study on the Synthesis of Citrafungin A, a GGTase I Inhibitor of the Alkyl Citrate Family
GGTase I 阻害活性置換クエン酸天然物シトラフンジン A の合成に関する研究

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科生命薬科学専攻
Mumen Fathi Amin Amer ムーメン ファトヒ アミ - ン アーメル

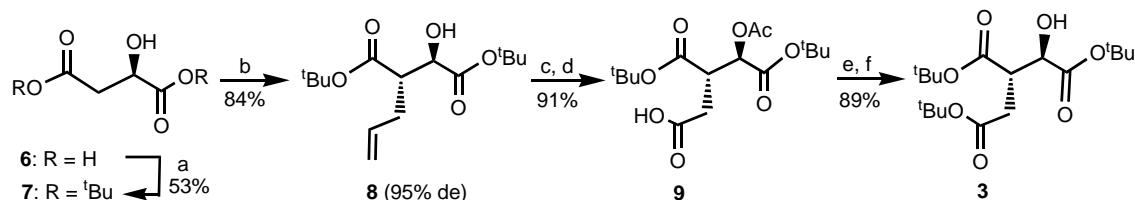
【目的】置換クエン酸天然有機化合物シトラフンジン A の全合成を通して、医薬リードとして重要な置換クエン酸ファルマコアの一般的高効率合成法を確立する。

【結果・考察】

合成計画: シトラフンジン A の合成にあたり、以下のように逆合成解析を行なった。即ち、左上部イソクエン酸単位は合成の最終段階で 3 をエステル化によって導入するものとし、本合成の鍵となるクエン酸部構築は ケトエステル 4 と光学活性な ラクトン 5 との立体選択的交差アルドールカップリングにより可能であると期待した。本合成計画は三成分からなるコンバージェントなものであり、量的供給、誘導体化に適している。

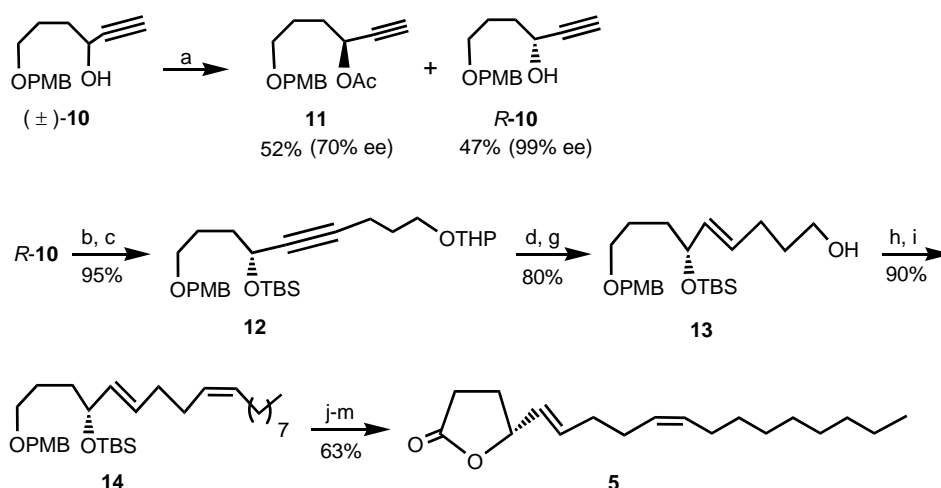


全合成: 左上部イソクエン酸部は以下の Scheme 1 に示すように合成した。即ち、リンゴ酸 6 の t-ブチルエステル 7 を LDA で処理した後、臭化アリルを作用させ、高立体選択的に 8 を得た。水酸基をアセチル基で保護した後、オレフィンの酸化的開裂、エステル化、脱アセチル化により 9 を経て 3 を得ることが出来た。



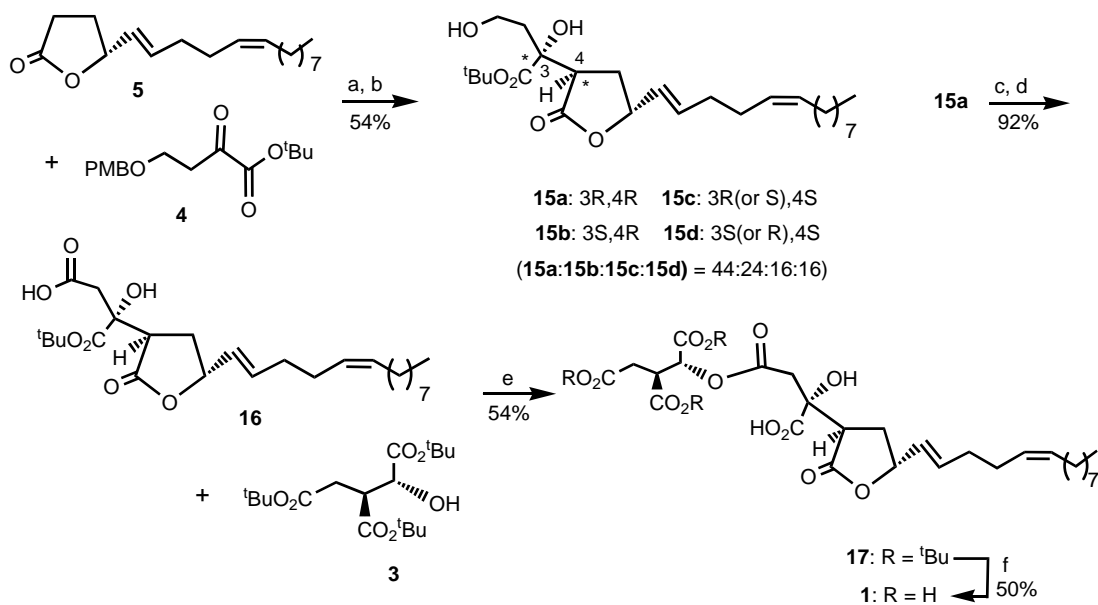
Scheme 1. Reagents and conditions: (a) ⁱPrNHC(O^tBu)=NⁱPr, CH₂Cl₂; (b) LDA, THF, -78°C, then allyl bromide; (c) Ac₂O, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂; (d) RuCl₃.nH₂O (cat.), NaIO₄, MeCN-CCl₄-H₂O (5:5:8); (e) ⁱPrNHC(O^tBu)=NⁱPr, CH₂Cl₂; (f) K₂CO₃, MeOH.

光学活性 ラクトン部の不斉中心は、プロパルギルアルコール **10** のリパーゼを触媒とするアセチル条件下での光学分割によって、高エナンチオ選択的構築することが出来た(Scheme 2)。水酸基をシリルエーテルで保護した後、アセチレン末端を *n*-ブチルリチウムを用いてリチオ体とし、アルキルハライドとカップリングさせて **12** とした。脱シリル化、立体選択的還元、再シリル化、脱 THP 化を経て **13** とし、一級水酸基を酸化後、Wittig 反応により炭素鎖の伸展を行ない、立体選択的に *E, Z*-ジエン **14** を得ることが出来た。このものから数段階の官能基変換を経て ラクトン **5** を得た。



Scheme 2: Reagents and conditions: (a) Novozyme 435, $\text{CH}_2=\text{CHOAc}$, $i\text{Pr}_2\text{O}$; (b) $t\text{BuMe}_2\text{SiCl}$, imid., DMF; (c) $n\text{BuLi}$, $\text{Br}(\text{CH}_2)_3\text{OTHP}$, THF-HMPA, -20°C to rt; (d) $n\text{BuNF}$, THF; (e) $\text{NaH}_2\text{Al}(\text{MeOCH}_2\text{CH}_2\text{O})_2$ (Red-Al[®]), THF, 50°C ; (f) $t\text{BuMe}_2\text{SiCl}$, imid., DMF; (g) PPTS, $i\text{PrOH}$, 60°C ; (h) $(\text{COCl})_2$, DMSO, CH_2Cl_2 , -78°C , then Et_3N , 0°C ; (i) $[\text{Me}(\text{CH}_2)_8\text{Ph}_3\text{P}^+\text{T}^-]$, $n\text{BuLi}$, THF, 0°C ; (j) DDQ, CH_2Cl_2 - H_2O ; (k) PCC, CH_2Cl_2 ; (l) NaClO_2 , NaH_2PO_4 , 2-methyl-2-butene, $t\text{BuOH}$ - H_2O (5:1); (m) 47% HF, MeCN-THF.

得られたラクトン **5** と ケトエステル **4** とのアルドールカップリングについて検討した(Scheme 3)。**4** は以前、当研究室がピリジオファンジン A の合成研究の際に行なったものと同様の手法で調製した。**5** より生じたエノラートを **4** と反応させ、カラムクロマトグラフィーに付すと、2つの分画が得られ、それらはそれぞれ2種類のアldール生成物を含んでいた。PMB 基を除去するとそれらは分離可能となり、**15a**, **15b**, **15c**, **15d** を 44:24:16:16 の生成比、収率 56% で得た。C4 位の立体化学は NOE によって決定した。C3 位 4 級中心は **15a**, **15b** に関しては、**15a** とシトラファンジン A の ^1H NMR との相同性及び、以下に述べるように **15a** から実際にシトラファンジン A に導いたことにより決定した。モデル実験において、4-(tert-ブチルジフェニルシリロキシ)メチル- γ -ブチロラクトンと **4** とのアルドール反応は C4 位の立体化学を 90% de 以上で制御していたにも関わらず、**5** を用いた場合、低い選択性しか得られなかったのはラクトン上の直鎖状の置換基がジアステレオ面を遮蔽するのに効果的で無かったことが示唆される。



Scheme 3. Reagents and conditions: (a) LDA, HMPA-THF (1:4), -78°C, then **4**; (b) DDQ, CH₂Cl₂-H₂O (10:1); (c) PCC, CH₂Cl₂; (d) NaClO₂, NaH₂PO₄, 2-methyl-2-butene, ^tBuOH-H₂O (5:1); (e) **3**, DCC, DMAP.HCl, 4A molecular sieves, CH₂Cl₂; (f) TFA, CH₂Cl₂.

得られた **15a** を PCC 酸化後、Pinnick 酸化を行ない 92% の収率でカルボン酸 **16** とした。**16** と **3** は DCC と DMAP を用いる Keck 法によりエステル化され、**17** を 54% の収率で与えた。最後に、TFA による脱保護でシトラフンジン A の全合成を達成した。

以上、今回、鍵であるアルドール反応が低選択性であったが、シトラフンジン A の全合成を達成することができた。現在、本合成の改良をおこなっているところである。