

(+)-Sorangicin A の全合成研究  
Synthetic study toward (+)-Sorangicin A  
岐阜薬科大学 薬品化学教室 前川智弘

Laboratory of Medicinal Chemistry, Gifu Pharmaceutical University Tomohiro MAEGAWA

派遣期間 2006年9月1日～2007年8月29日  
September 1, 2006-August 29, 2007  
研究機関 Department of Chemistry, University of Pennsylvania, Philadelphia,  
Pennsylvania, 19104-6323 USA  
研究指導者 Prof. Amos B. Smith, III

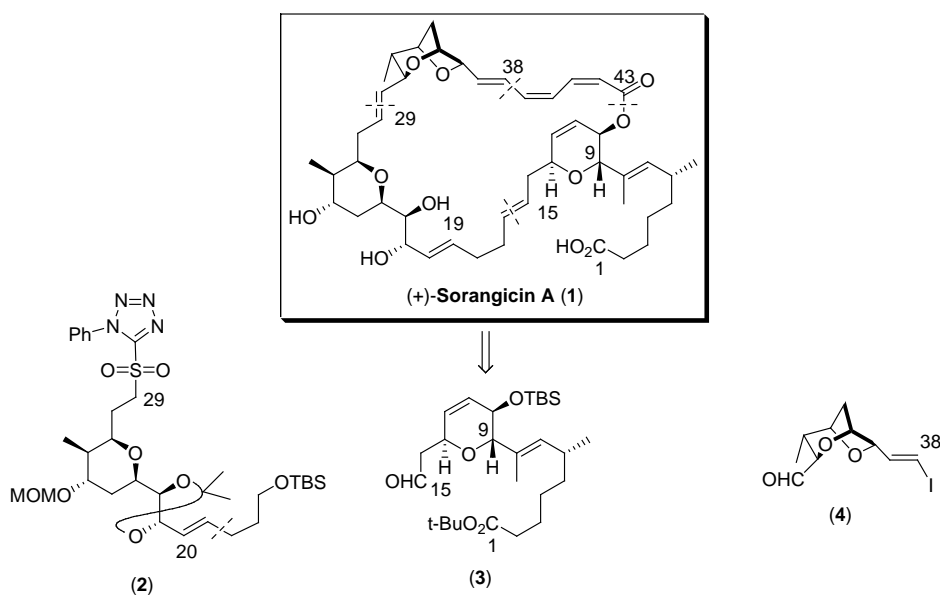
### Summary

(+)-Sorangicin A demonstrated extraordinary antibiotic activity against a broad panel of both Gram-positive and Gram-negative bacteria. Subsequent mechanistic examination revealed that the selective biological response induced by sorangicins in prokaryotic cells arises from the inhibition of RNA polymerase in both *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. The sorangicin class of natural products and sorangicin A comprise timely synthetic targets given both the novel architecture, including the signature dioxabicyclo[3,2,1]octane moiety, the *cis,cis,trans*-trienoate, and the 31-membered macrolide ring, and the significant biological properties. The Smith group has studied total synthesis of (+)-sorangicin A and they have already achieved the syntheses of three fragments of sorangicin A according to the retrosynthetic analysis of sorangicin A. I worked on the synthesis of two fragments and pushed through the material to both fragments and also tried to improve some reaction conditions to give a reproducible route and better yields.

### Introduction

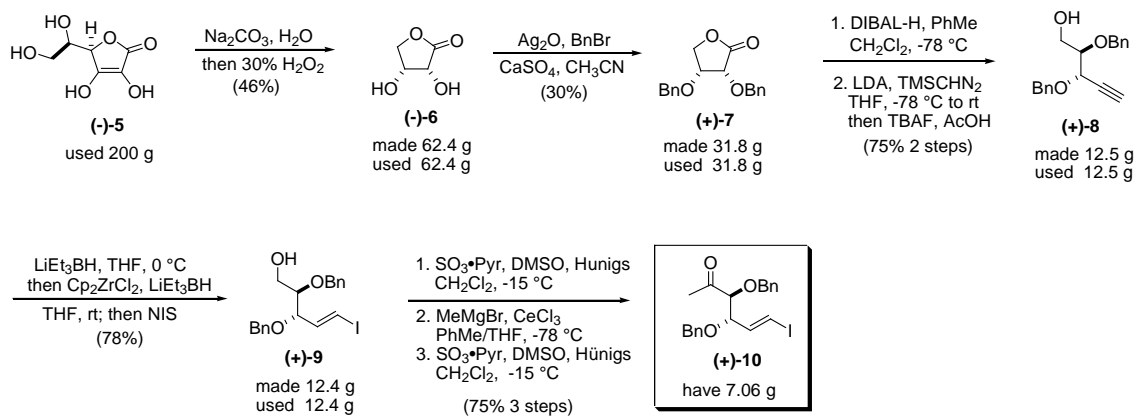
Sorangicin A (**1**)は1985年に単離された新規マクロライド系天然物で、グラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して広範なスペクトルにわたる強力な抗菌作用を示し、RNAポリメラーゼを阻害する作用機序が示唆されている。Sorangicin類、特に**1**は活性のみならず構造的にも興味深い化合物であり、ジオキササンビシクロ[3,2,1]オクタン、*cis,cis,trans*-トリエン、31員環マクロライドを含む特徴的な構造を有している。

スミス研ではこれまでに以下に示す逆合成解析により各フラグメントの合成、それに続く**1**の全合成研究を行ってきた (Scheme 1)。



**Scheme 1.** Retrosynthetic analysis of (+)-Sorangicin A (1)

私は Sorangicin A の全合成達成を目指して、すでにスミス研によって合成ルートが報告されているフラグメント **2** の中間体である化合物**(10)**とフラグメント **3** の中間体 **14** までの原料合成およびそれ以降の合成ルートの再現性の確認を行った。

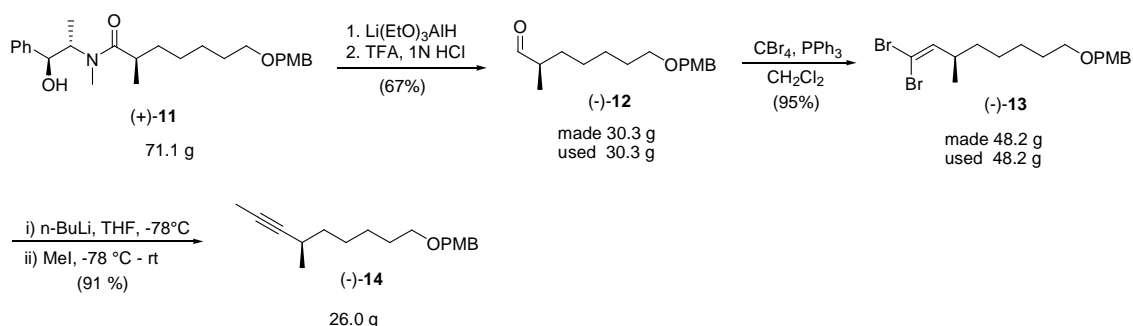


**Scheme 2.** Synthetic route to (+)-10

まず化合物 **10** までの合成ルートを Scheme 2 に示した。イソアスコルビン酸**(5)**を出発原料として、転位反応により **6** を合成し、ジオールをベンジル保護することで **7** を得た。**7** を Diisobutylaluminum hydride (DIBAL-H)でラクトールへと還元し、TMSCHN<sub>2</sub>と反応させることで **8** を合成した。さらにヒドロジルコネーション、続くヨウ素化により **9** へと導き、酸化、グリニャール試薬との反応、さらに酸化を行うことで **2** の中間体である(+)-**10** を合成

することができた。本合成ルートの再現性はほぼ確認できたが、化合物 **8** の hidroジルコネーションの段階では高価な  $\text{Cp}_2\text{ZrHCl}$  に代えて、安価な  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  から  $\text{Cp}_2\text{ZrHCl}$  を系中で発生させる方法で反応を行った。さらに最終段階の酸化反応ではより高い再現性を得るために Dess-Martin 試薬を用いる方法から Parikh-Doering 酸化へと変更した (Scheme 2)。本ルートで市販のイソアスコルビン酸 (**5**) から 8 工程、収率 6% で化合物 **10** を合成することができた。ここで合成した **10** は共同実験者により目的とするフラグメント **2** まで合成が達成されている。

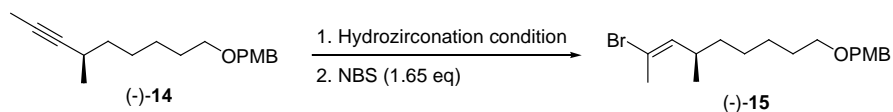
次にフラグメント **3** の中間体合成を行った。



**Scheme 3.** Synthesis of (-)-14

まず、**11** を出発原料として Scheme 3 に従い、 $\text{Li}(\text{EtO})_3\text{AlH}$  によるアミド基の還元によりアルデヒドへと変換し、Corey-Fuchs 反応によりアルキン **14** を合成した。続いて先に示した反応と同様に  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  から系中で調製した Schwartz 試薬を用いて hidroジルコネーションを行った。しかし、Table 1 に示したように再現性、または反応性が悪く、結果として市販の  $\text{Cp}_2\text{ZrHCl}$  を用いた場合のみ効率的に反応が進行した。

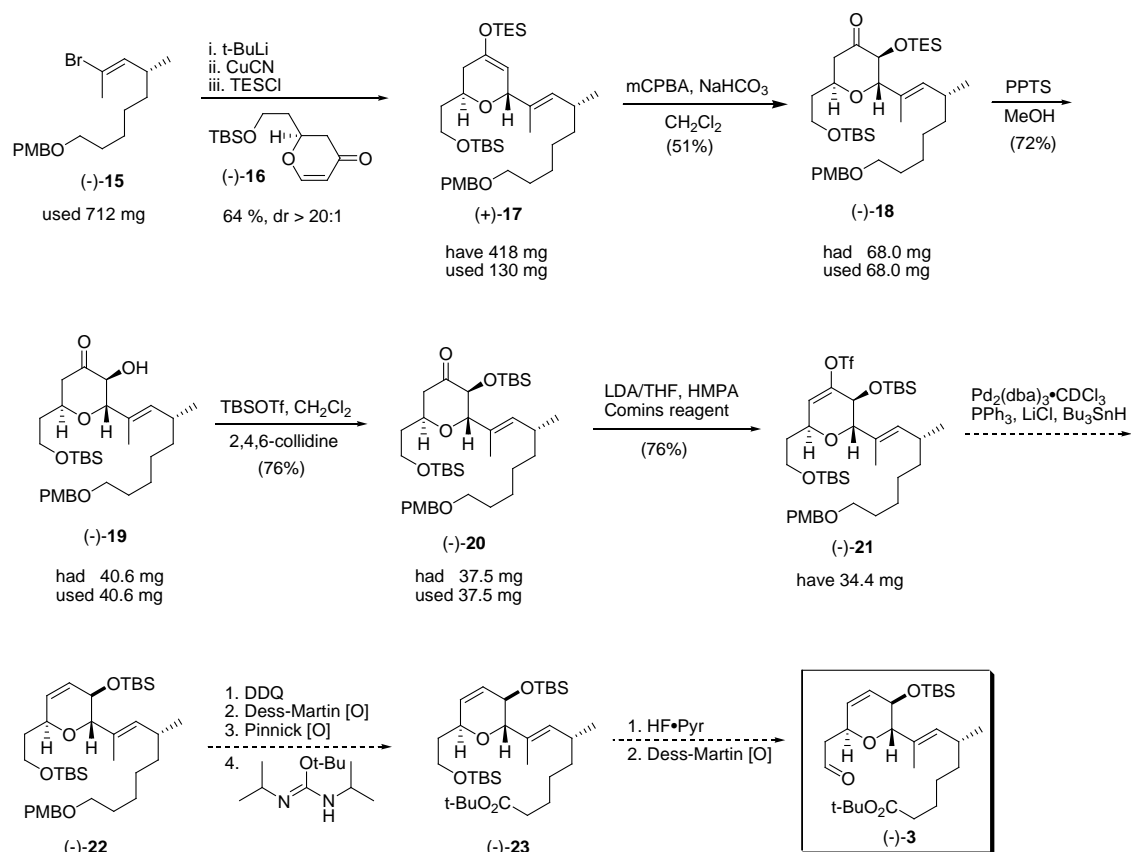
**Table 1.** Optimization of hidrozirconation with (-)-14



Entry	Reagents	Solvent	Yield (%)
1	$\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$ (1.5 eq), $\text{LiEt}_3\text{BH}$ (1.5 eq)	PhMe	0~53
2	$\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$ (1.5 eq), $\text{LiEt}_3\text{BH}$ (1.5 eq) (brand new bottle)	PhMe	60~69
3	$\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$ (1.5 eq), $\text{LiEt}_3\text{BH}$ (1.5 eq) (brand new bottle)	THF	N.R.
4	$\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$ (1.5 eq), $\text{LiEt}_3\text{BH}$ (1.5 eq) (after several use)	PhMe	N.R.
5	$\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$ (2.0 eq), $\text{LiEt}_3\text{BH}$ (2.0 eq)	PhMe	S.M. was remained

6	$\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$ (1.5 eq), DIBAL (1.5 eq)	PhMe	N.R.
7	$\text{Cp}_2\text{ZrHCl}$ (1.5-2.0 eq)	PhMe	78-92

続いて得られた **15** を用いてフラグメント **3** までの合成ルートの再現性を確認すべく検討を行った(Scheme 4)。



**Scheme 4.** Synthetic route to (-)-3

化合物 **15** を t-BuLi で処理した後、銅試薬に変換し、別途合成したエノン **16** とカップリングを行い、**17** を合成した。ここで得られた **17** のジアステレオマー比は >20:1 であった。さらに Rubottom 酸化により **18** へと変換し、PPTS を用いて TES 基を脱保護して **19** を得た。続いて TBSOTf による水酸基の保護、さらに Comins 試薬を用いてケトンをトリフレート体へと変換して **21** を合成した。それより先の合成に関しては共同研究者が引き継ぎ、現在もスミス研において検討が行われている。