

論文の内容の要旨

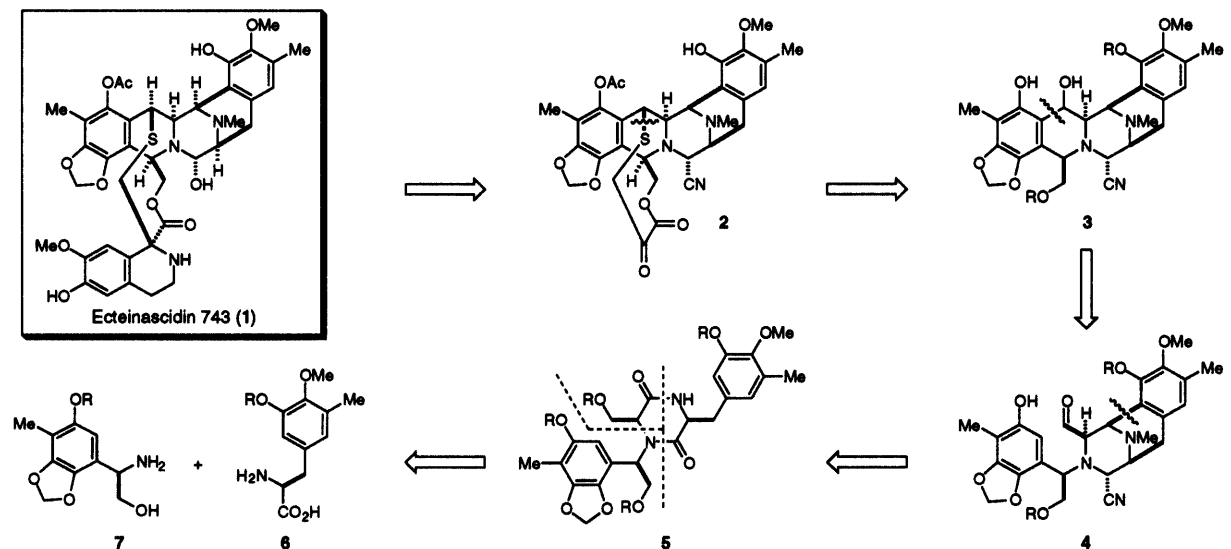
Total Synthesis of Ecteinascidin 743

(エクテナサイジン 743 の全合成)

遠藤 篤 史

【背景と目的】 エクテナサイジン類はカリブ海原産のホヤより極微量に産出する、抗腫瘍性海洋産アルカロイドの一群である。なかでもエクテナサイジン 743 (1)¹ (以下 Et 743 と略す) は、極めて強い抗腫瘍活性を有することから、抗ガン剤としての実用化が急がれており、現在、欧米の十数カ国において第Ⅱ相臨床試験が実施されている。全合成は米国ハーバード大学の E. J. Corey 教授らにより達成されているが²、活性試験への供給は微量の天然サンプルに頼っているのが現状である。そこで、効率的な合成ルートの確立による Et743 の大量合成を目的として本研究を開始した。

【逆合成解析】 まず Et 743 (1) の構造上最も不安定なヘミアミナル部は比較的安定な合成上の等価体であるアミノニトリル体より発生させることとした。その上で、上部5環性骨格とスピロ結合を介して連結する下部ユニットの導入を合成の最終段階で行うことを計画し、Et 743 の前駆体としてケ

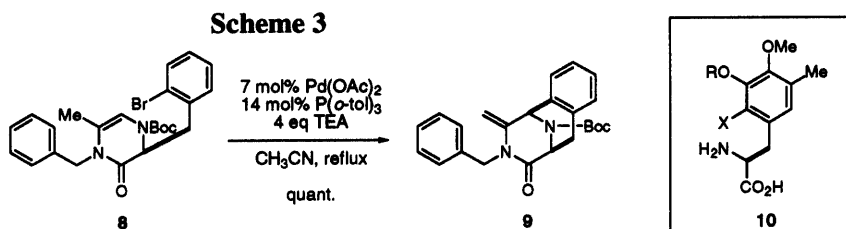


Scheme 1

トラクトン 2 を設定した。Et 743 に特徴的な構造であるスルフィド結合を含む 10 員環ラクトン部の構築については、酸性条件下に発生させたベンジル位のカチオンを、分子内のチオールによって捕捉する方法を計画した。この際、スルフィド結合の構築に必要な酸化段階を備えた 5 環性のベンジルアルコール 3 は、フェノールのオルト位での分子内アルデヒドへの付加反応により構築可能であると考え、4 のような 3 環性のアルデヒドを重要中間体として設定した。さらに、4 は左右 2 つの光学活性アミノ酸誘導体 6 および 7 の縮合で得られるジケトピペラジン 5 より導くことを計画した (Scheme 1)。

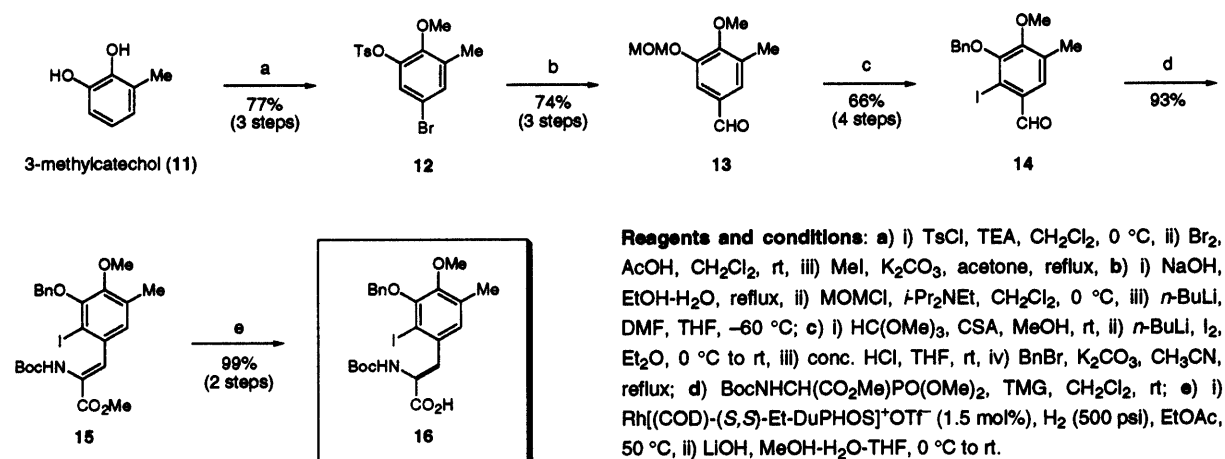
【右セグメントの合成】

3 環性アルデヒド 4 の波線部位での結合生成について、当初は Pictet-Spengler 反応による構築を想定していたが、モデル実験により環状エナミド 8 を用いた分子内



Scheme 2

Heck 反応が円滑に進行し、3 環性化合物 9 を与えることを見出した (Scheme 2)。そこで、6 の芳香環部に位置選択的にハロゲン原子の導入されたフェニルアラニン誘導体 10 の合成を目指した。10 の合成法としては、以下のようにデヒドロアミノ酸エステル 15 に対する不斉還元を鍵反応とする合成法が、工程数、収率、操作の簡便さを総合すると最も大量合成に適した合成法であった。市販の 3-methylcatechol (11) を出発原料とし、フェノールの位置選択的トシル化、フェノールのパラ位のブロム化、ハロゲン-リチウム交換に続く DMF 処理等を経てベンズアルデヒド 13 を合成した。芳香環への位置選択的なヨウ素原子の導入は、MOM エーテルのオルト位の選択的リチオ化を用いて行った。得られたヨードベンズアルデヒド 14 は、Horner-Emmons 反応によってデヒドロアミノ酸エステル 15 とした後、DuPHOS-Rh 触媒を用いた触媒的不斉還元を経て効率良く右セグメント 16 へと導くことができた (Scheme 3)。

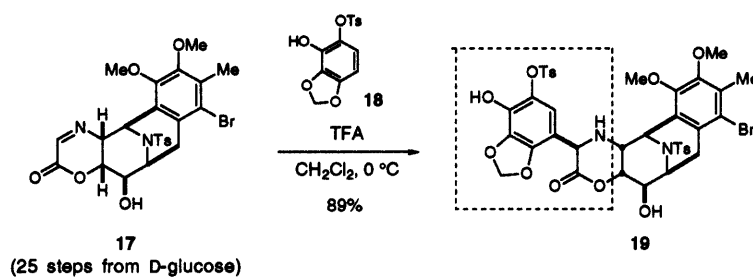


Scheme 3

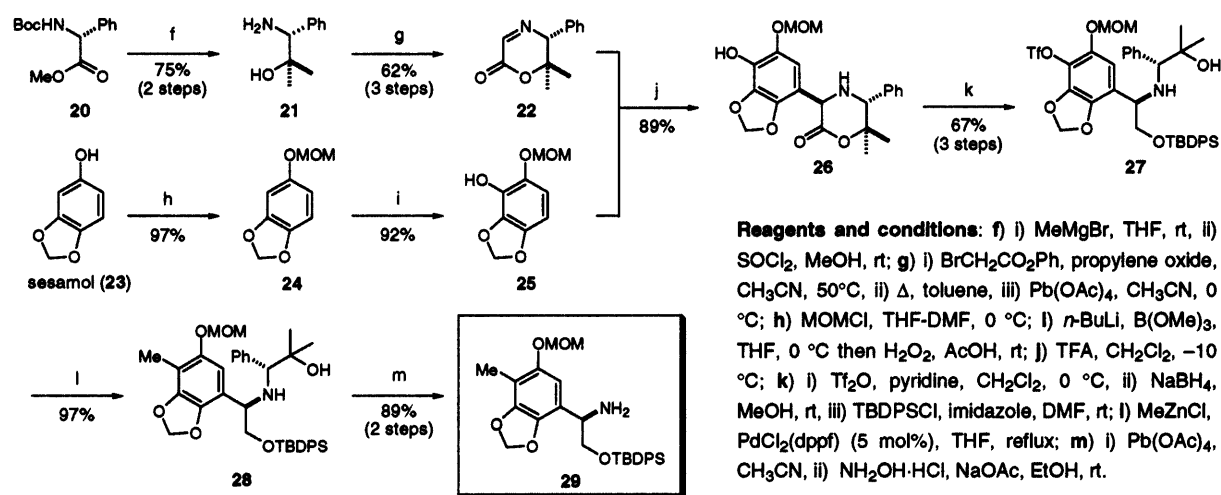
【左セグメントの合成】 筆者らは本研究の初期、D-グルコースを出発原料とする合成ルートの開発過程において、イミノラクトン 17 とフェノール 18 との Mannich 型の付加反応が立体選択的に進行することを見出した³。そこで、イミノラクトン 17 と共通の部分構造を有するキラルテンプレート 25 を新たに開発し⁴、それをフェノール 25 とのカップリング反応へと応用することによって、左セグメントの大量合成を実現した。市販の(*R*)-フェニルグリシンを定法により 20 へと変換後、メチルエステ

ル部位への MeMgBr の付加反応を経てアミノアルコール **21** へと導いた。**21** に対してプロモ酢酸フェニルを用いたアミノラクトン化、続いて四酢酸鉛を用いた酸化を行って安定なイミノラクトン **22** を得た。このキラルテンプレートとセサモール誘導体 **25** とのカップリング反応は TFA 存在下 -10 °C

にて円滑に進行し、付加体 **26** を単一生成物として高収率で得ることに成功した。付加体はフェノールをトリフェートとした後、還元的にラクタム環を開環、一級水酸基の選択的シリル化を経て **27** へと導いた。トリフェート **27** に対して Pd 触媒と亜鉛試薬を用いたクロスカップリング反応を行って芳香環上にメチル基の導入を行って **28** を得た後、キラルテンプレートに由来するアミノアルコール部分を酸化的に開裂、生じたイミンをヒドロキシルアミンを用いて分解して、左セグメント **29** を得た (Scheme 5)。



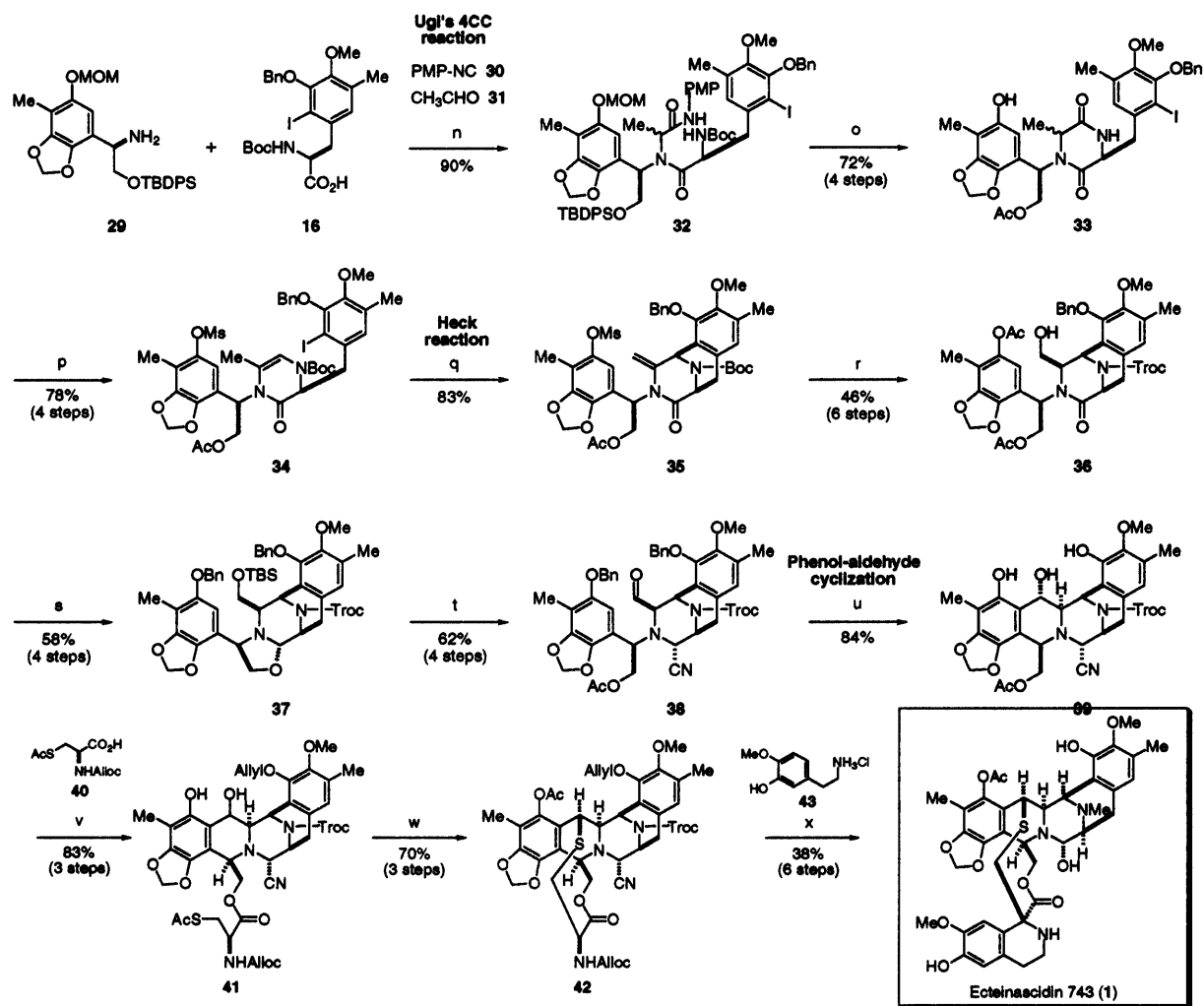
Scheme 4



Scheme 5

【Et 743 の全合成の達成】 以上のようにして合成した左右2つのセグメント **16** および **29** は、このほかに *p*-メトキシフェニルイソニトリル(PMP-NC) (**30**)とアセトアルデヒド (**31**)を加えた 4 成分による Ugi 反応を行うことで、Et 743 の上部 5 環骨格を構築に必要な全ての炭素および窒素原子を有するアミド **32** へと効率良く一段階で導くことができた。ジケトピペラジン環の構築は、Boc 基の除去と続く加熱によって円滑に進行して **33** を得た。ジケトピペラジン **33** は、Boc 基の導入によるラクタムのカルボニルの活性化、イミドの部分還元、脱水を経て環状エナミド **34** へと導いた。モデル実験と同様、**29** を用いた Heck 反応も円滑に進行し、望みとする 3 環性のエナミド **35** を高収率で得ることに成功した。得られたエナミドの二重結合部は、ジメチルジオキシランを用いた酸化、アシルイミニウムイオンを経由した立体選択的な還元によって、側鎖に関して望みの立体を有するアルコール **36** へと導いた。残るアミド結合の Red-Al を用いた還元は、遊離の水酸基の存在によって円滑に進行し、部分還元体を比較的安定なオキサゾリジン体 **37** として得た。引き続き、ルイス酸存在下オキサゾリジン環の開環と同時にシアノ基の導入を行った後、上部水酸基の酸化を経て重要中間体であるアルデヒド **38** へと導いた。芳香環部のアルデヒドへの付加反応は 2 つのベンジル基を加水素分解によって除去すると同時に進行し、高収率で 5 環性のベンジルアルコール **39** を得ることに成功した。その後、

右部フェノールの選択的アリル化、下部水酸基へのシステインユニット **40** の導入を経て **41** を得た。鍵となるベンジル位でのスルフィド結合の生成は、チオール部のアセチル基を除去した後、CF₃CH₂OH 中で低濃度の TFA で処理することにより円滑に進行した。得られたスルフィドは左部フェノールをアセチル化して **42** へと導いた。最後に2級アミン部のメチル化、アミノ基転移反応を用いたケトラクトンへの誘導、アミン **43** との Pictet-Spengler 反応によるスピロ結合と下部ユニットの導入、アミノニトリル部からのヘミアминаールの発生を経て Et 743 (**1**) の全合成を達成した (Scheme 6)。



Reagents and conditions: n) MeOH, reflux; o) i) TBAF, THF, rt, ii) Ac₂O, pyridine, DMAP, rt, iii) TFA, anisole, CH₂Cl₂, rt, iv) Δ; p) i) MsCl, pyridine, CH₂Cl₂, rt, ii) (Boc)₂O, DMAP, CH₃CN, rt, iii) NaBH₃CN, H₂SO₄, EtOH, 0 °C, iv) CSA, quinoline, toluene, reflux; q) Pd₂(dba)₃ (5 mol%), TEA, P(*o*-tol)₃ (20 mol%), CH₃CN, reflux; r) i) NaOH, MeOH-H₂O, reflux, ii) Ac₂O, pyridine, DMAP, rt, iii) TFA, CH₂Cl₂, rt, iv) TrocCl, sat. NaHCO₃-CH₂Cl₂, rt, v) dimethyldioxirane, MeOH, 0 °C then CSA, vi) NaBH₃CN, TFA-THF, 0 °C; s) i) TBSCl, imidazole, DMF, rt, ii) guanidine nitrate, NaOMe, MeOH-CH₂Cl₂, iii) BnBr, K₂CO₃, CH₃CN, reflux, iv) Red-Al, THF, 0 °C; t) i) TMSCN, BF₃·OEt₂, CH₂Cl₂, ii) Ac₂O, pyridine, DMAP, rt; iii) HF, CH₃CN, rt, iv) Dess-Martin periodinane, CH₂Cl₂, rt; u) Pd-C, H₂, THF, rt; v) i) allyl bromide, *i*-Pr₂NEt, CH₂Cl₂, reflux, ii) K₂CO₃, MeOH, iii) **40**, WSCD-HCl, DMAP, CH₂Cl₂, rt; w) i) NH₂NH₂-H₂O, CH₃CN, rt, ii) TFA, CF₃CH₂OH, rt, iii) Ac₂O, pyridine, DMAP, rt; x) i) Zn, AcOH, Et₂O, rt, ii) HCHO, AcOH, NaBH₃CN, MeOH, rt, iii) Pd(PPh₃)₂Cl₂, AcOH, *n*-Bu₃SnH, CH₂Cl₂, rt, iv) 4-formyl-1-methylpyridinium benzenesulfonate, DBU, citric acid, DMF-CH₂Cl₂, rt, v) **43**, NaOAc, EtOH, rt, vi) AgNO₃, CH₃CN-H₂O.

Scheme 6

【参考文献】 1) Sakai, R.; Rinehart, K. L.; Guan, Y.; Wang, H. J. *J. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1992**, *89*, 11456. 2) Corey, E. J.; Gin, D. Y.; Kania, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9202. 3) Endo, A.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Synlett* **1999**, 1103. 4) Tohma, S.; Endo, A.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Synlett* **2001**, 1179.