

## 論文の内容の要旨

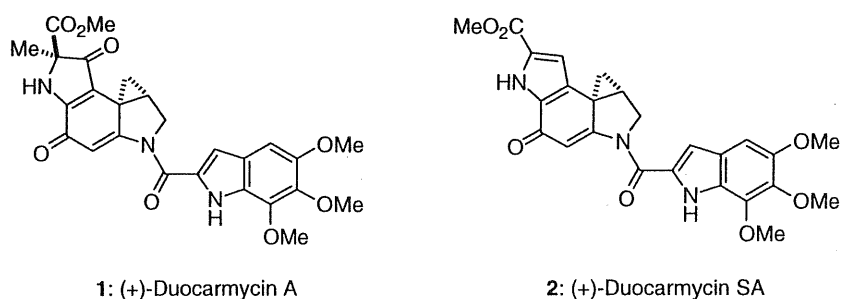
論文題目 Enantioselective Total Synthesis of the Duocarmycins

(和訳：デュオカルマイシン類の不斉全合成)

氏名 山田 健

【第一章・序論】 Duocarmycin 類は、1980 年代後半から 1990 年代前半にかけて、協和発酵工業のグループによって単離・構造決定された抗腫瘍性抗生物質であり<sup>1,2</sup>、DNA の配列特異的なアルキル化によってその機能を発現する非常に興味深い化合物である。中でも最も複雑で不安定な構造を有する **1** については、これまでに二例の全合成が、比較的合成の容易な類縁体 **2** については、五例の全合成がそれぞれ報告されている<sup>3,4</sup>。しかしながらいずれの合成法に於いても、シクロプロパン部位に反映される立体の導入を効率よく高い選択性で行うことは困難であった。また、いずれも **1** 及び **2** を含む duocarmycin 類の一般的合成法としては開発されていない。このような背景の中で我々は、課題となる立体制御を当研究室で開発された手法を応用して行い、**1** の収束的な不斉全合成を達成した。また、共通の鍵中間体を用いた **2** の効率的な全合成にも成功し、本合成経路の柔軟性を実証した。さらに、duocarmycin 類に顕著なインドリン及びインドール骨格の一般的合成法として、ヨウ化銅を用いる新規芳香族アミノ化反応を見いだした。

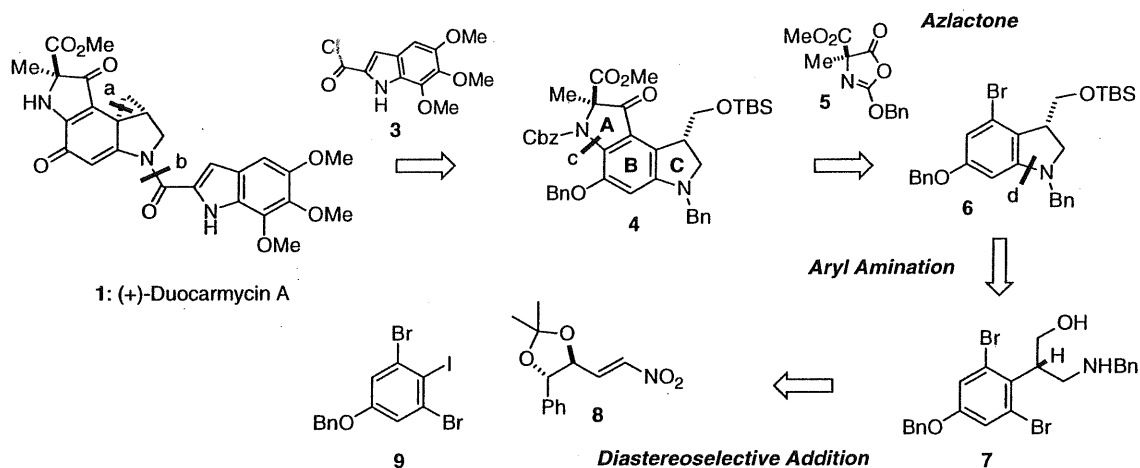
Figure 1. Structures of the Duocarmycins



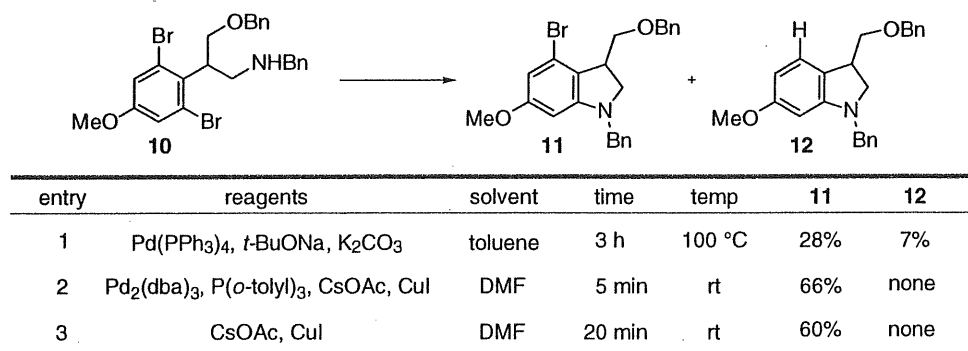
【第二章・ Duocarmycin A の合成戦略と鍵反応の開発】 まず **1** の逆合成解析を以下のように行った。最も不安定であるシクロプロパン部位は最終工程にて導入するとして a で切断した (Scheme 1)。また、インドールカルボン酸部位 **3** の導入も合成の終盤で行うこととすれば、当面の合成目標は三環性骨格 **4** となる。次に、A 環を芳香族アミノ化反応によって c で切断すれば、必要な側鎖はリチオ化したインドリン **6** のキラルなアズラクトン **5** に対する位置選択的な付加反応によって導入できると考えた。さらに、芳香族アミノ化反応によって **6** を d で切断し、**7** とした。鍵となるベンジル位の立体制御は、不斉補助基を有するニトロオレフィン **8** に対するヨウ素選択的にリチオ化したトリハロ芳香環 **9** のジアステレオ選択的付加によって行えると考えた。

本合成戦略で一つの鍵を握るのは芳香族アミノ化反応であった。しかしながら、芳香環上に二つのプロモ基を有する **10** の環化反応は困難を極めた (Scheme 2)。すなわち、パラジウム触媒を用いたアミノ化反応の典型的な条件<sup>5</sup> で **10** の環化を試みたところ、脱プロモ体 **12** などが生じ、所望の生成物 **11** は低収率にとどまった (entry 1)。そこで種々条件を検討した結果、ヨウ化銅を添加剤として加えた際に劇的な反応速度の向上と脱プロモ体の抑制が認められた (entry 2)。さらに、ヨウ化銅と酢酸セシウムのみでも同様の反応が進行した (entry 3)。なお、本反応の基質一般性については別途報告している<sup>6</sup>。最終的に、**1** 及び **2** のアリアル・窒素結合部位はすべて本アミノ化反応によって構築することができた。

#### Scheme 1. Retrosynthetic Analysis for Duocarmycin A



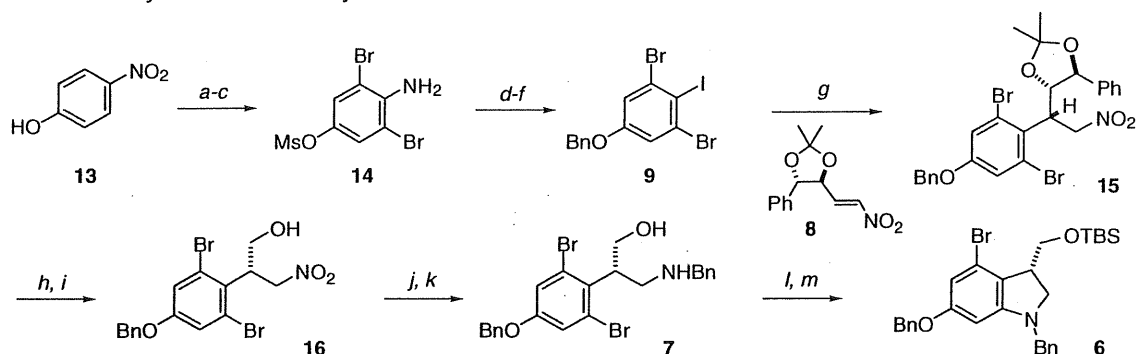
#### Scheme 2. Aryl Amination –Palladium vs. Copper Reagents–



【第三章・Duocarmycin A 及び SA の全合成】 インドリン中間体 **6** を合成するにあたり、まず **13** より六工程で **9** を合成した (Scheme 3)。次に、過去の合成例では困難であったベンジル位の立体制御を試みた。すなわち、当研究室で開発された手法<sup>7</sup>によって **9** をヨウ素選択的にリチオ化し、これをキラルなニトロオレフィン **8** へと共役付加させたところ、10:1 のジアステレオ選択性で望みの立体を有する付加体 **15** を得ることが出来た。続いて、アセトニドの除去とジオールの切断を経てニトロアルコール **16** を高い光学純度で得た。次に、ニトロ基を選択的に還元した後に、ノシル化を経てベンジルアミン **7** へと導き、DMSO 溶媒中、触媒量のヨウ化銅を作用させて前述のアミノ化反応を行った。最後に、一級水酸基を保護して **1** と **2** に共通する鍵中間体 **6** を得た。

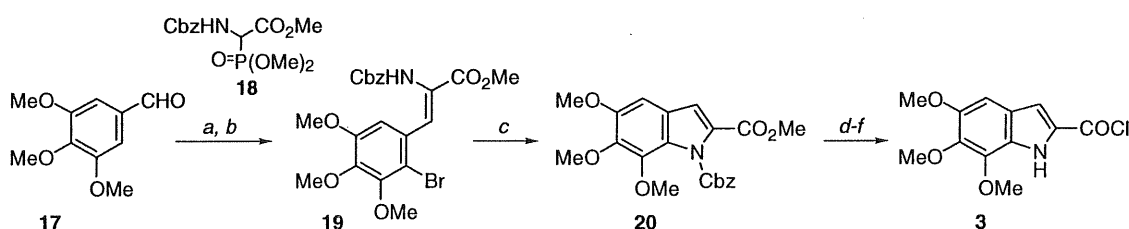
続いて、銅による芳香族アミノ化反応を応用したインドールカルボン酸部位の合成を検討した (Scheme 4)。まず、市販のアルデヒド **17** をプロモ化した後に、Horner-Emmons 反応によってデヒドロアミノ酸部位を立体選択的に導入し環化前駆体 **19** とした。続いて、DMSO 溶媒中ヨウ化銅と酢酸セシウムを作用させると、望みのアミノ化反応が室温で進行し、ほぼ定量的にインドール **20** を得ることができた。最後に、後のカップリングに備え、**20** を酸クロリド **3** へと変換した。

Scheme 3. Synthesis of the Key Indoline Intermediate<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Reagents and conditions: (a) MsCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C to rt, 3 h, 88%; (b) H<sub>2</sub> (1400 psi), Ra-Ni, EtOAc, rt, 24 h, quant.; (c) Br<sub>2</sub>, MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1), 0 °C to rt, 30 min, 87%; (d) NaNO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O (1:1), 0 °C, 20 min; then KI, 0 °C to rt, 96%; (e) KOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (4:1), rt, 5 min, quant.; (f) BnBr, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, rt, 1 h, 88%; (g) *n*-BuLi, toluene, -78 °C; then **8** in toluene, 20 min, 58%; (h) AcOH-H<sub>2</sub>O (1:4), reflux, 3 h, quant.; (i) H<sub>2</sub>IO<sub>6</sub>, THF, 0 °C, 5 min; then NaBH<sub>4</sub>, MeOH, -78 to 0 °C, 90% (>98% ee); (j) (i) Fe, FeCl<sub>2</sub>, 1 N HCl, EtOH, reflux, 2 h; (ii) *o*-NsCl, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>O, rt, 5 min; (k) BnBr, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, rt, 1 h; then PhSH, rt, 1 h, 74% (3 steps); (l) CuI (10 mol%), CsOAc (1.4 eq), DMSO, rt, 24 h, 67%; (m) TBSCl, imid, DMF, rt, 10 min, quant.

Scheme 4. Synthesis of Indolecarboxylic Acid Moiety<sup>a</sup>

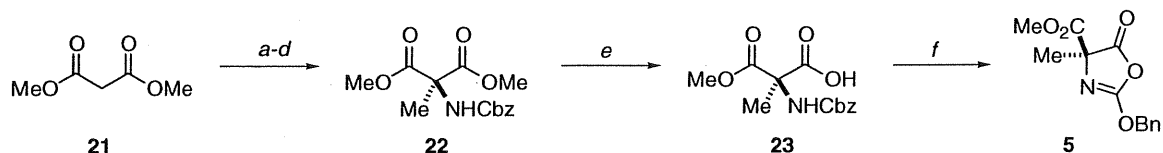


<sup>a</sup> Reagents and conditions: a) Br<sub>2</sub>, AcOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 45 min, 87%; b) **18**, TMG, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 3 d, 97%; c) CuI (1.5 eq), CsOAc (7 eq), DMSO, rt, 24 h, 98%; d) H<sub>2</sub>, Pd-C, EtOAc-EtOH, rt, 3 h, 99%; e) KOH, MeOH, reflux, 1 h, 89%; f) SOCl<sub>2</sub>, toluene, 60 °C, 20 min.

次に、Duocarmycin A (1) のA環部位導入に必要であった光学活性なアズラクトン 5 の合成を行った (Scheme 5)。まず、マロン酸ジメチルをオキシム化した後に、水素添加によってアミンへと還元し、これを Cbz 基で保護した。次にジエステルをメチル化して四級炭素を構築し、豚肝臓リパーゼ<sup>8</sup> (PLE) を用いたメソ体 22 のエナンチオ選択的な加水分解によって 23 を光学活性体として得た。続く脱水反応は、トリホスゲンを用いると定量的に進行し、所望のアズラクトン 5 を与えた。

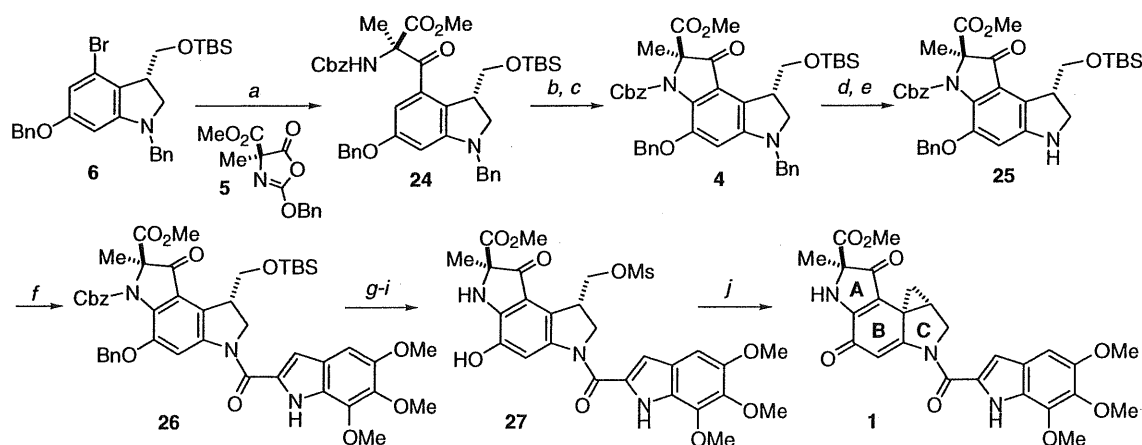
A環の構築にあたり、まずインドリン 6 をリチオ化し、アズラクトン 5 を加えると、位置選択的な付加反応が進行した (Scheme 6)。続いて DMF 溶媒中 NBS を作用させると、インドリン 24 の五位選択的なブロモ化反応が進行し、環化前駆体を与えた。これを DMSO 溶媒中ヨウ化銅と酢酸セシウムで処理すると、室温にてアミノ化反応が進行し、定量的に 4 を得ることができた。なおこの環化反応は、パラジウム触媒を用いた場合にはほとんど進行しなかった。次に、インドリン窒素を脱保護して得られた 25 を、酸クロリド 3 によってアシル化し、26 とした。続いて、TBS 基をメシル基へと変換後、接触還元にてベンジル基と Cbz 基を同時に除去して 27 とした。最終工程であるシクロプロパン環の構築は、塩基として NaH や DBU を用いる例<sup>3</sup> が報告されているが、この基質においては、アセトニトリル溶媒中で炭酸セシウムを用いた場合に最も良い収率で反応が進行した。なお、得られた (+)-duocarmycin A (1) の各種スペクトルデータは、文献値と一致している。

**Scheme 5.** Synthesis of Chiral Azlactone<sup>a</sup>



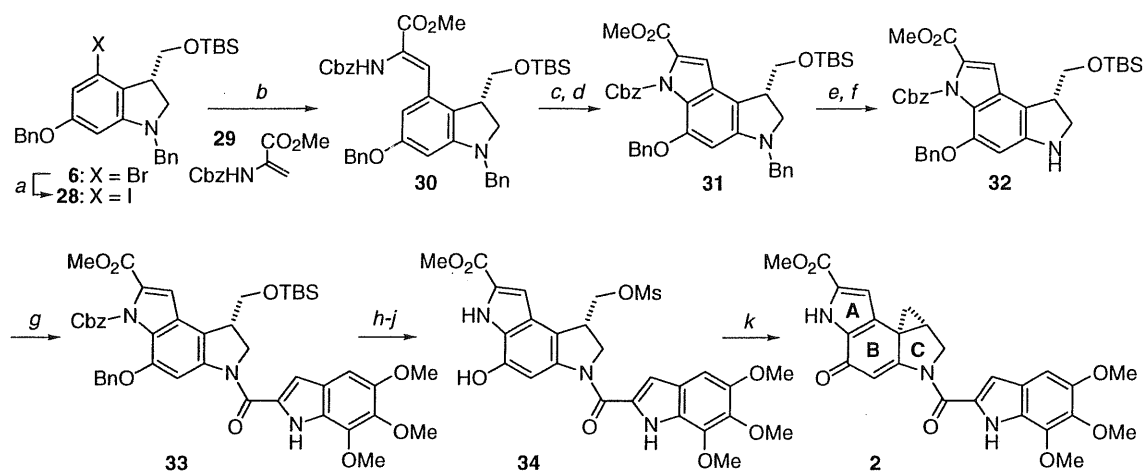
<sup>a</sup> Reagents and conditions: (a) NaNO<sub>2</sub>, AcOH, 0 °C to rt, 4 h; (b) H<sub>2</sub> (1400 psi), Pd-C, EtOH, rt, 12 h, 91% (2 steps); (c) CbzCl, pyr, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 5 min, 96%; (d) MeI, MeONa, MeOH, 50 °C, 2 h, 76%; (e) PLE, acetone-H<sub>2</sub>O, pH 7.5-8.5, rt, 3 d, quant. (94% ee, >98% ee after recrystallization); (f) triphosgene, Et<sub>3</sub>N, EtOAc, rt, 5 min, quant.

**Scheme 6.** Synthesis of (+)-Duocarmycin A<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Reagents and conditions: (a) *n*-BuLi, THF, -78 °C; then 5 in toluene, -78 °C, 50 min, 75%; (b) NBS, DMF, rt, 5 min, 91%; (c) CuI (2 eq), CsOAc (5 eq), DMSO, rt, 3 h, quant.; (d) TrocCl, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, 70 °C, 2 h, 70%; (e) Zn, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, THF-H<sub>2</sub>O (5:1), rt, 1 h, 69%; (f) 3, pyr, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 10 min, 90%; (g) TBAF, THF, rt, 30 min, 76%; (h) MsCl, pyr, 0 °C, 10 min, 88%; (i) H<sub>2</sub>, Pd-C, EtOAc-EtOH, rt, 8 h, 87%; (j) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, rt, 30 min, 77%.

**Scheme 7.** Synthesis of (+)-Duocarmycin SA<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Reagents and conditions: (a) *n*-BuLi, THF, -78 °C; then I<sub>2</sub>, 97%; (b) **29**, Pd(OAc)<sub>2</sub>, P(*o*-tolyl)<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>3</sub>CN, 90 °C, 4 h, 72%; (c) NBS, DMF, rt, 5 min, 82%; (d) CuI (2 eq), CsOAc (xs), DMSO, rt, 10 min, quant.; (e) TrocCl, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, 70 °C, 20 min, 77%; (f) Zn, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O-THF (5:1), rt, 1 h, 58%; (g) **3**, pyr, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 10 min, 83%; (h) TBAF, THF, rt, 30 min, 85%; (i) MsCl, pyr, 0 °C, 10 min, 88%; (j) H<sub>2</sub>, Pd-C, EtOAc-EtOH, rt, 10 min, 81%; (k) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, rt, 1 h, 92%.

(+)-Duocarmycin SA (**2**)の合成は、**1** との共通中間体であるインドリン **6** より行った (Scheme 7)。まず、**6** を *n*-BuLi でリチオ化した後にヨウ素で処理してヨード体 **28** とした。続いてデヒドロアミノエステル **29** との Heck 反応を行ったところ、良好な収率で **30** を得ることができた。このカップリング体に対し、DMF 溶媒中 NBS を作用させると、位置選択的なプロモ化反応が進行し、環化前駆体を与えた。鍵となる銅を用いた芳香族アミノ化反応は室温にて速やかに進行し、定量的に環化体 **31** を与えた。この鍵中間体を、**1** の場合と同様に、七工程を経て **2** へと導くことができた。こうして得られた (+)-duocarmycin SA (**2**) の各種スペクトルデータは文献値と良い一致を示している。

【結論】 本研究では、**1** の合成に於いて過去の合成例では達成されなかった二つの離れた不斉中心の完全な立体制御に成功した。さらに、その合成戦略の柔軟性を利用して、共通の鍵中間体 **6** から **2** の合成を容易に達成することができた。また、Duocarmycin 類に顕著なインドリン及びインドール骨格の効率的な構築法として、ヨウ化銅を用いた芳香族アミノ化反応を見いだした。本反応は **1** 及び **2** に存在する全てのアリール・窒素結合の構築に適用され、その有用性が実証された。

【参考文献】 1) Duocarmycin A: a) Takahashi, I.; Takahashi, K.; Ichimura, M.; Morimoto, M.; Asano, K.; Kawamoto, I.; Tomita, F.; Nakano, H. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 1915; b) Yasuzawa, T.; Iida, T.; Muroi, K.; Ichimura, M.; Takahashi, K.; Sano, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 3728. 2) Duocarmycin SA: a) Ichimura, M.; Ogawa, T.; Takahashi, K.; Kobayashi, E.; Kawamoto, I.; Yasuzawa, T.; Takahashi, I.; Nakano, H. *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 1037; b) Yasuzawa, T.; Saitoh, Y.; Ichimura, M.; Takahashi, I.; Sano, H. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 445. 3) Duocarmycin A: a) Fukuda, Y.; Itoh, Y.; Nakatani, K.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2793; b) Boger, D. L.; McKie, J. A.; Nishi, T.; Ogiku, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2301. 4) Duocarmycin SA: a) Boger, D. L.; Machiya, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10056; b) Muratake, H.; Tonegawa, M.; Natsume, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 400 and references therein; c) Fukuda, Y.; Terashima, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7207. 5) Wolfe, J. P.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7525. 6) Yamada, K.; Kubo, T.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Synlett* **2002**, 231. 7) Kurokawa, T. Ph.D. Dissertation, The University of Tokyo, Tokyo, 2001. 8) Ohno, M.; Otsuka, M. *Org. React.* **1989**, *37*, 1.