

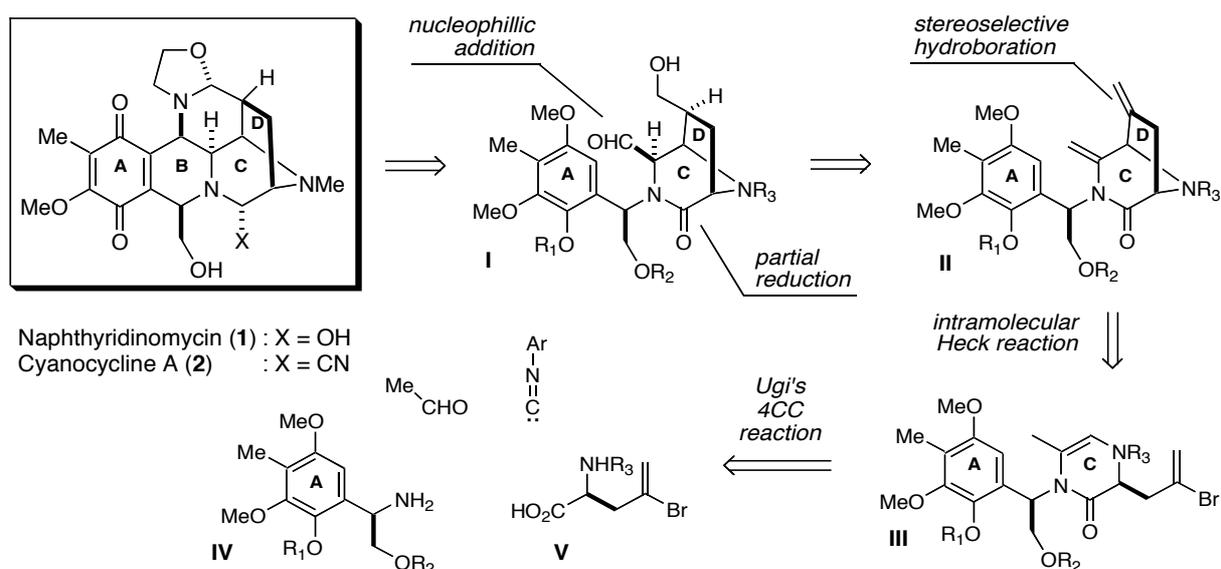
論文の内容の要旨

論文題目 ナフチリジノマイシンの全合成

氏名 森 一樹

【背景と目的】

ナフチリジノマイシン (1) は 1974 年に Kluepfel らのグループにより放線菌 [*Streptomyces lusitanus* AYB-1026] より単離された抗腫瘍性アルカロイドである¹⁾。本天然物は高度に縮環した六環性骨格を有するテトラヒドロイソキノリン系アルカロイドであり、その複雑な構造のため、比較的安定な誘導体であるシアノサイクリン A (2) と共に今日まで天然物合成に携わる研究者達の関心を集めてきた化合物である。しかしながら多くの試みにも関わらず、その全合成は 1985 年の Evans らによる合成²⁾、そして翌年の福山らによる合成³⁾ の僅か 2 例が報告されているに過ぎない。



Scheme 1. The structure of naphthyridinomycin and our synthetic strategy.

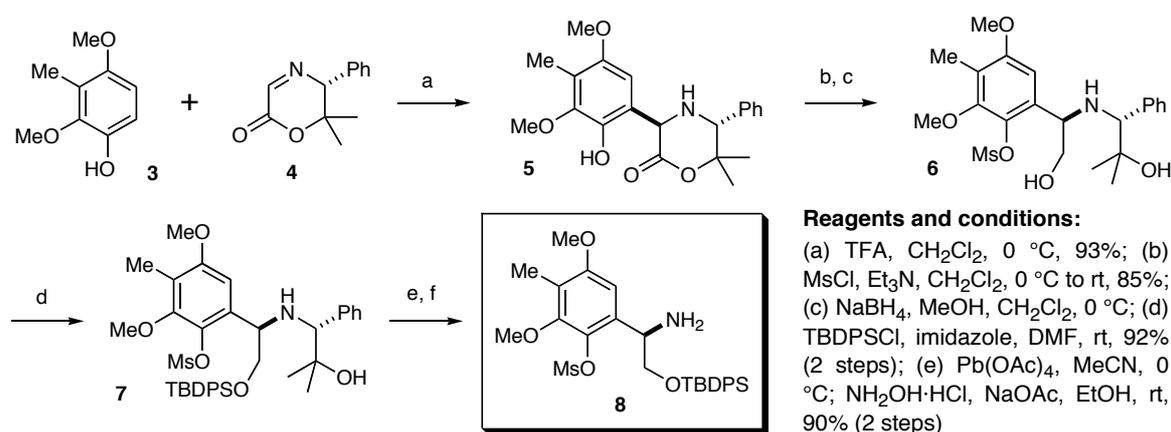
本研究では、当研究室にて開発された新しい方法論を導入することで **1** についてこれまでにない合成戦略を立てた。これにより、顕著な生物活性を有する類縁体の多い一連のイソキノリン系アルカロイドへの展開を視野に入れた **1** の合成法を確立することが目的である。

【合成計画】

当研究室では最近エクチナサイジン 743 の全合成を達成しているが⁴⁾、そのなかで見出された Ugi 反応を活用するジケトピペラジン合成法が全合成の効率化に果たした役割は大きい。演者はこの多様性に富む新規方法論の有用性に着目し、本研究において、類似の基本骨格を有しこれまで合成が困難とされてきた天然物 **1** に対し適用を試みることにした (**Scheme 1**)。

天然物 **1** の有する二つのヘミアミナル部位は、顕著な生物活性の基礎となる DNA アルキル化の反応点と言われており、同じく反応性に富むキノンと共に合成の終盤で導入することとした。B 環の構築は、合成中間体 **I** においてアルデヒドに対する芳香環の求核付加を用い、D 環上の水酸基の導入には立体的ヒドロホウ素化を試みることにした。D 環を含むピシクロ[3.2.1]骨格の構築は歪みのため一般に困難が予想されるが、モデル実験での成果を踏まえ、中間体 **III** の分子内 Heck 反応による閉環を想定した。このようにして設定した中間体 **III** の合成は、上述のジケトピペラジン合成法の応用により可能である。すなわち、必要なアミノ酸誘導体 **IV** および **V** を各々合成し、Ugi 反応によりアルデヒド、イソニトリルと共に一挙に縮合させ環状エナミド **III** へと導くことにした。本反応を活用することにより、多様化を視野に入れたこれまでにないナフチリジノマイシン(**1**)の収束的合成が実現可能であると考えた。

【アミノ酸誘導体の合成】



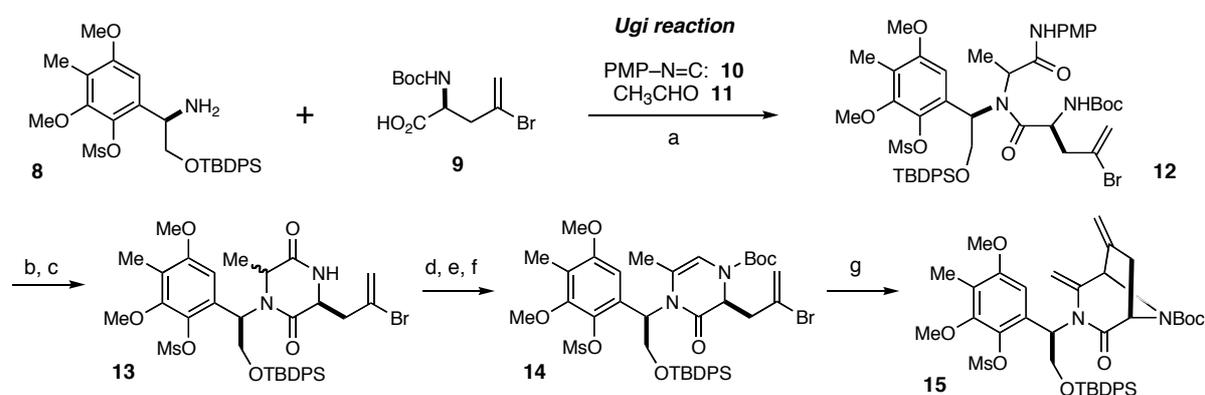
Scheme 2. Preparation of the arylaminoalcohol.

A 環部を含むアミノアルコール **IV** の合成には、当研究室にて開発を進めてきたアリアルグリシン合成法を応用することとした (**Scheme 2**)⁵⁾。すなわち、独自の不斉テンプレート **4** に対しフェノール誘導体 **3** を Mannich 型の付加反応により高選択的に導入し、続く変換を経て 7 工程 65% の高収率にて目的のアミノアルコール **8** を大量スケールで得ることに成功した。また Oppolzer 法によるアミノ酸誘導体 **V** の合成は既知で

あるが⁶⁾、これに改良を加えることで大量スケールかつ4工程 88%の高収率を実現し、目的の *N*-Boc アミノ酸 **9** を結晶として得た。

【主要骨格の構築】

まず、合成した二種のアミノ酸誘導体 **8**、**9** を用い、Ugi 反応による四成分縮合を行った。すなわち原料をイソニト릴 **10** およびアセトアルデヒド(**11**)の存在下、メタノール中で混合することで一挙に縮合し、目的のペプチド成績体 **12** を定量的に得た (Scheme 3)。続く環化によるジケトピペラジン **13** の合成、イミドを経由する選択的還元および脱水反応を経て、目的の光学活性環状エナミド **14** を高収率、20 グラム程度のスケールで得た。本合成の中盤の鍵となるビスクロ骨格の構築には分子内 Heck 反応を採用した。広範な条件検討の結果、ホスフィン配位子を加えない系において環化反応が進行することを見出し、中程度の収率ながら目的のビスクロ[3.2.1]化合物 **15** を合成することに成功した。



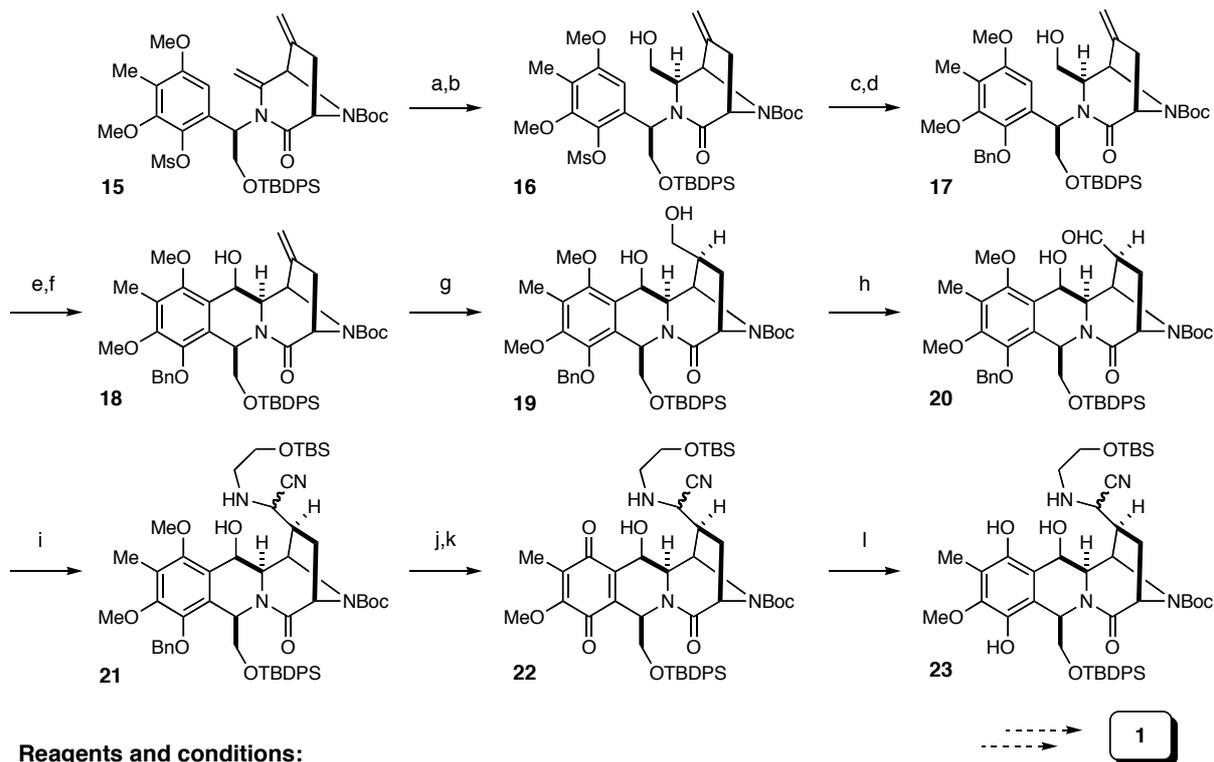
Reagents and conditions:

(a) MeOH, rt, quant.; (b) TFA, CH₂Cl₂, 0 °C to rt; (c) toluene, reflux, 87% (2 steps); (d) Boc₂O, DMAP, MeCN, rt; (e) NaBH₄, H₂SO₄, EtOH, CHCl₃, 0 °C; (f) CSA, quinoline, toluene, reflux, 84% (3 steps); (g) Pd₂(dba)₃, Et₃N, DMA, 85 °C, 53%

Scheme 3. Construction of the bicyclo[3.2.1] ring-system.

ビスクロ[3.2.1]化合物 **15** のエナミドに対し、4工程を経て形式的水和反応を立体選択的に行い **17** とした (Scheme 4)。続いて生じた水酸基をアルデヒドへと酸化し、酸条件下芳香環からの求核付加を経て B 環を有する四環性化合物 **18** を合成した。**18** の末端オレフィンに対する水酸基の導入については、ヒドロホウ素化が高立体選択的に進行し、アミド基を還元的に損なうことなく目的のジオール **19** を良好な収率で得ることに成功した。

新たに導入したこの一級水酸基を選択的にアルデヒドへと酸化したのち、オキサゾリジン等価体であるアミノニト릴を導入して **21** とし、現在までに環化前駆体 **23** を合成している。現在は天然物へ向け、環化反応を含む変換について検討中である。



Reagents and conditions:

(a) dimethyldioxirane, acetone, MeOH, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ to rt then CSA; (b) NaBH_3CN , HCO_2H , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 72% (2 steps); (c) NaOH , H_2O , MeOH, $50\text{ }^{\circ}\text{C}$; (d) BnBr , K_2CO_3 , DMF, rt, 84% (2 steps); (e) Dess-Martin periodinane, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^{\circ}\text{C}$; (f) TFA, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 97% (2 steps); (g) $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$, THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$; MeOH, -50 to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$; aq H_2O_2 , NaOH , 70% (sm recovered); (h) Dess-Martin periodinane, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^{\circ}\text{C}$; (i) $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OTBS}$, TMSCN, CH_2Cl_2 , rt, 55% (2 diastereomers (8:3)); (j) H_2 , Pd/C, MeOH, rt; (k) DDQ, acetone, H_2O , $0\text{ }^{\circ}\text{C}$; (l) Zn, AcOH, MeOH, rt

Scheme 4. Construction of tetracyclic-compounds.

【総括】

筆者らは、ナフチリジノマイシンの合成研究を行い、Ugi反応を活用するジケトピペラジン合成法を導入した。これにより、個々に合成した光学活性アミノ酸誘導体を縮合し、目的とする合成中間体である光学活性環状エナミドを大量スケールで得た。この環状エナミドに対し分子内Heck反応を行い、天然物の歪みのある特徴的なビスクロ[3.2.1]骨格の構築に成功した。ビスクロ[3.2.1]骨格から、天然物の基本骨格である四環性骨格へと立体選択的に誘導した。また、ビスクロ[3.2.1]骨格の立体化学を活用し、末端オレフィンに対し、立体選択的ヒドロホウ素化を行った。以上の変換を経て、天然物の有するすべての炭素原子を備えた合成中間体を光学活性体として合成した。

References

- 1) (a) Kluepfel, D.; Baker, H. A.; Piattoni, G.; Sehgal, S. N.; Sidorowicz, A.; Singh, K.; Vezina, C. *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 497. (b) Sygusch, J.; Brisse, F.; Hanessian, S. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 4021.
- 2) Evans, D. A.; Illig, C. R.; Saddler, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2478.
- 3) Fukuyama, T.; Li, L.; Laird, A. A.; Frank, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1587.
- 4) Endo, A.; Yanagisawa, A.; Abe, M.; Tohma, S.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6552.
- 5) Tohma, S.; Endo, A.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Synlett* **2001**, 1179.
- 6) Oppolzer, W.; Moretti, R.; Thomi, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6009.