

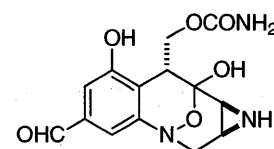
論文の内容の要旨

論文題目 FR900482 の不斉全合成

氏名 鈴木雅士

【序論】

FR900482 (1) は、藤沢薬品工業の研究グループにより放線菌 *Streptomyces sandaensis* No. 6897 株の培養液から単離構造決定された、抗腫瘍活性を有するアルカロイドである。P388 白血病細胞、B16 黒色腫細胞、EL4 リンパ腫細胞に対して強い細胞毒性 (IC₅₀ 値 ; 0.4 μg/mL) を示すばかりでなく、マイトマイシン C 耐性の癌細胞にも有効であることが明らかになっている。ヒドロキシルアミンヘミアセタールやアジリジンを含む高度に官能基化されたこの天然物は、多くの有機合成化学者の研究対象となり、これまでにラセミ体、光学活性体、形式全合成がそれぞれ 2 例ずつ報告されている。これらはいずれも特色ある手法を数多く含み、合成化学的に興味深い。その一方で解決すべき課題も残されており、特にカルバモイルオキシメチル基の立体選択的な導入には多くの研究グループが苦慮している。筆者は当課題の解決と併せて、従来の合成手法よりも効率的かつ実用的な FR900482 の不斉全合成経路を確立すべく検討を行った。



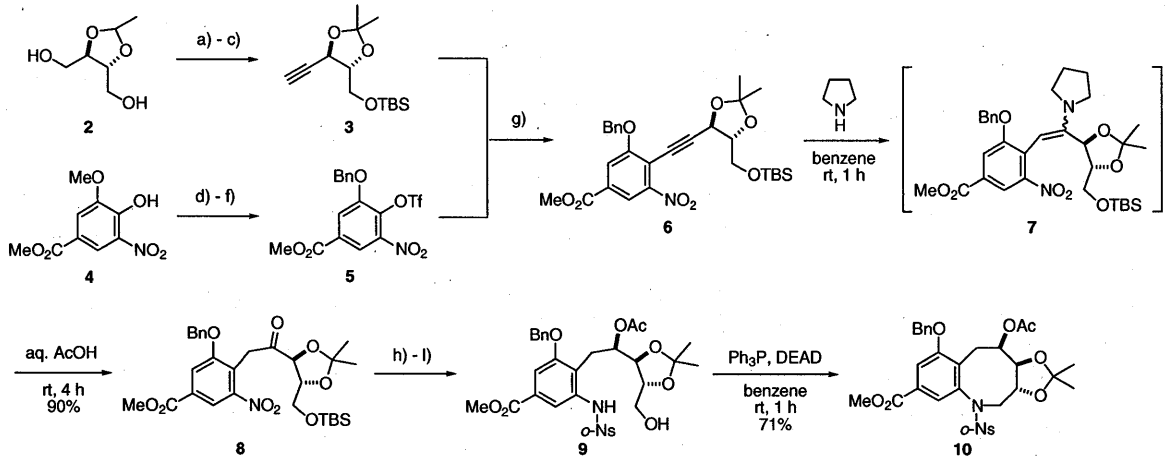
FR900482 (1)

【分子内光延反応を利用した(+)-FR900482 の形式全合成】

D-Tartaric acid から 3 工程で得られるジオール 2 の一方の水酸基を TBS エーテルとした後、残る水酸基を酸化し、次いで dimethyl 1-diazo-2-oxopropylphosphonate を用いて一炭素延長したアセチレン 3 を得た (Scheme I)。3 と、methyl 5-nitrovanillate (4) から 3 工程で調製したトリフラー ト 5 をカップリングして得たアルキン 6 に、ピロリジンを付加させてエナミンとした後、加水分

解することにより、FR900482の基本骨格を構成する炭素原子をすべて含むケトン **8** を合成した。ケトンの還元と生じた水酸基の保護、ニトロ基の還元とノシル化、TBS 基の除去を経て得られた ω -ヒドロキシニトロベンゼンスルホンアミド **9** を光延反応に付したところ、環化反応が速やかに進行し、ベンズアゾシン **10** が得られた。

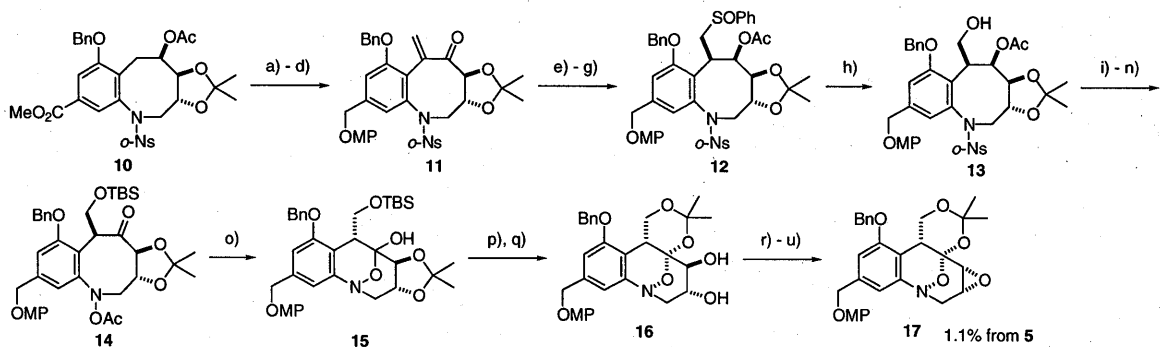
Scheme I^a



^a Reagents and conditions: a) NaH, TBSCl, THF, 0 °C, 3 h, 76%; b) (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -78 °C, 0.5 h; Et₃N, -78 °C to rt; c) dimethyl 1-diazo-2-oxopropylphosphonate, K₂CO₃, MeOH, 0 °C to rt, 2 h, 49% (2 steps); d) BBr₃·SMe₂, Cl(CH₂)₂Cl, 60 °C, 20 min, 61%; e) NaH, BnBr, DMF, 0 °C to rt, 5 h, 59%; f) Tf₂O, pyridine, CH₂Cl₂, 0 °C to rt, 1 h, 95%; g) Pd(OAc)₂, Ph₃P, THF/Et₃N (1/1), 65 °C, 1.5 h, 83%; h) Zn(BH₄)₂, Et₃N, -19 °C, 2.5 h; i) Ac₂O, DMAP, pyridine, rt, 3 h, 92% (2 steps); j) H₂ (1 atm), 10% Pt/C, MeOH, rt, 52 h, 65%; k) *o*-NsCl, pyridine, rt, 1 h, 73%; l) TBAF, THF, rt, 41 h, quant.

続いてベンズアゾシン **10** を Fukuyama 等がラセミ体全合成で用いた五環性エポキシド **17** へと導いた (Scheme II)。 **10** をエノン **11** を経てスルホキシド **12** へと変換した後、Pummerer 反応と引き続く NaBH₄ 還元を行い、7 位に立体選択的にヒドロキシメチル基を導入した。 **13** を *N*-アセトキシベンズアゾシン **14** へと変換し、hydrazine 処理すると、7 位の立体化学の反転を伴ってヘミアセタール **15** が生成した。 **15** をアセトナイド **16** とした後、*trans*-1,2-ジオールを 4 工程で *cis*- α -エポキシドへと変換し、五環性中間体 **17** を得た。

Scheme II^a



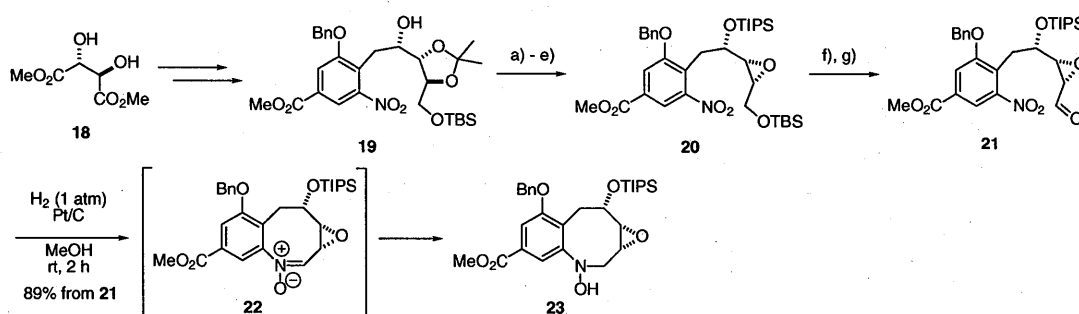
^a Reagents and conditions: a) DIBAL, CH₂Cl₂, -78 °C, 75 min; b) 4-methoxyphenol, DEAD, Ph₃P, benzene, rt,

20 min, 68% (2 steps); c) (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -78 °C, 0.5 h, then Et₃N, -78 °C to rt, 72%; d) Me₂NH·HCl, 37% aq HCHO, Et₃N, 2-PrOH, H₂O, 90 °C, 4.5 h; e) PhSH, Et₃N, THF, MeOH, rt, 3 h; then NaBH₄, 0 °C, 15 min, 84% (2 steps); f) Ac₂O, DMAP, pyridine, 0 °C to rt, 2.5 h, 80%; g) *m*-CPBA, CH₂Cl₂, -13 °C, 75 min; h) TFAA, Et₃N, toluene, 0 °C, 0.5 h; then NaBH₄, MeOH, -78 °C to rt, 1 h, 73% (2 steps); i) DIBAL, CH₂Cl₂, -78 °C, 1 h; j) TBSCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, rt, 1 h; k) Cs₂CO₃, PhSH, MeCN, rt, 1 h, 73% (3 steps); l) *m*-CPBA, CH₂Cl₂, rt, 30 min; m) Ac₂O, rt, 12 h; n) (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -78 °C, 0.5 h, then Et₃N, -78 °C to rt, 71% (3 steps); o) NH₂NH₂·H₂O, MeOH/CH₂Cl₂ (1/1), rt, 1 h, 78%; p) Amberlyst 15E, MeOH, 40 °C, 1 h, 90%; q) PPTS, Me₂C(OMe)₂, 2-methoxypropene, acetone, rt, 40 min, 78%; r) TESCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C, 3 h; s) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, rt, 3 h; t) TBAF, THF, rt, 1 h, 80% (3 steps); u) NaH, DMF, 120 °C, 10 min, 90%.

【分子内還元的ヒドロキシルアミノ化反応を利用した(+)-FR900482の効率的全合成】

五環性中間体 **17** のより効率的な合成方法を検討した。前述の手法に従って dimethyl L-tartrate (**18**) から調製した **19** の水酸基を TIPS 基で保護した後、アセトナイドと TBS 基の選択的除去、生じた一級水酸基の保護、10 位水酸基の選択的トシル化を経てエポキシド **20** を得た。**20** の TBS 基を除去して生じた一級水酸基を Dess-Martin periodinane を用いて酸化し、得られたアルデヒド **21** をメタノール中 Pt/C 存在下に接触還元したところ、*N*-ヒドロキシベンズアゾシン **23** が単一生成物として得られた。**21** のニトロ基がヒドロキシアミノ基となった時点で分子内のホルミル基と八員環ニトロソ **22** を形成し、これがさらに接触還元されて **23** を与えたものと考えられた。

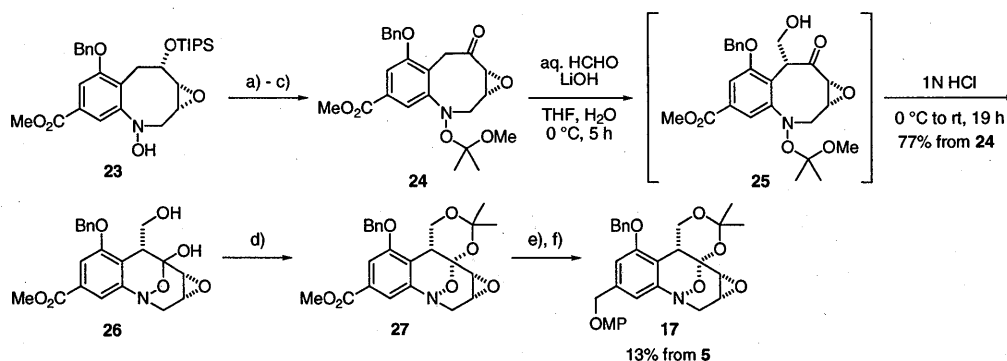
Scheme III^a



^a Reagents and conditions: a) TIPSOTf, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂, rt, 7 h; b) AcOH/H₂O (5/1), 100 °C, 4 h, 61% (2 steps); c) TBSCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, rt, 13 h; d) TsCl, DABCO, CH₂Cl₂, rt, 1.5 h; e) NaH, DMF, 0 °C to rt, 1 h, 76% (3 steps); f) CSA, MeOH, rt, 1 h; g) Dess-Martin periodinane, CH₂Cl₂, 0 °C to rt, 0.5 h.

得られた *N*-ヒドロキシベンズアゾシン **23** の水酸基をアセタール化した後、TIPS 基を除去し、生じた二級水酸基を Swern 酸化してケトン **24** とした (Scheme IV)。**24** を含水 THF 中、水酸化リチウム存在下にホルマリンと氷冷下で攪拌した後、反応系内に塩酸を加えて室温まで昇温させることにより、7 位への立体選択的なヒドロキシメチル基の導入と引き続きヘミアセタール化が同一反応容器内で進行し、効率良くアルコール **26** が得られた。さらに **26** をアセトナイド化し、エステル部位を *p*-メトキシフェノキシメチル基に変換し、五環性中間体 **17** とした。前述の合成経路と比較して 13 工程の短縮と 12 倍の収率改善が達成できた。

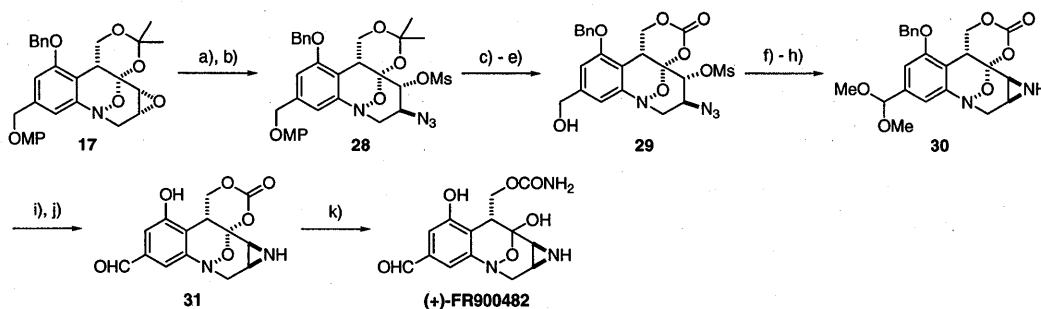
Scheme IV^a



^a Reagents and conditions: a) 2-methoxypropene, TsOH·H₂O, CH₂Cl₂, rt, 10 min; b) TBAF, THF, rt, 12 h, 91% (2 steps); c) (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -78 °C, 0.5 h, then Et₃N, -78 °C to rt, 82%; d) PPTS, 2-methoxypropene, 2,2-dimethoxypropane, acetone, rt, 3 h, 84%; e) DIBAL, CH₂Cl₂, -78 °C, 1 h, 99%; f) 4-methoxyphenol, DEAD, Ph₃P, benzene, rt, 15 min, 96%.

五環性エポキシド **17** を 11 工程で光学活性な FR900482 へと導いた (Scheme V)。 **17** をメシラート **28** とした後、アセトナイドのカーボネートへの変換と *p*-メトキシフェニル基の除去を行い、ベンジルアルコール **29** を得た。 **29** を PCC 酸化し、得られたアルデヒドをジメチルアセタールとして保護した後、アジド基の還元を塩基存在下で行うことにより、アジリジン **30** を得た。 **30** の脱保護を行い、最後にカーボネートを加アンモニア分解することにより、光学活性な FR900482 を得た。

Scheme V^a



^a Reagents and conditions: a) LiN₃, DMF/H₂O (10/1), 120°C, 3.5 h, 83%; b) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, rt, 3 h, 80%; c) TFA, CH₂Cl₂, rt, 3 h; d) (Cl₃CO)₂C=O, pyridine, CH₂Cl₂, 0°C, 30 min, 92% (2 steps); e) (NH₄)₂Ce(NO₃)₆, MeCN/H₂O (4/1), rt, 10 min, 84%; f) PCC, MgSO₄, CH₂Cl₂, rt, 1.5 h; g) CSA, CH(OMe)₃/MeOH (1/4), rt, 1 h, 81% (2 steps); h) Ph₃P, *i*-Pr₂NEt, THF/H₂O (10/1), 60°C, 1.5 h, 85%; i) H₂ (1 atm), 10% Pd/C, EtOH, rt, 2.5 h, 97%; j) 1% HClO₄, THF/H₂O (10/1), rt, 3.5h; k) NH₃ (gas), THF, rt, 2h, 83% (2 steps).