

論文の内容の要旨

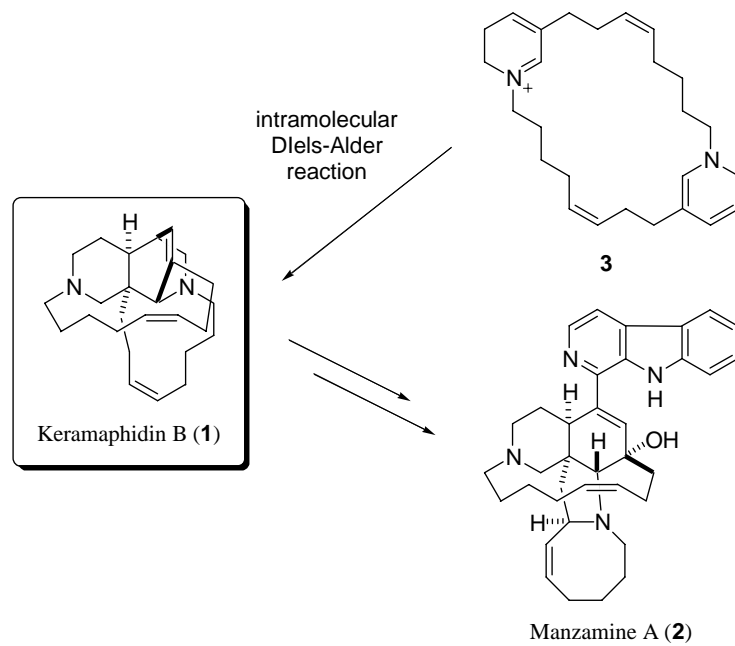
論文題目 ケラマフィジン B の合成研究

氏 名 富成 祐介

【序論】

ケラマフィジン B (1) は沖縄県慶良間諸島原産の海綿 *Amphimedon* 属より単離されたアザビシクロ[2.2.2]環を有する五環性アルカロイドである¹⁾(Scheme 1)。

Scheme 1

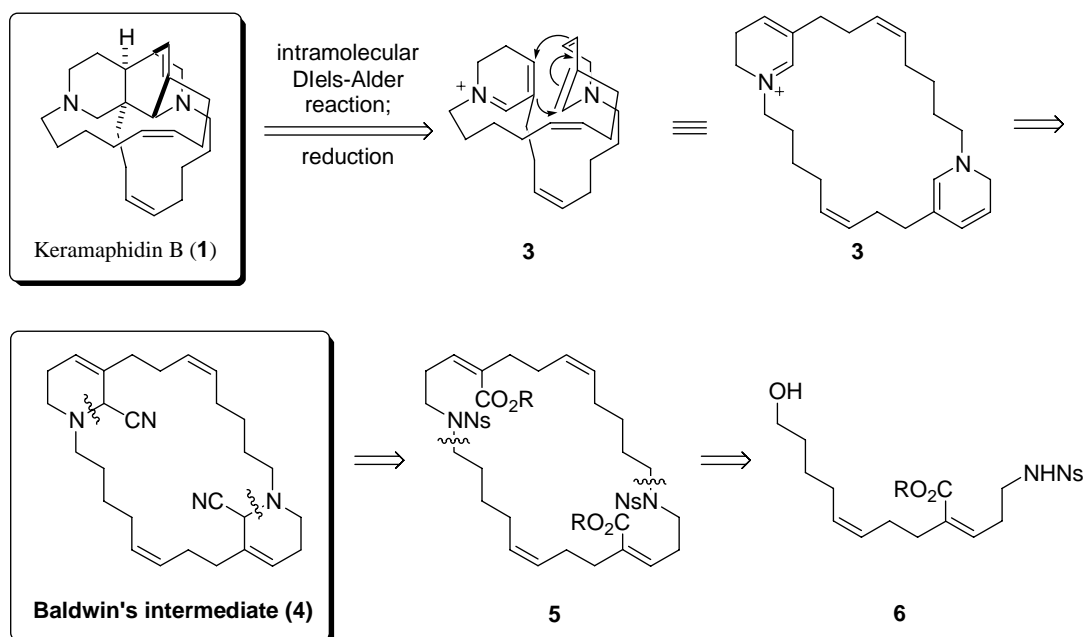


本化合物は鏡像異性体の混合物として天然に存在し、白血病及び上皮性癌に対する抗がん活性を有している。また、マンザミンA (2)を始めとする抗腫瘍活性物質マンザミン類の生合成中間体であり、さらに、本化合物自身はビスジヒドロピリジン誘導体 3 の分子内 Diels-Alder 反応によって生成するという極めて興味深い生合成仮説が提唱されている²⁾。1998 年、1999 年に Baldwin らは、この生合成仮説類似の全合成研究を報告した³⁾。しかしながら、大環状骨格の構築において高希釈条件を必要とするため大量化が困難であることに加え、長時間の反応時間を必要としていた。さらに、最終段階である分子内 Diels-Alder 反応の収率は 0.2-0.3% と極めて低収率にとどまっている。私はケラマフィジン B (1) の特異な構造とその生合成仮説に興味を持ち、本研究に着手した。

【逆合成解析】

Baldwin らによる分子内 Diels-Alder 反応の改善も視野に入れ、生合成仮説に基づいた逆合成解析を行った (Scheme 2)。分子内 Diels-Alder 反応前駆体 3 は、Baldwin らの中間体 4 から誘導することとした。4 は 26 員環化合物 5 より誘導することとし、Ns 基を用いた環状 2 級アミン合成法⁴⁾を適用することで、5 を合成することとした。また、5 は共通の中間体 6 より、形式的に二量化することで誘導可能であると考えられる。

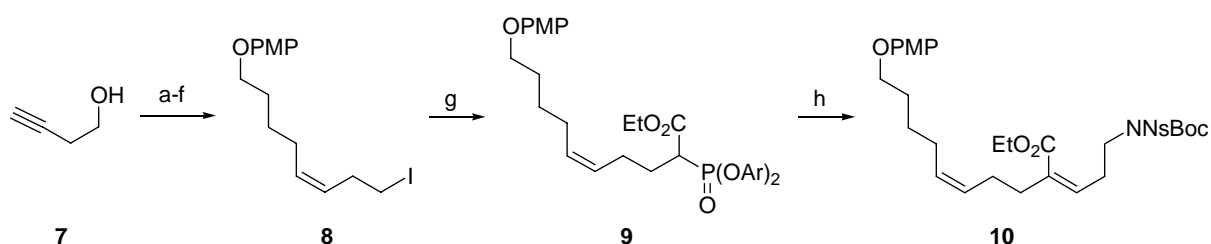
Scheme 2



【合成研究】

ホモプロパルギルアルコール(7)を出発原料とし、6工程を経て *cis* 二重結合を有するヨウ化物 8 とした (Scheme 3)。続いて、*Z*-選択的な Horner-Emmons 反応を試みるため、安藤の試薬⁵⁾を作用させてホスホン酸エステル 9 とした。続く Horner-Emmons 反応は円滑に進行し、*Z*-選択的に目的とする化合物 10 を与えた。

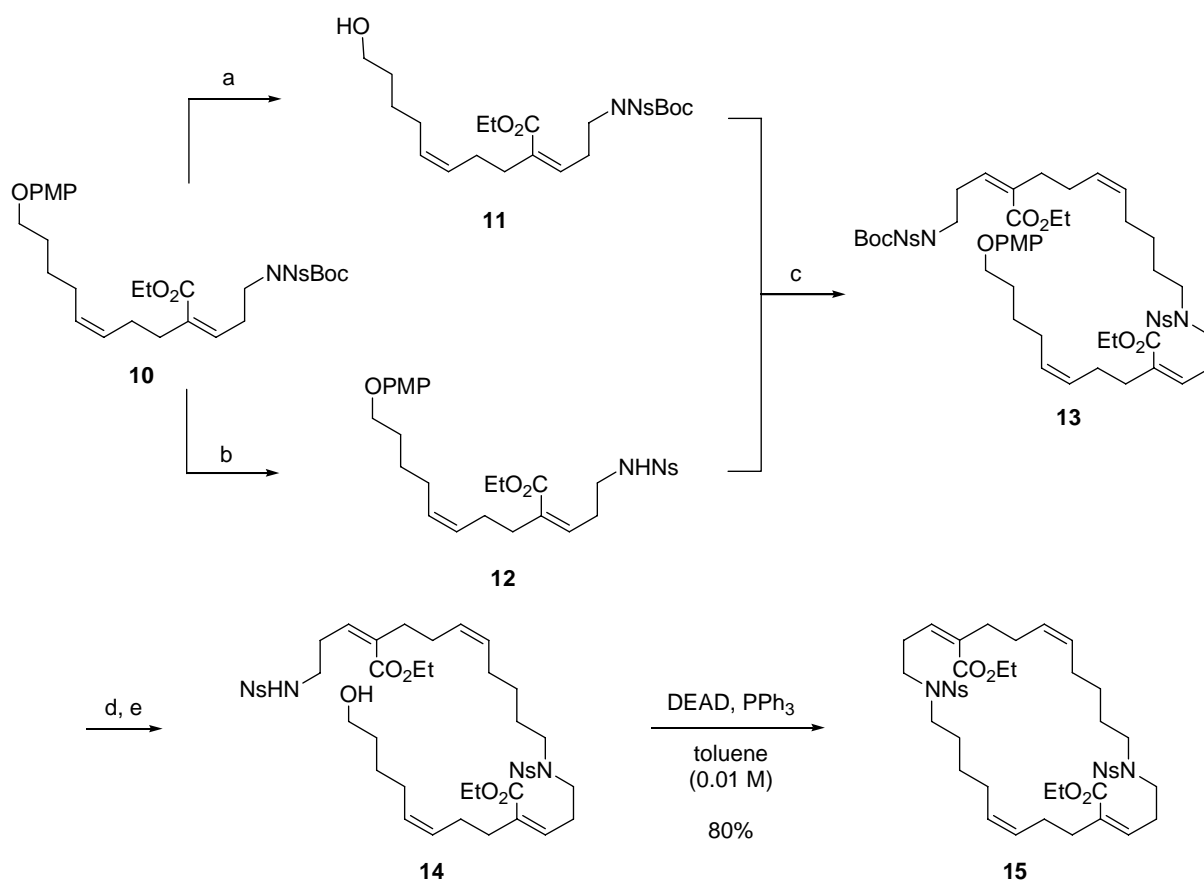
Scheme 3



Reagents and conditions: (a) DHP, CSA, CH₂Cl₂, 88%; (b) *n*-BuLi, THF, -78 °C; PMPO(CH₂)₄Br, *n*-Bu₄NI, HMPA, TMEDA, -78 °C to rt; (c) CSA, MeOH, 80% (2 steps); (d) Lindlar's cat., H₂, quinoline, MeOH; (e) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 80% (2 steps); (f) NaI, acetone, reflux, 85%; (g) (ArO)₂P(O)CH₂CO₂Et, NaH, DMF, 86%; (h) NaH, THF, 0 °C; OHC(CH₂)₂NNsBoc, -78 to 0 °C, 81%; Ar = 2-isopropylphenyl.

得られた共通の中間体 **10** をそれぞれアルコール **11** 及び Ns アミド **12** へと変換した後、光延反応により連結して二量体 **13** とした(Scheme 4)。さらに、PMP 基及び Boc 基を順次除去して環化前駆体 **14** へと変換した。鍵となる大員環の構築は光延反応により円滑に進行し、良好な収率にて目的とする 26 員環化合物 **15** を得ることができた。

Scheme 4

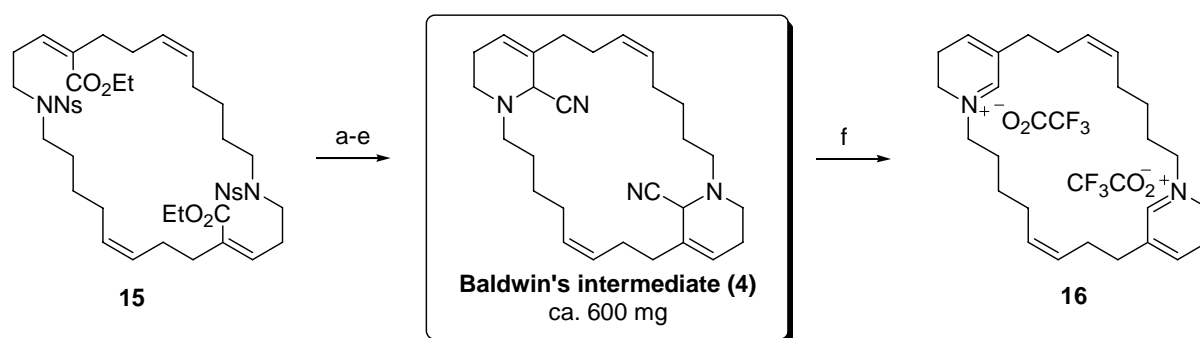


Reagents and conditions: (a) CAN, CH₃CN-H₂O, 92%; (b) TFA, anisole, CH₂Cl₂, 94%; (c) DEAD, PPh₃, toluene, 96%; (d) TFA, anisole, CH₂Cl₂, 93%; (e) CAN, CH₃CN-H₂O, 91%.

26員環化合物 **15** は Ns 基を用いて構築した過去最大の員数を有する化合物であり、本反応が極めて大きな環状アミンの合成にも有用であることを示すことができたと考えている。

続いて、**15** より 5 工程を経てアミノニトリルへと変換し、Baldwinらの合成中間体 **4**³⁾ へと導いた(Scheme 5)。この結果、Baldwin中間体の効率的な合成法を確立し、ケラマフィジンBの形式的全合成を達成した。

Scheme 5

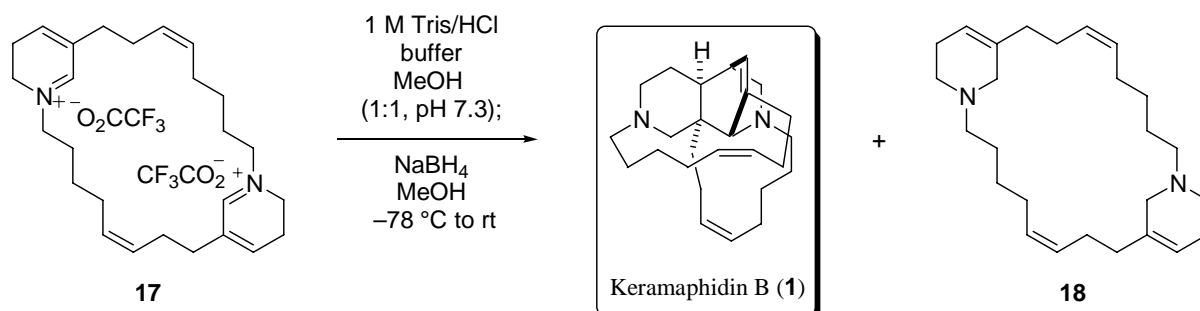


Reagents and conditions: (a) DIBAL, THF, 0 °C, 91%; (b) TPAP, NMO, CH₂Cl₂, 90%; (c) TBSCN, TBAF, CH₂Cl₂, 93%; (d) PhSH, Cs₂CO₃, CH₃CN, 50 °C, 85%; (e) TBAF, THF, 0 °C; TMSCN, BF₃•OEt₂, 0 °C to rt, 65-73%; (f) CF₃CO₂Ag, MeOH, quant..

続いて、トリフルオロ酢酸銀にて処理し、ビスジヒドロピリジニウム誘導体 **16** へと変換した。

得られた **16** を Baldwin らの分子内 Diels-Alder 反応の条件に付した (Scheme 6)。この結果、主生成物としてビステトラヒドロピリジン **18** が得られたが、粗生成物の中に極少量のケラマフィジン B (**1**) の生成を確認した。

Scheme 6

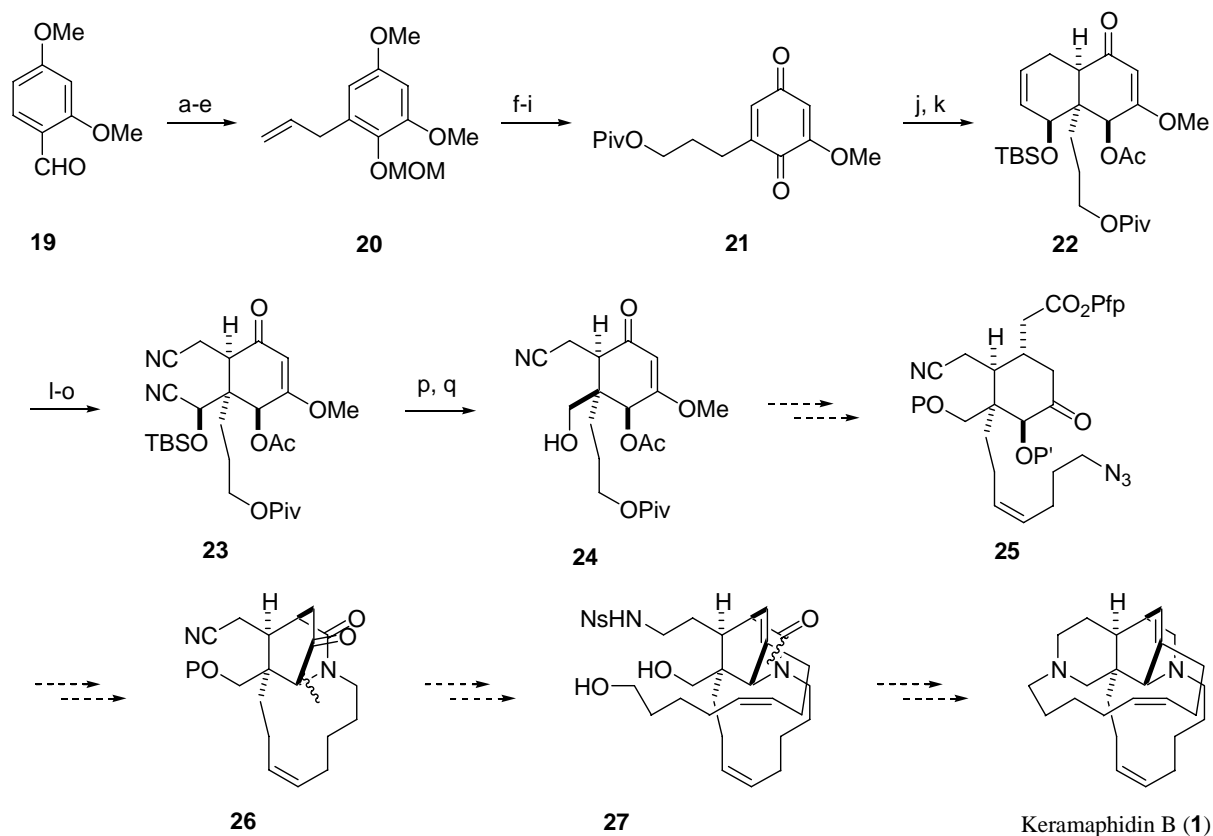


【新規ルートによる合成】

生合成仮説に基づく合成を試みる一方で、ケラマフィジン B (**1**) の効率的な合成ルートの確立を目指した研究も行った。すなわち、2,4-ジメトキシベンズアルデヒド(**19**)を出発原料とし、Baeyer-Villiger 酸化、Claisen 転位、ヒドロホウ素化を含む 9 工程を経てキノン **21** へと誘導した(Scheme 7)。キノン **21** と 1-シロキシジエンの Diels-Alder 反応は円滑に進行し、カルボニル基の還元及びアセチル化を経て高収率、高立体選択的に二環性化合物 **22** を得た。続いて **22** の二置換二重結合のみを選択的にジオール化し、四酢酸鉛で処理する

ことでジアルデヒドとして開環した。得られたジアルデヒドをジオキシムとした後、メタンスルホニルクロリドにて処理することで Beckmann 型の反応によりジニトリル化合物 **23** へと変換した。**23** のシアノヒドリン部位をフッ化銀によってアルデヒドへと変換した後、水素化ホウ素ナトリウムによって還元することでアルコール **24** を得ることができた。本合成経路は大量化が容易であり、今後の検討に十分な量の重要中間体 **24** を供給することが可能となった。現在、**24** から環化前駆体 **25** への変換について検討中である。

Scheme 7



Reagents and conditions: (a) SeO_2 , aq. H_2O_2 , *t*-BuOH; (b) K_2CO_3 , MeOH- H_2O , 99% (2 steps); (c) allyl bromide, K_2CO_3 , DMF, 91%; (d) PhNET_2 , reflux, 93%; (e) MOMCl, NaH, *n*- Bu_4NI , DMF, 91%; (f) $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$, THF; aq. H_2O_2 , aq. NaOH; (g) PivCl, Py, 87% (2 steps); (h) CSA, MeOH, 98%; (i) CAN, $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$, 0 °C, 85%; (j) 1-*tert*-butyldimethylsiloxy-*trans*-1,3-butadiene, hydroquinone, 80 °C; NaBH_4 , MeOH, 0 °C; (k) Ac_2O , DMAP, Py, 81% (2 steps); (l) OsO_4 , NMO, acetone- H_2O , 90%; (m) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, CH_2Cl_2 , 0 °C; (n) $\text{HONH}_2\cdot\text{HCl}$, Py; (o) MsCl, Py, 74% (3 steps); (p) AgF, CH_3CN , 79%; (q) NaBH_4 , MeOH, 0 °C, 99%.

【参考文献】

- 1) J. Kobayashi *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 4383 (1994); 2) J. E. Baldwin *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2059 (1992); 3) (a) J. E. Baldwin *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **37**, 2661 (1998); (b) J. E. Baldwin *et al.*, *Chem. Eur. J.*, **5**, 3154 (1999); 4) T. Fukuyama *et al.*, *Chem. Commun.*, 353 (2004); 5) K. Ando, *J. Org. Chem.*, **62**, 1934 (1997).