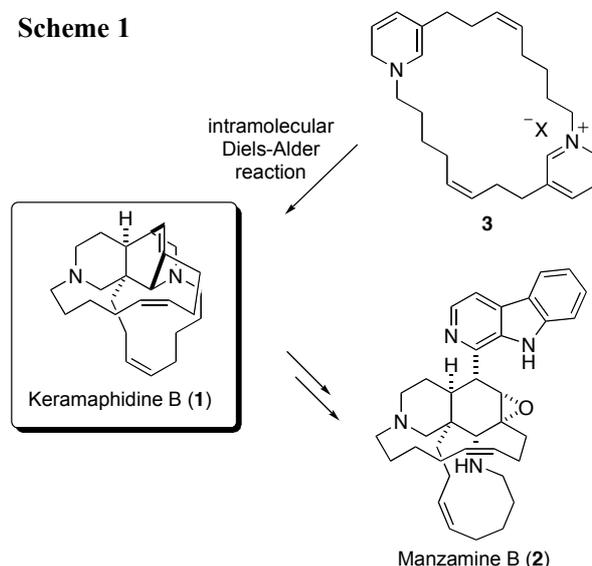


審査の結果の要旨

氏名 富成 祐介

ケラマフィジン B (1) は沖縄原産の海綿 *Amphimedon sp.* 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 (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、抗がん活性 (白血病及び上皮性癌に対する毒性) を有している。一方、マンザミン B (2) を始めとする抗腫瘍活性、抗マラリア活性等多くの興味深い生理活性を有するマンザミン類の生合成中間体である。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おり、1998 年、1999 年に Baldwin らは、

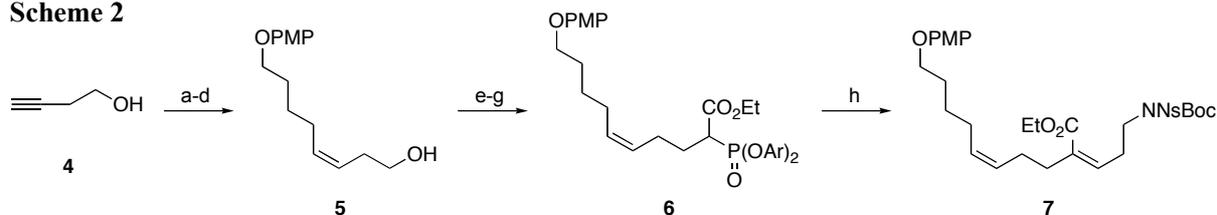
Scheme 1



この生合成仮説類似の全合成研究を報告している。しかしながら、大環状化合物構築において、高希釈条件を必要とするため大スケールでの合成に問題があった。また、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。富成はより効率的なケラマフィジン B (1) の合成法の確立を目指して研究を行った。

ホモプロパルギルアルコール (4) を出発原料とし、7 工程を経てホスホン酸エステル 6 とした。続く Ando-Horner-Emmons 反応は円滑に進行し、完全な Z-選択性にて目的とする化合物 7 を与えた。

Scheme 2

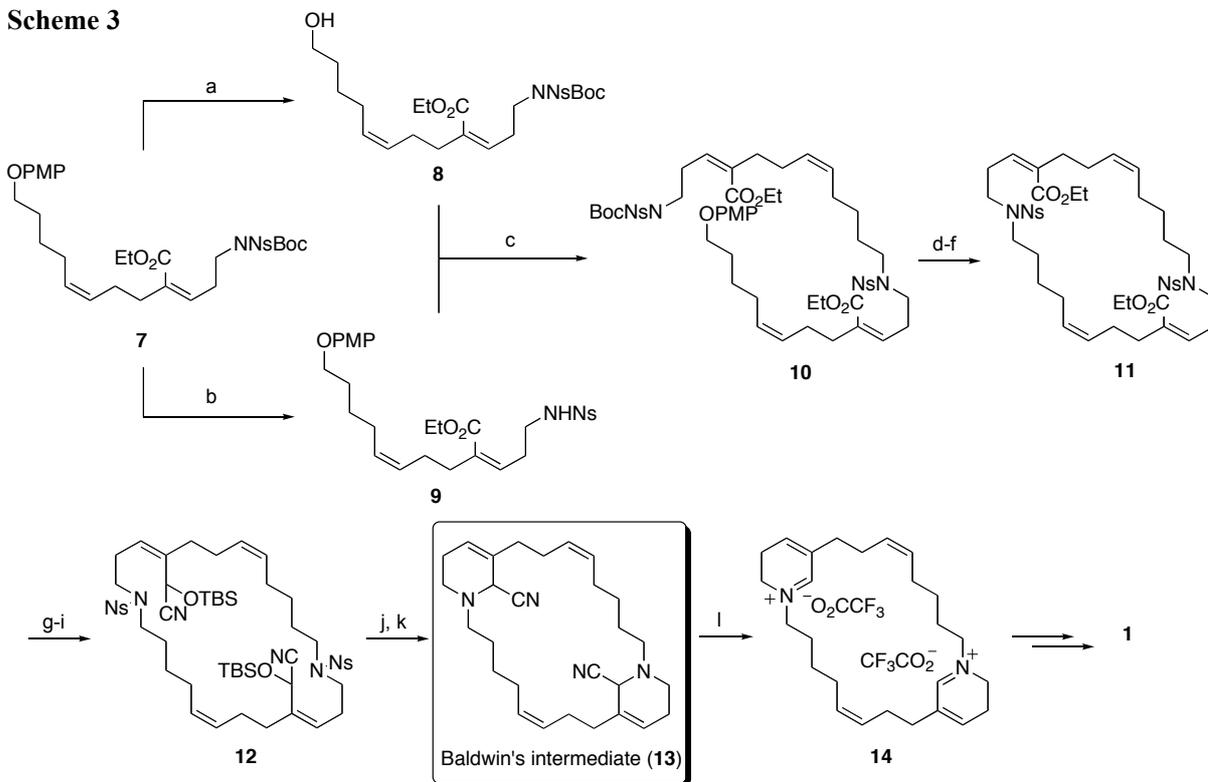


Reagents and conditions: (a) DHP, CSA (cat.), CH_2Cl_2 , 94%; (b) *n*-BuLi, THF, -78°C ; $\text{PMPO}(\text{CH}_2)_4\text{Br}$, *n*-Bu₄NI (cat.), HMPA, TMEDA, -78°C to rt; (c) CSA (cat.), MeOH, 88% (2 steps); (d) Lindlar's cat., H_2 , quinoline, MeOH; (e) MsCl, Et₃N, CH_2Cl_2 , 80% (2 steps); (f) NaI, acetone, reflux, quant.; (g) $(\text{ArO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, NaH, DMF, 86%; (h) NaH, THF, 0°C ; $\text{OHC}(\text{CH}_2)_2\text{NNsBoc}$, -78 to 0°C , 81%; Ar = 2-isopropylphenyl.

得られた共通の前駆体 7 より二量体 10 へ変換した後、保護基を順次除去して環化前駆体とした (Scheme 3)。大員環の構築は Mitsunobu 反応により円滑に進行し、短時間かつ良好な収率にて目的とする 26 員環化合物 11 を得た。26 員環化合物 11 は Ns 基を用いて構築した過去最大の員数であり、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した。続いて、11 より 5 工程を経てアミノニトリルへと変換し、富成は Baldwin らの合成中間体 13 を 0.6 g 以上合成した。すなわち、Baldwin 中間体の効率的な合成法を確立し、形式的全合成を達成したことになる。最後に、Baldwin らの条件下、分子内 Diels-Alder 反応を試みたと

ころ、単離には至っていないものの、粗生成物の中に極少量のケラマフィジン B(1)と思われるスペクトルデータを有する化合物の存在を確認した。

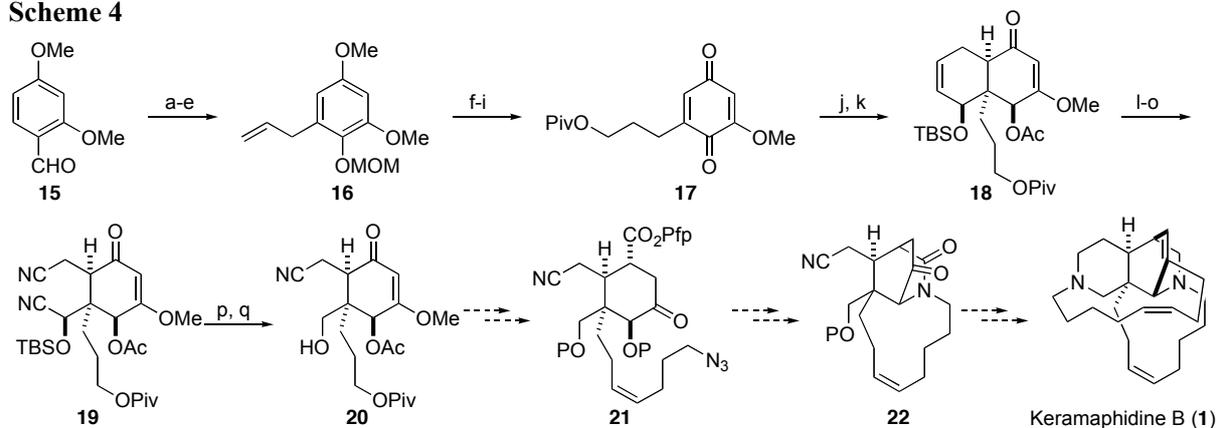
Scheme 3



Reagents and conditions: (a) CAN, CH₃CN-H₂O, 92%; (b) TFA, anisole, CH₂Cl₂, 94%; (c) DEAD, PPh₃, toluene, 85%; (d) TFA, anisole, CH₂Cl₂, 93%; (e) CAN, CH₃CN-H₂O, 91%; (f) DEAD, PPh₃, toluene (0.01 M), 80%; (g) DIBAL, THF, 0 ° C, 90%; (h) TPAP (cat.), NMO, CH₂Cl₂, 90%; (i) TBSCN, TBAF (cat.), CH₂Cl₂, 80%; (j) PhSH, Cs₂CO₃, CH₃CN, 50 ° C, 80%; (k) TBAF, THF, 0 ° C; TMSCN, BF₃·OEt₂ (cat.), 0 ° C to rt, 73%; (l) CF₃CO₂Ag, MeOH.

一方、より効率的な合成ルートの探索も行った。すなわち、2,4-ジメトキシベンズアルデヒド(15)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 17 へと誘導した (Scheme 4)。

Scheme 4



Reagents and conditions: (a) SeO₂ (cat.), aq. H₂O₂, *t*-BuOH; (b) K₂CO₃, MeOH-H₂O, 95% (2 steps); (c) allyl bromide, K₂CO₃, DMF, 91%; (d) PhNEt₂, reflux, 93%; (e) MOMCl, NaH, *n*-Bu₄NI (cat.), DMF, 92%; (f) BH₃·SMe₂, THF; aq. H₂O₂, aq. NaOH; (g) PivCl, Py, 87% (2 steps); (h) CSA (cat.), MeOH, 98%; (i) CAN, CH₃CN-H₂O, 0 ° C, 85%; (j) 1-*tert*-butyldimethylsiloxy-*trans*-1,3-butadiene, hydroquinone (cat.), 80 ° C; NaBH₄, MeOH, 0 ° C; (k) Ac₂O, DMAP (cat.), Py, 83% (2 steps); (l) OsO₄ (cat.), NMO, acetone-H₂O, 90%; (m) Pb(OAc)₄, CH₂Cl₂, 0 ° C; (n) HONH₂·HCl, Py; (o) MsCl, Py, 74% (3 steps); (p) AgF, CH₃CN, 79%; (q) NaBH₄, MeOH, 0 ° C, 85%.

キノン **17** 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 **18** を得た。続いて **18** 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ジニトリル化合物 **19** へと変換した。さらに、**19** 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 **20** を得た。本化合物はケラマフィジン B(**1**)を効率的に合成する上で必要となる全ての立体を有している極めて重要な中間体である。

以上のように、富成は、ケラマフィジン B(**1**)の効率的な形式的全合成を達成し、生合成仮説に基づく Diels-Alder 反応の詳細な検討を行うために十分なサンプル量の供給を可能とした。また、より効率的な合成経路の探索も併せて行い、ケラマフィジン B(**1**)の合成における重要中間体の合成経路を確立した。これにより、ケラマフィジン B(**1**)のみならず、その類縁体である強力な抗腫瘍活性物質マンザミン類の合成への道を開いた。したがって、薬学研究に寄与するところ大であり、博士（薬学）の学位を授与するに値するものと認めた。