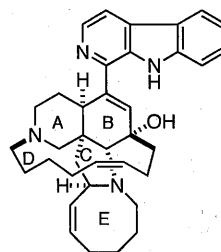


論文の内容の要旨

(+) -
✓

論文題目 Manzamine A の合成研究

氏名 北 陽一

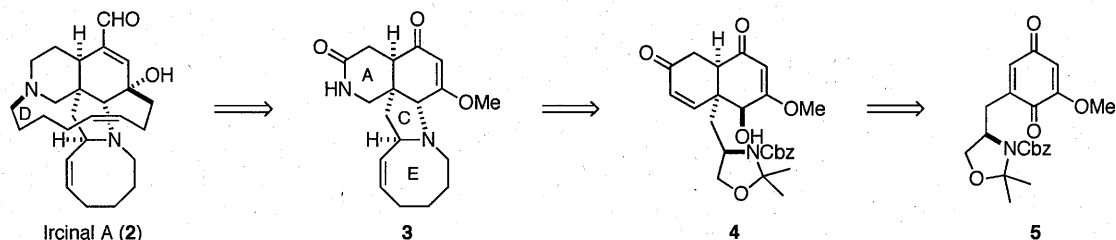


Manzamine A (1)

Manzamine A(1)は沖縄産海綿より単離され、X線結晶構造解析により構造決定が為されたβ-カルボリンアルカロイドである。本天然物は抗腫瘍活性を始めとして、抗HIV、抗菌、抗マラリア活性など多様な生理活性を有していることから薬理的に高い関心が持たれている。また、5つの不斉中心を有するその複雑な五環性の主骨格は合成化学的にも興味深く、数多くの合成研究が為されている。

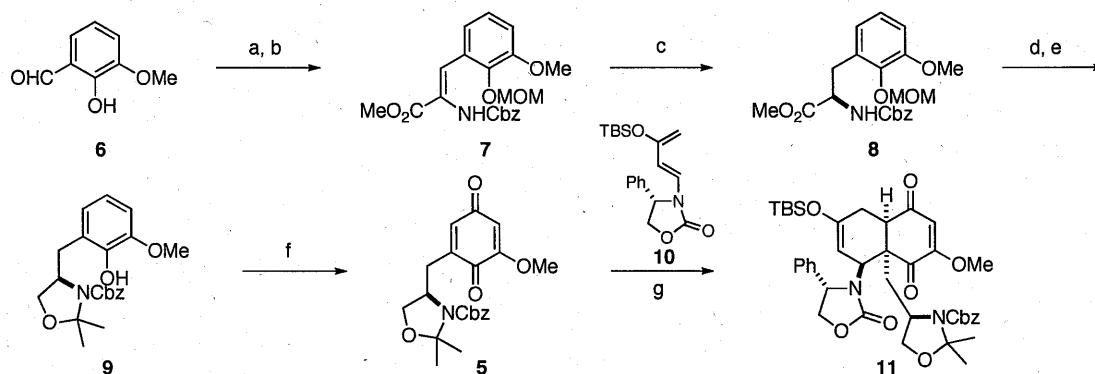
逆合成解析を示す(Scheme 1)。Manzamine A は Ircinal A(2)より二段階にて導かれることが知られている。この化合物の特徴的な構造である D 環部 13 員環は合成の終盤で構築し、上部の一炭素導入はビニログラスエステル 3 への求核付加反応を利用する。また、下部の C、E 環部は 4 に示すアセトニド基で保護されたアミノアルコールを足がかりとして構築し、A 環部はエノンからの変換により構築する。この *cis*-デカリン骨格はブタジエン誘導体とキノン 5 との分子間不斉 Diels-Alder 反応により得ることとした。

Scheme 1



市販の *o*-vanillin(6)を MOM 基で保護し、Horner-Wadsworth-Emmons 反応を行い 7 とした(Scheme 2)。7 に対し、キラルなロジウム触媒を用い水素添加を行うことで 8 へと導いた。続いて、エステル部位をアルコールへと還元し、酸による MOM 基の除去、アセトニド基による保護を経てフェノール 9 とし、これを Fremy 塩により酸化することによりキノン 5 を得た。5 に対し不斉補助基を有するアミノシロキシジエン 10 を作用させたところ、94%収率、単一の異性体として付加体 11 を得ることに成功した。

Scheme 2

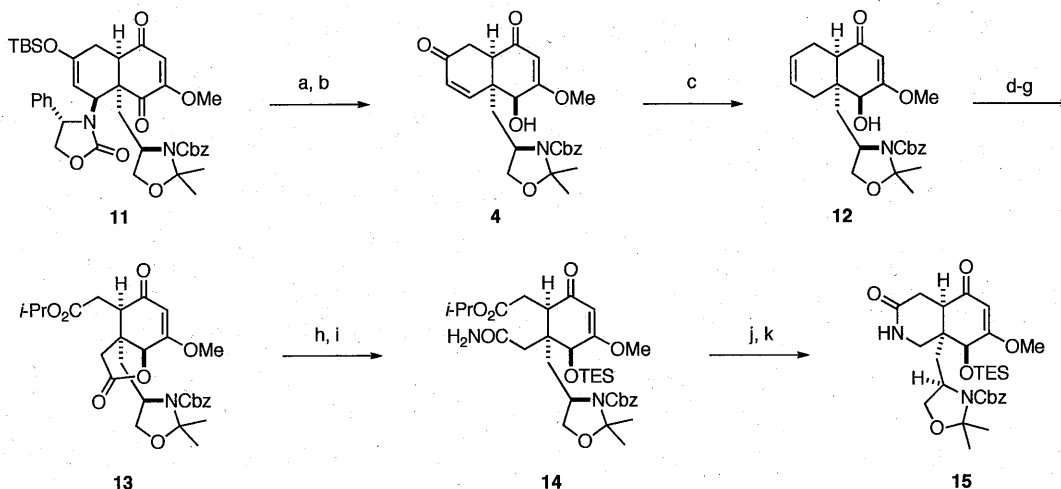


Reagents and Conditions: (a) MOMCl, K_2CO_3 , acetone, 95%; (b) $MeO_2CCH(NHCbz)P(O)(OMe)_2$, TMG, CH_2Cl_2 , 99% (Z only); (c) $[(COD)-(R, R)\text{-Et-Du-PHOS}]\text{Rh}(\text{OTf})$ (0.13 mol%), H_2 (1000 psi), MeOH, 97%, > 99% ee; (d) $LiBH_4$, THF; aq. HCl, 95%; (e) 2,2-dimethoxypropane, $BF_3 \cdot OEt_2$, acetone, 93%; (f) Fremy's salt, CH_3CN -phosphate buffer, 88% (g) CH_2Cl_2 , 94%.

得られた Diels-Alder 反応成績体 11 のケトン部位を立体選択的に還元した後、TBS 基を除去するとオキサゾリジノン環の脱離が進行し、エノン 4 が得られた(Scheme 3)。エノン 4 をジアゼン転位によりオレフィン 12 へと変換した後、二重結合の切断を含む 4 段階を経て 13 とした。次にラクトン部位をアンモニアを用いて開環し、生じた水酸基を保護することで 14 を得た。最後に、超原子価ヨウ素試薬を用いた Hofmann 転位と続く Alloc 基の除去を行

うことで Manzamine A の A 環部の構築を行うことができた。しかしながら、この後に E 環部の構築を行うことは困難であった。従ってこの経路は断念することとし、E 環部を合成の序盤で構築することとした。

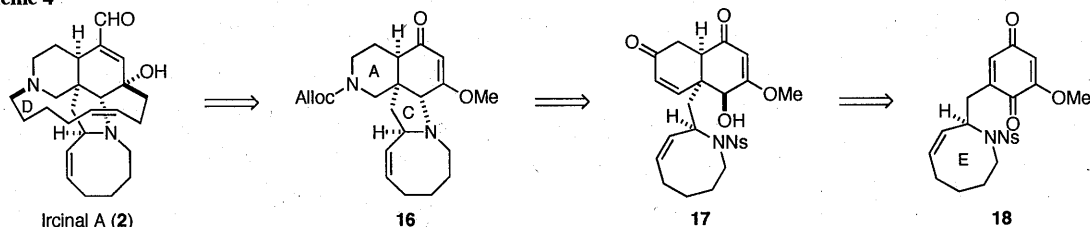
Scheme 3



Reagents and Conditions: (a) NaBH₄, MeOH, 0 °C; (b) TBAF, THF, 98% (2 steps); (c) TsNHNH₂, MeOH, 50 °C; NaBH₃CN, AcOH, reflux, 81%; (d) OsO₄, NMO, acetone-H₂O, 60%; (e) NaIO₄, THF-H₂O; (f) Jones' rgt, acetone, 87% (2 steps); (g) *i*-PrOTs, K₂CO₃, DMF, 40 °C, 85%; (h) NH₃, MeOH; (i) TESCl, Im, DMF, 70% (2 steps); (j) PIFA, Py, toluene, 100 °C; allyl alcohol, reflux, 70%; (k) Pd(PPh₃)₄, pyrrolidine, toluene, 60 °C, 80%.

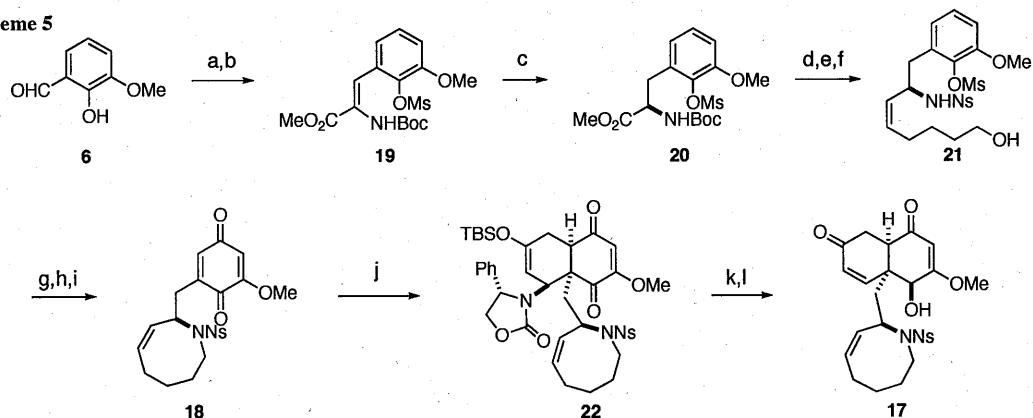
すなわちキノン **18** に対する分子間不斉 Diels-Alder 反応を行った後に、A、C 環部の構築を行い、最後に D 環部の構築を行う (Scheme 4)。E 環部 8 員環の形成には Ns を利用した中員環構築法を用いることとした。

Scheme 4



まず、*o*-vanillin より、先と同様の手法を用いて **20** を得た (Scheme 5)。このエステル部位をアルデヒドへと還元した後、Wittig 反応を行うことで Z 体のオレフィン構築し、酸による Boc、TBS 基の除去、生じたアミノアルコールのアミノ基選択的なスルホニル化を行うことでノシルアミド **21** へと変換した。**21** に対する Ns 基を利用した中員環構築は 94% と高い収率で進行し、E 環部 8 員環を構築することができた。Ms 基の除去は比較的困難であり検討を要したが、LHMDS を用いると良好な収率で進行することが分かった。得られたフェノールを Fremy 塩により酸化することで得られるキノン **18** に対し、先のアミノシロキシジェン **10** を作用させたところ、92% の収率で付加体 **22** を単一の異性体として得ることに成功した。次に、**22** のケトン部位を convex 面より立体選択的に還元し、TBAF を用いてエノン **17** へと導いた。

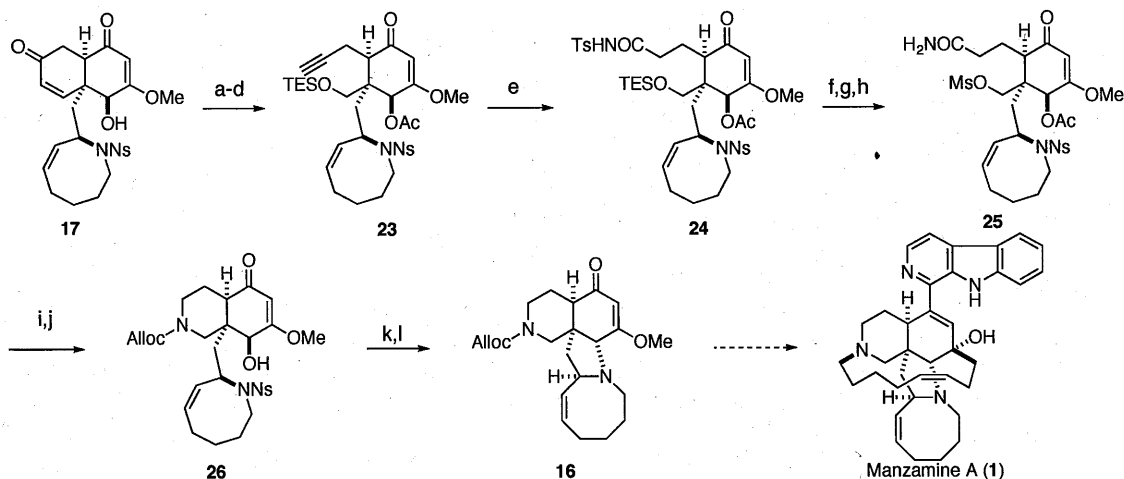
Scheme 5



Reagents and Conditions: (a) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C, 95%; (b) BocHNCH(P(O)(OMe)₂)CO₂Me, TMG, CH₂Cl₂, 99%; (c) [(COD)-(R,R)-Et-Du-PHOS]Rh[OTf] (0.18 mol%), H₂ (1000 psi), MeOH, 95%, >99% ee; (d) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C; (e) TBSO(CH₂)₅PPh₃, KHMDS, THF; (f) HCl, MeOH; evaporation; NsCl, NaHCO₃, CH₂Cl₂-H₂O, 71% (3 steps); (g) PPh₃, DEAD, toluene, 94%; (h) LHMDS, THF, 90%; (i) Fremy's salt, CH₃CN-phosphate buffer, 82%; (j) **10**, CH₂Cl₂, 92% (single isomer); (k) NaBH₄, MeOH, 0 °C; (l) TBAF, THF, 81% (2 steps).

エノン **17** に対し、エポキシ化と続く Eschenmoser-Tanabe 解裂を行い **23** とした (Scheme 6)。得られたアルキン **23** に対し、ヨウ化銅を用いた末端アルキンのアミド化反応を試みたところ、*N*-トシルアミド **24** を得ることに成功した。得られた **24** はメチル化を行った後アンモニアを作用させることで一級アミド **25** へと変換した。続いて TES 基を除去し、生じた水酸基を Ms 化することで **26** とした後、Hofmann 転位反応により一炭素の減炭反応を行い、更に得られたカーバメートに対し炭酸カリウムを作用させることで A 環部を構築した。最後に Ns 基を除去したのち、四塩化炭素とホスフィンを用いた脱水反応を行うことで C 環部の構築に成功した。今後、上部の一炭素導入と D 環部 13 員環を構築することで Manzamine A へと導く予定である。

Scheme 6



Reagents and Conditions: (a) TBHP, Triton B, THF, -23 °C, 72%; (b) Ac₂O, Py, 88%; (c) NsNHNH₂, AcOH-THF; evaporation; NaBH₄, AcOH-THF, 0 °C, 61%; (d) TESOTf, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂, 60% (2 steps); (e) TsN₃, CuI, Et₃N, CHCl₃-H₂O, 69%; (f) MeI, K₂CO₃, DMF, 60 °C; (g) liq. NH₃, 69% (2 steps); (h) HCl, MeOH, 0 °C; evaporation; MsCl, Py, 0 °C; (i) PhI(OAc)₂, allyl alcohol, 60 °C, 71% (2 steps); (j) K₂CO₃, MeOH, 40 °C, 70%; (k) HSCH₂CO₂H, LHMDS, DMF, 60 °C, 80%; (l) Me₂PhP, Et₃N, CCl₄, reflux, 73%.