

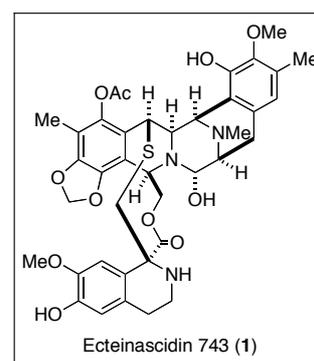
論文の内容の要旨

論文題目 エクテナサイジン 743 の合成研究

氏 名 乾 朋彦

【背景・目的】

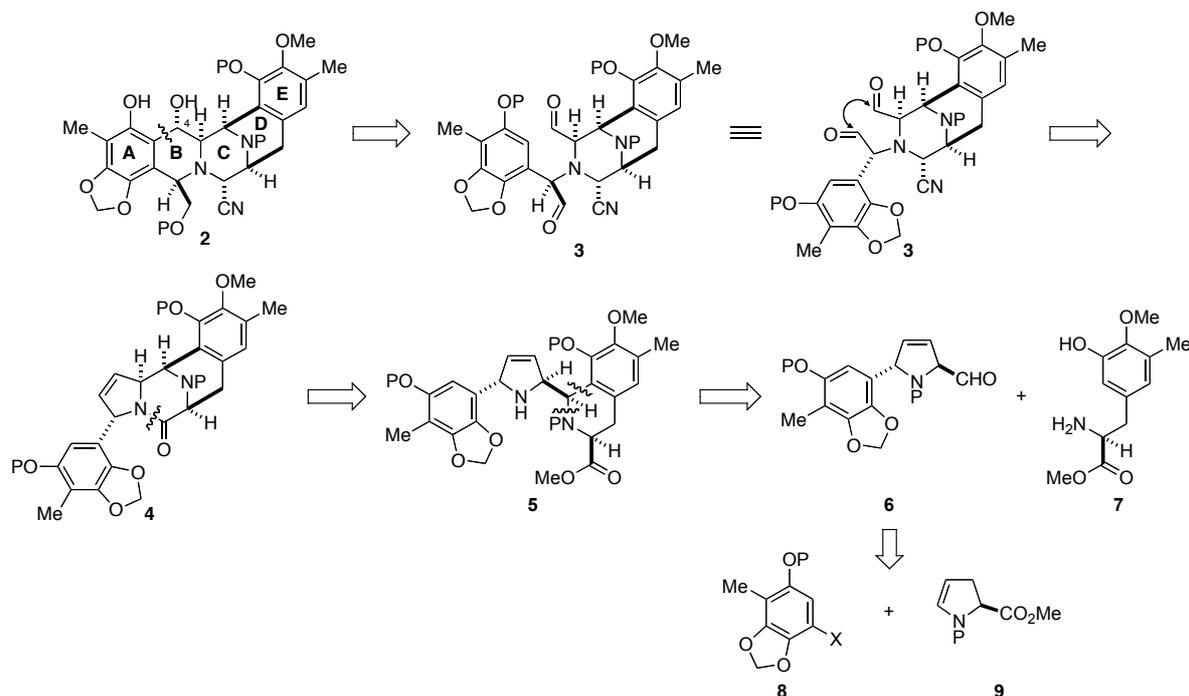
エクテナサイジン 743 (**1**) は 1992 年、Rinehart らによってカリブ海原産のホヤ *Ecteinascidia turbinata* から単離、構造決定されたテトラヒドロイソキノリンアルカロイドである¹。種々の腫瘍細胞に対して強力な細胞増殖抑制作用を示し、現在抗癌剤として汎用されているマイトマイシン C、タキソールなどの数百倍の活性を持つという報告や、それらの抗癌剤に抵抗性のある症例に対しても効果があるという報告がなされ、これまでにない作用機序を持つ化合物として注目を集めてきた。そして欧米諸国における臨床試験で良好な結果を収め、現在欧州で軟部組織肉腫治療薬として承認されており、今後適応症の拡大も期待されている。それに伴い需要の増大が予想されるが、現在その供給は発酵法により大量に得られるシアノサフラシン B からの半合成²に依存しており、化学合成による供給が必要不可欠となってきている。また硫黄原子を含む 10 員環ラク톤を有するなど、その複雑かつ特異な構造から合成化学的にも非常に興味深い化合物である。このような背景の中、これまでに当研究室を含む 3 例の全合成^{3,4,5}、2 例の形式合成^{6,7}、そして先に述べた半合成が報告されている他、世界各地で活発に合成研究がなされているが、いずれも大量供給に耐えられる合成経路であるとは言えない。そこで私は大量合成に適した、実用的な **1** の合成法の確立を目指して研究に着手した。



【逆合成解析】

逆合成解析を Scheme 1 に示す。1 の下部テトラヒドロイソキノリンユニットと硫黄原子を含む 10 員環ラク톤部位は合成の終盤にて構築する方法が既に確立されているので、私は鍵中間体として五環性化合物 2 を設定し、2 をジアルデヒド 3 の 1 つのアルデヒド部位に対するフェノールからの分子内付加反応で構築することとした。3 の 2 つのアルデヒド部位を逆合成的に結合すると、二重結合を有する化合物 4 がその前駆体として考えられる。4 は 5 の環化反応により得ることとし、5 のテトラヒドロイソキノリン構造はアルデヒド 6 とアミン 7 との Pictet-Spengler 反応を用いて構築することとした。アルデヒド 6 はエナミン 9 に対する芳香環ユニット 8 とのジアステレオ選択的な Heck 反応によって導けると考えた。

Scheme 1



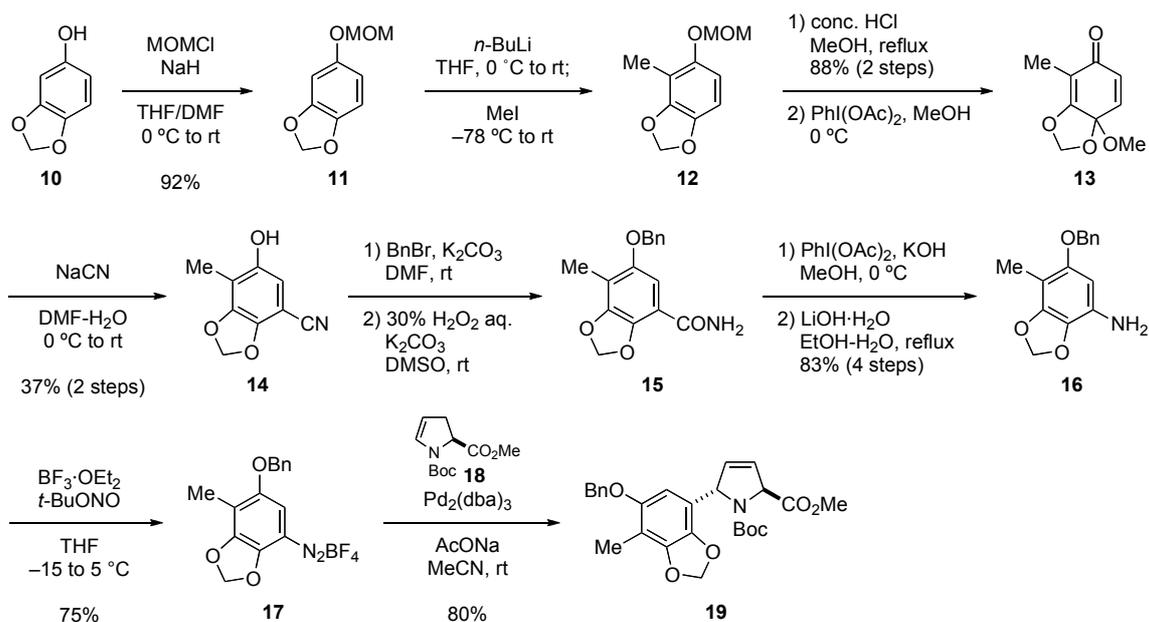
【実験・結果】

Heck 反応においてハロゲン化アリールを用いる場合、多くの場合加熱条件を必要とし、今回の系においては二重結合の異性化が懸念された。そこで私は低温でも反応が進行するジアゾニウム塩を用いる手法を選択することとした。そこでまずジアゾニウム塩の前駆体であるアニリン 16 の合成に着手した (Scheme 2)。

セサモール (10) のフェノール性水酸基を MOM 基により保護し、位置選択的なリチオ化を経てメチル基を導入し 12 とした。MOM 基を除去した後、ジアセトキシヨードベンゼンを用いて酸化することによりパラキノンモノアセタール 13 を得た。13 に対しシアン化ナトリウムを作用させることで、一挙に芳香環化まで進行したフェノール 14 を得ることができた。フェノール性水酸基を Bn 基にて保護し、ニトリルの水と Hofmann 転位反応を行いメチルカーバメートへと変換し、その加溶媒分解により目的のアニリン 16 へと導くことができた。

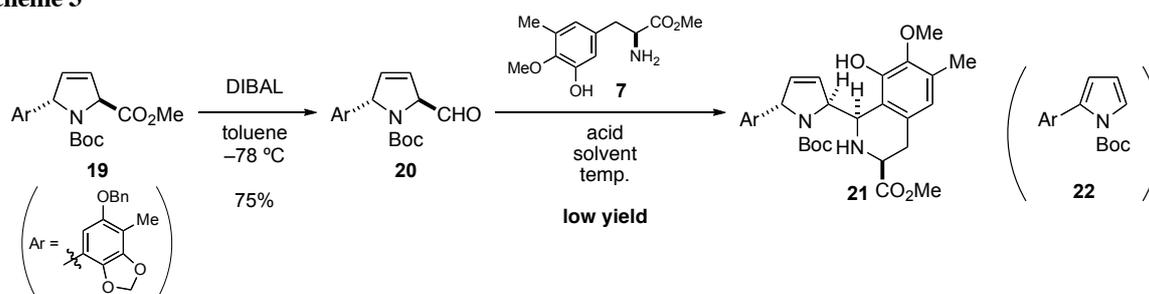
続いてピログルタミン酸から調製したエンカーバメート 18 との Heck 反応を行った。すなわちアニリン 16 に対し亜硝酸 t-ブチル及び三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体を作用させることによりジアゾニウム塩 17 を調製し、Correia らの条件⁸にて Heck 反応を行ったところ、目的の成績体 19 を高収率かつ単一のジアステレオマーとして得ることができた。

Scheme 2



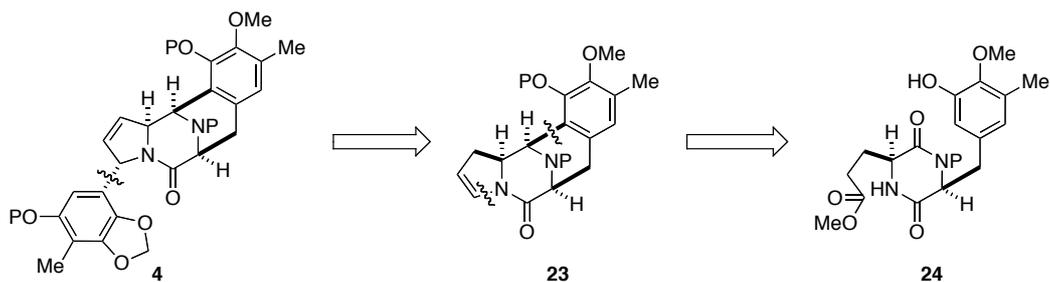
得られた成績体 **19** を用い、次の鍵反応である Pictet-Spengler 反応を行った (Scheme 3)。水素化ジイソブチルアルミニウムを用いてアルデヒド **20** とし、別途調製したアミン **7** との反応を行ったところ、目的の成績体 **21** 及び 5 員環部位が酸化されたピロール **22** の生成が確認できた。ピロール **22** の生成機構としては **21** もしくはそれに至る中間体の空気酸化が考えられたので、溶媒を脱気し、低温にて反応を行ったところ、**22** の生成を抑制することはできるものの、**21** の収率は低収率に留まった。その原因としてアルデヒド **20** の有する電子豊富な芳香環部位によって、基質が酸化反応に対し不安定になっていることが考えられた。そこでこの合成経路については断念し、別の方法で骨格構築を行うこととした。

Scheme 3



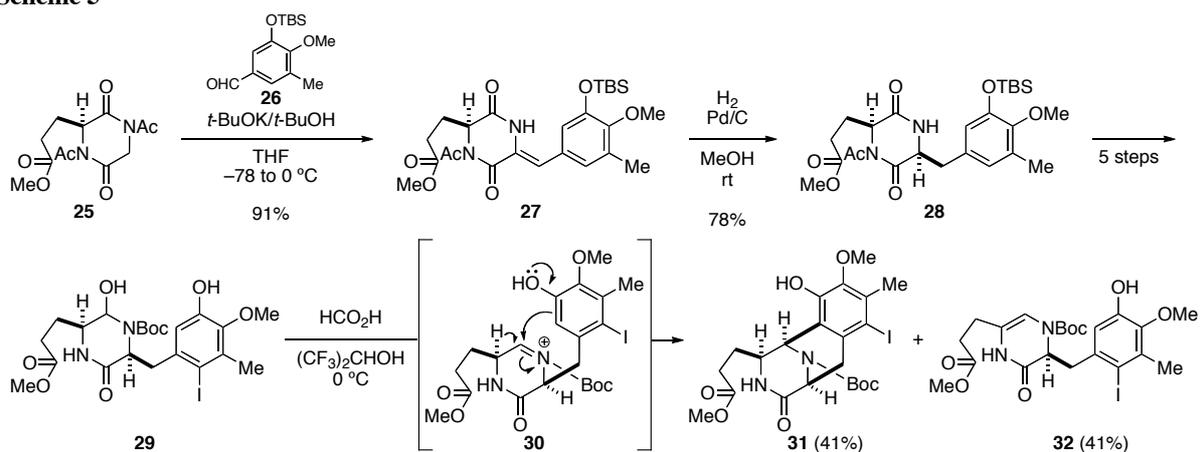
すなわち **4** はエナミド **23** に対する、芳香環ユニットとの Heck 反応で得ることとし、**23** のビスクロ[3.3.1]骨格は 2 つの異なる側鎖を有するジケトピペラジン **24** から Pictet-Spengler 反応を用いて構築することとした (Scheme 4)。

Scheme 4



まず Pictet-Spengler 反応前駆体 **29** の合成を行った (Scheme 5)。安価な L-グルタミン酸から 4 工程にて導ける **25** と別途調製したアルデヒド **26** との Perkin 型縮合反応は円滑に進行し、縮合体 **27** が良好な収率で得られた。続いて二重結合部位を立体選択的に還元し、さらに 5 工程を経て環化前駆体 **29** へと導いた。次に **29** に対し酸性条件下でのビシクロ[3.3.1]骨格構築の検討を行った。種々酸および溶媒を検討したところ、溶媒としてフッ素置換アルコール溶媒を用いた時のみ、望みの環化体 **31** の生成が認められたが、同時にアシルイミニウムイオン **30** からエナミドへの異性化が進行した **32** も得られた。最終的にギ酸とヘキサフルオロイソプロピルアルコールの系が最も良好な結果を与え、**31** が収率 41% で得られることがわかった。

Scheme 5



【参考文献】 1) K. L. Rinehart *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **89**, 11456 (1992); 2) I. Manzanares *et al.*, *Org. Lett.*, **2**, 2545 (2000); 3) E. J. Corey *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 9202 (1996); 4) T. Fukuyama *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 6552 (2002); 5) J. Zhu *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 87 (2006); 6) S. J. Danishefsky *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 1754 (2006); 7) R. M. Williams *et al.*, *J. Org. Chem.*, **73**, 9594 (2008); 8) C. R. D. Correia *et al.*, *Org. Lett.*, **5**, 305 (2003)