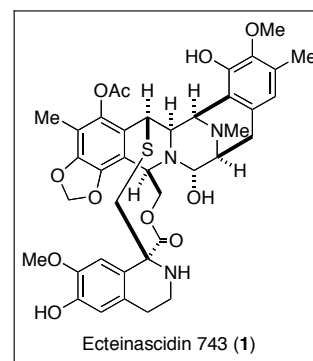


## 審査結果の要旨

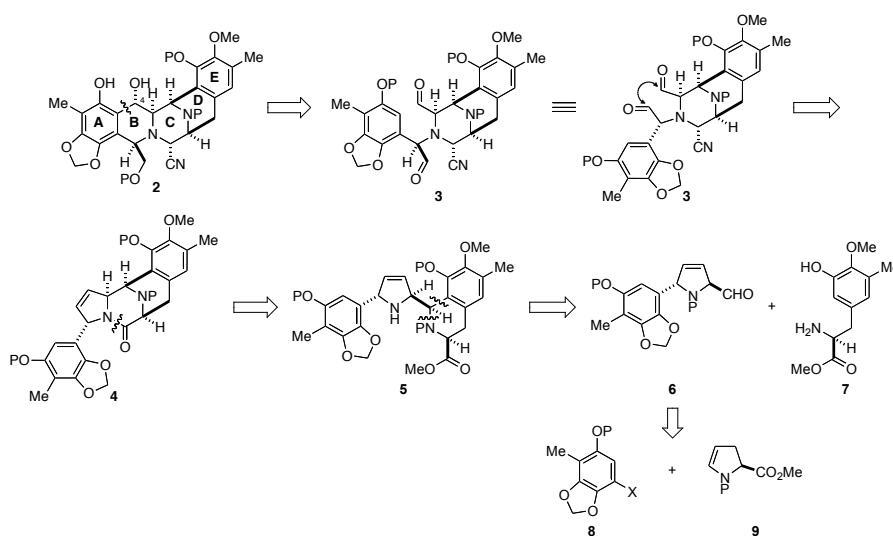
氏名 乾 朋彦

エクトナサイジン 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。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た。また硫黄原子を含む 10 員環ラクトンを有するなど、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 3 例の全合成、2 例の形式合成、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。そこで乾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。



乾は Scheme 1 に示す逆合成解析に基づいて合成研究を行った。即ち **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 員環ラクトン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、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

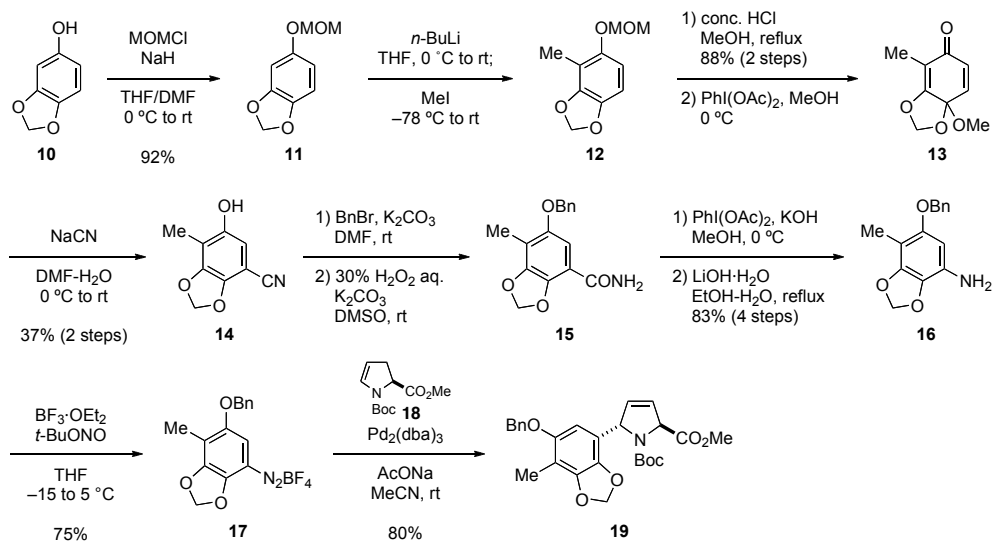


Heck 反応においてハロゲン化アリアルを用いる場合、多くの場合加熱条件を必要とするため二重結合の異性化が懸念された。そこで乾は低温でも反応が進行するジアゾニウム塩を用いる手法を選択することとした。そこでまずジアゾニウム塩の前駆体であるアニリン **16** の合成に着手した (Scheme 2)。

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、位置選択的なり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、ジアセトキシドベンゼンで酸化して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て、一挙に芳香環化まで進行したフェノール **14** を得た。次に、フェノール性水酸基を Bn 基にて保護し、ニトリルの水和と Hofmann 転位反応を行いメチルカーバメートへと変換し、更に加溶媒分解して目的のアニリン **16** へと導いた。

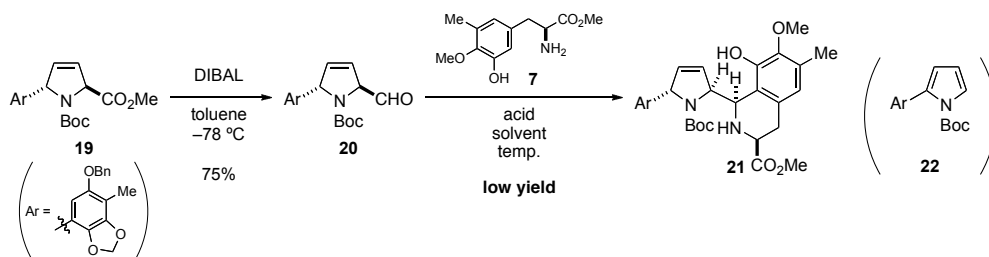
次に、ピログルタミン酸から調製したエンカーバメート **18** との Heck 反応を行った。即ちアニリン **16** に対し亜硝酸 *t*-ブチル及び三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体を作用させてジアゾニウム塩 **17** を調製し、Heck 反応を行ったところ、目的の成績体 **19** を高収率かつ単一の生成物として得ることができた。

Scheme 2



得られた **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** の生成が得られた。種々の条件を試みたが目的物 **21** の収率改善には至らず、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。

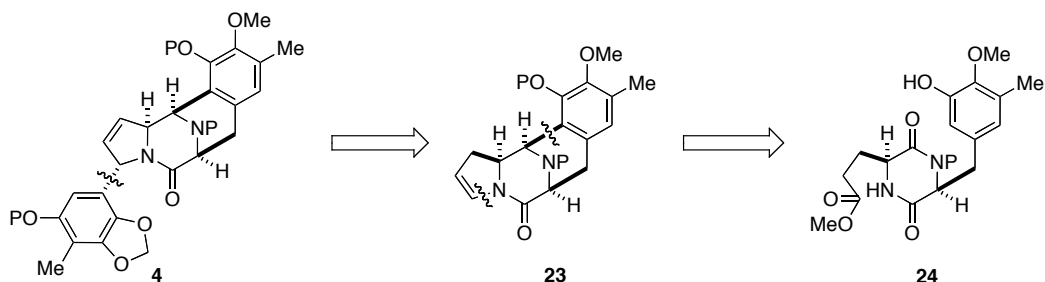
Scheme 3



即ち、**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** のピシクロ骨格は

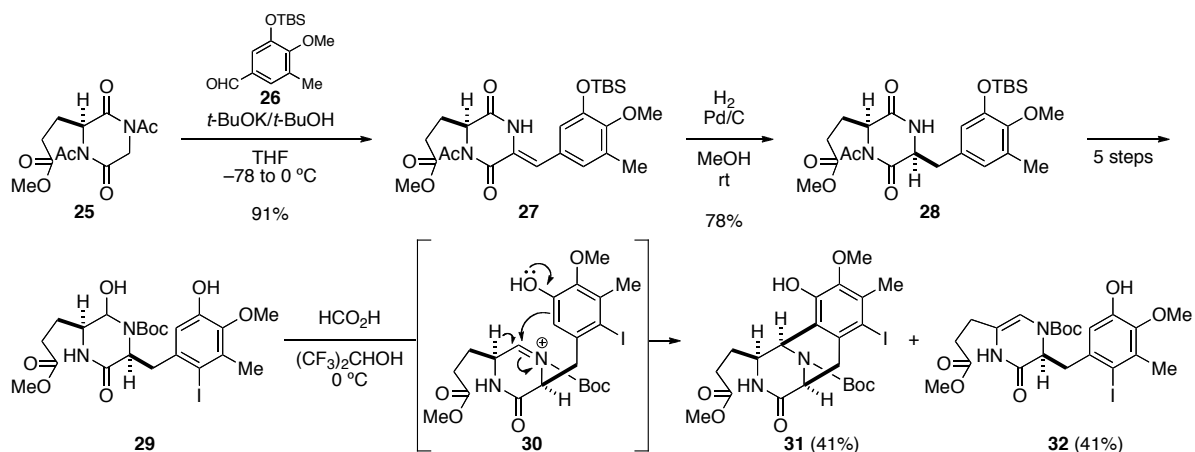
ジケトピペラジン **24** から Pictet-Spengler 反応を用いて構築することとした (Scheme 4)。

Scheme 4



まず乾は Pictet-Spengler 反応の前駆体 **29** の合成を行った (Scheme 5)。安価な L-グルタミン酸から 4 工程で導ける **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スクロ[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



以上、乾はエクテナサイジン **743** の合成研究において、ビスクロ[3.3.1]骨格の構築及び芳香環ユニットの導入に関し、重要な知見を得ることができた。この成果は、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。