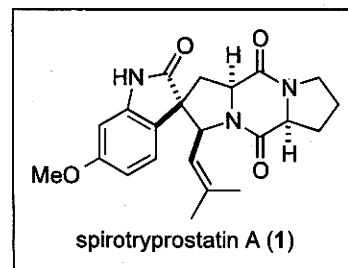


スピロトリプロスタチン A (1) は1996年に *Aspergillus fumigatus* BM939 の発酵培養株から単離、構造決定されたアルカロイドであり、その生物活性としてマウス乳がん細胞 *tsFT210* の細胞周期を G2/M 期において阻害する作用が報告されている。また、1 はインドリノンとピロリジン環がスピロ構造を介して連結した特異な構造的特徴を有している。トリプトファンとプロリンに由来するジケトピペラジン構造を有する天然物は多く存在するが、このようなスピロ構造をもつ化合物は非常に稀であり、合成化学的にも興味深い。このような背景から本化合物の合成研究が世界中で広く行われており、現在までに3例の全合成が報告されているものの、中央ピロリジン環に密集する3つの不斉中心を高い選択性で構築した例は報告されていない。そこで北原は独自の合成戦略による本化合物の高立体選択的な全合成を目指し研究に着手した。

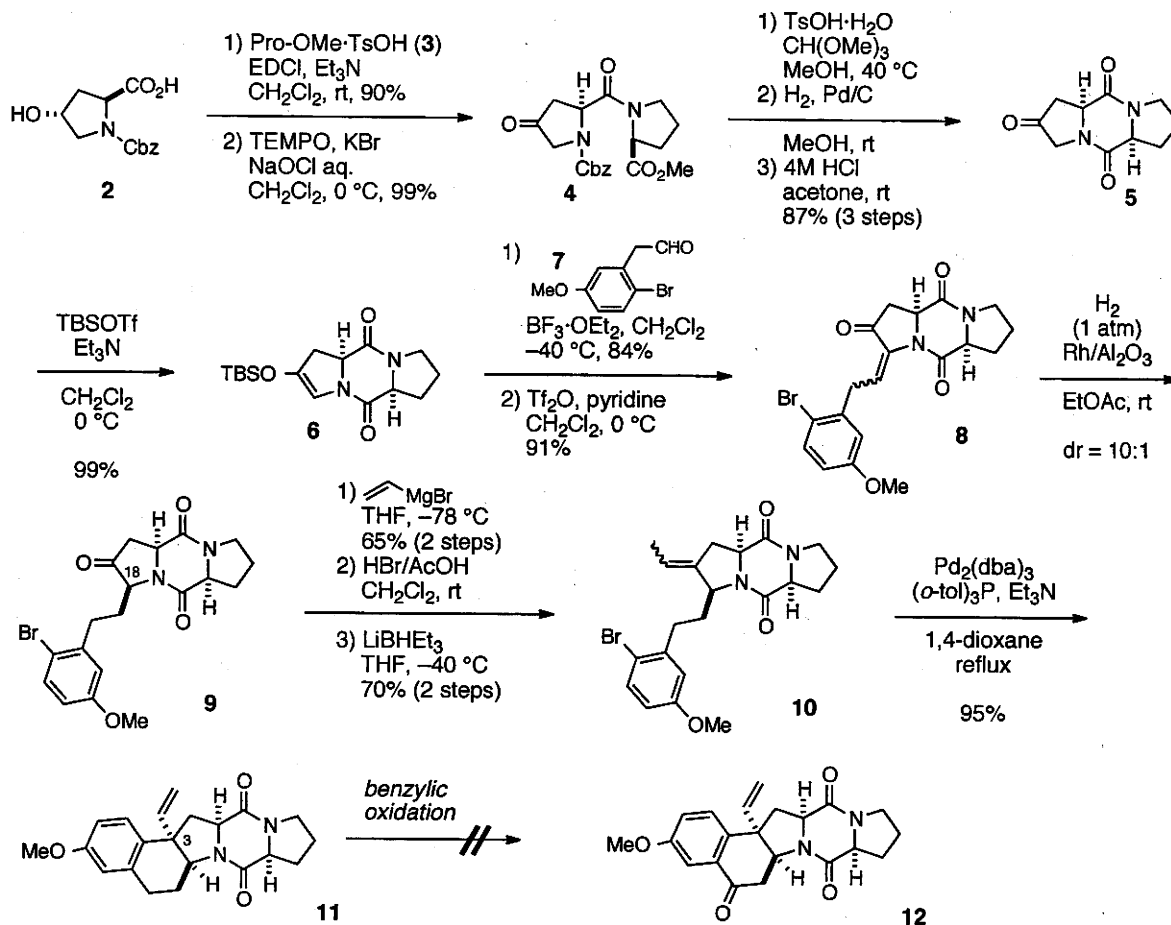


このような背景から本化合物の合成研究が世界中で広く行われており、現在までに3例の全合成が報告されているものの、中央ピロリジン環に密集する3つの不斉中心を高い選択性で構築した例は報告されていない。そこで北原は独自の合成戦略による本化合物の高立体選択的な全合成を目指し研究に着手した。

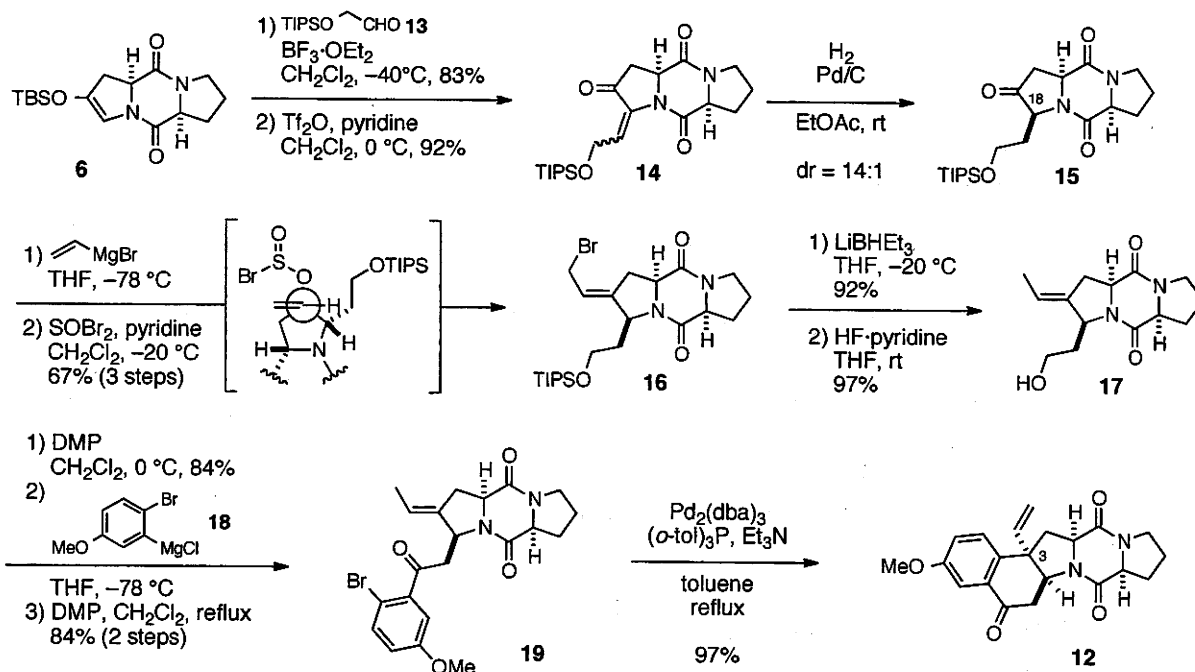
北原は、天然のアミノ酸である *trans*-4-ヒドロキシ-L-プロリンを活用して天然物の有する不斉中心を構築することを試みた (Scheme 1)。N-Cbz-L-ヒドロキシプロリン (2) と L-プロリンメチルエステルトシル酸塩 (3) との縮合反応と第二級水酸基の酸化を行うことでジペプチド 4 とした。続いてカルボニル基をケタールとして一時的に保護し、Cbz 基の除去、ケトンの再生を順次行うことでジケトピペラジン構造を有するケトン 5 を合成した。次に、得られた基質に対する炭素鎖の伸張を試みた。5 から位置選択的に調製したシリルエノールエーテル 6 と別途調製したアルデヒド 7 との向山アルドール反応、生じた第二級水酸基の脱水反応を行うことで α, β -不飽和ケトン 8 へと導いた。得られた 8 に対してロジウム触媒を用いた接触還元を試みたところ、二重結合の還元反応は高い立体選択性で進行し、望みの立体化学を有するケトン 9 を主生成物として与えた (*dr*=10:1)。続いて分子内 Heck 反応により天然物の有する 3 位四級不斉中心を構築することを計画し、得られた 9 から Heck 反応前駆体である三置換オレフィン 10 への変換を試みた。Wittig 反応に代表される 1 段階でのオレフィン化を種々検討したが、18 位不斉点の異性化が観測されるのみであり目的の 10 を得ることはできなかった。検討の結果、9 はアリル位プロモ化体を経由する 3 段階の変換により目的の 10 へと導くことができ、これにより分子内 Heck 反応前駆体の合成に成功した。得られた 10 に対する分子内 Heck 反応は円滑に進行し、望みの五環性化合物 11 を単一の異性体として与えた。以上により 3 位四級不斉中心の構築に成功した。得られた 11 から天然物へと導くためには芳香環上への窒素原子の導入が必要であるため、次に窒素原子導入の足がかりとして 11 に対するベンジル位酸化を試みた。しかしながら、種々条件検討を行っても 11 から 12 への変換を行うことはできなかった。

先の結果から合成途中におけるベンジル位酸化は困難であることが示唆されたため、あらかじめ酸素官能基を側鎖に有する基質を改めて合成することとした (Scheme 2)。先に合成したシリルエノールエーテル 6 と α -シロキシアセトアルデヒド 13 との向山アルドール反応と続く脱水反応により側鎖に酸素官能基を有する α, β -不飽和ケトン 14 を合成した。14 に対する接触還元は 8 の還元と同様円滑に進行し、高い立体選択性で望みの 15 を与えた (*dr*=14:1)。続くケトンから三置換オレフィンへの変換では、三級アリルアルコールの転位反応を臭化チオニルを用いて行うことでアリルプロミド 16 を単一の幾何異性体として得ることに成功した。16 は臭素原子の還元的な除去と脱シリル化を行うことでアルコール 17 へと導いた。17 を酸化してアルデヒドとした後にアリール金属種 18 の付加反応と生じた水酸基の酸化を行うことで分子内 Heck 反応前駆体 19 へと導いた。鍵となる 19 からの分子内 Heck 反応は円滑に進行し、望みの五環性化合物 12 を完全な選択性で与えた。これにより 3 位四級不斉中心を構築すると同時にベンジル位に適切な酸化段階を有する基質の合成に成功した。

Scheme 1

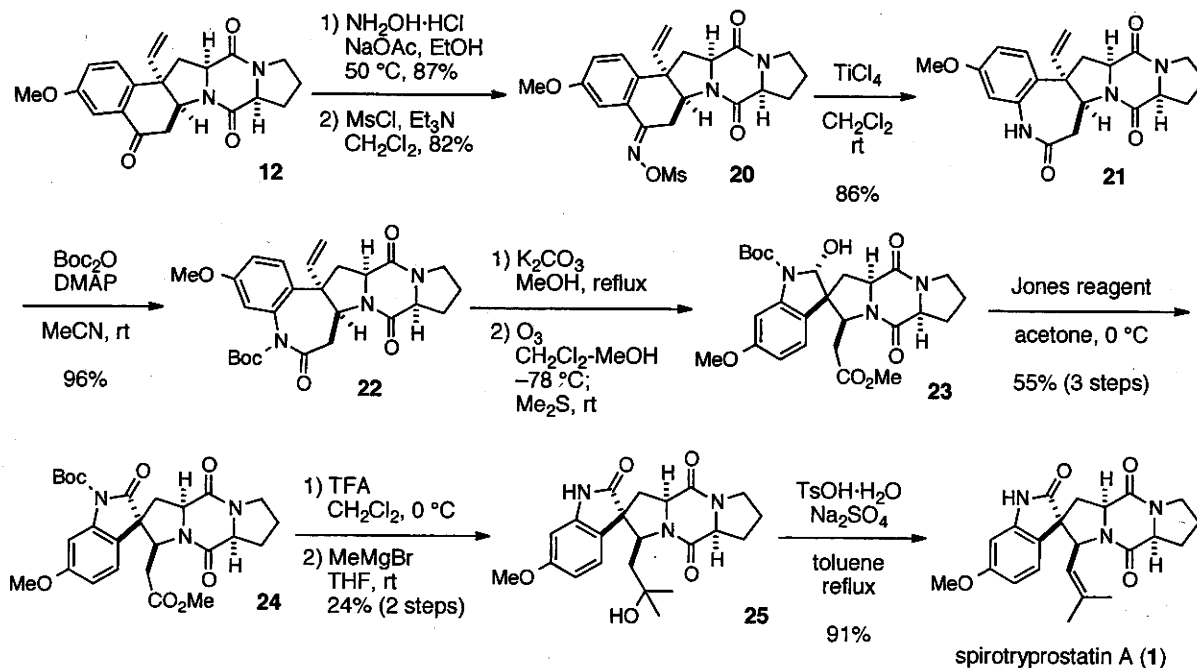


Scheme 2



12 に対する窒素原子の導入には Beckmann 転位を用いることを北原は計画し、2 段階の変換によりオキシムメシラート 20 を調製した (Scheme 3)。種々条件を検討したところ、Beckmann 転位は四塩化チタンを用いた場合に進行することを見出し、望みの 7 員環ラクタム 21 を得ることに成功した。続いてアミド窒素原子への Boc 基の導入と 7 員環ラクタムに加メタノール分解の後、二重結合のオゾン分解によってヘミアミナール 23 へと導き、さらに Jones 酸化を行うことでスピロインドリノン部位を構築した。続いて 24 の Boc 基の除去とエステル部位へのメチル基の導入を行い第三級アルコール 25 とした後、最後に酸性条件下での脱水反応を行うことでスピロトリプロスタチン A (1) の全合成を達成した。

Scheme 3



以上北原はスピロトリプロスタチン A の高立体選択的な新規合成経路を確立した。北原が確立した合成経路は既存のものに比べ高い立体選択性で進行することが特徴である。また天然物の全合成を通して、一般性のある多置換ピロリジンの立体選択的な合成経路を提示したことも大きな特徴である。これらの結果は薬学研究に寄与すること大であり、博士 (薬学) の学位を授与するに値するものと認めた。