

論文の内容の要旨

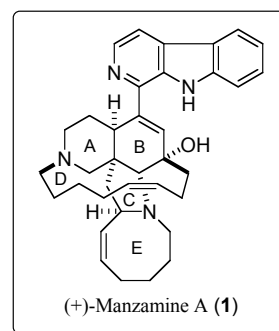
論文題目 (+)-Manzamine A 及び Ecteinascidin 743 の全合成研究

氏名 藤間 達哉

第1部 (+)-Manzamine A の全合成研究

【背景・目的】

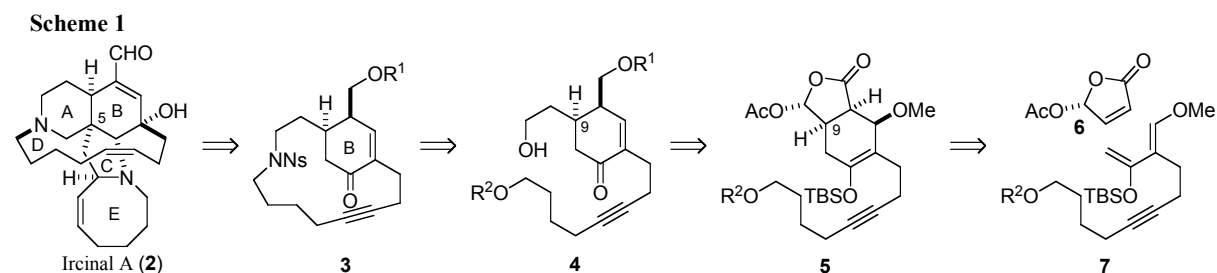
(+)-Manzamine A (1) は沖縄産海綿より単離・構造決定されたβ-カルボリンアルカロイドである¹⁾。本天然物は抗腫瘍活性、抗菌活性、抗マラリア活性、抗 HIV 活性等の広範かつ強力な生物活性を有することから高い関心が抱かれており、他の manzamine 類や誘導体との構造活性相関研究を含めた様々な研究が展開されてきている。また、四級炭素を含む5つの不斉中心と13員環、8員環を有する特徴的な縮環構造は合成化学的にも興味深く、多くの合成研究が行われてきた。しかし、その複雑な5環性主骨格を立体選択的に構築することは困難であり、全合成報告は3例に過ぎない。筆者もまた(+)-manzamine A (1) の顕著な生物活性と特異な構造に興味を抱き、全合成研究を行った²⁾。



【逆合成解析】

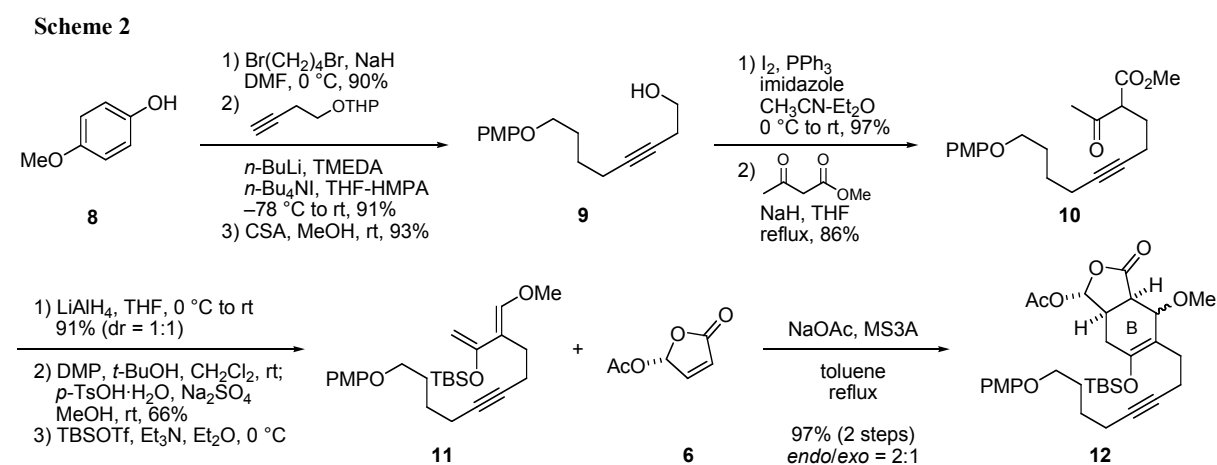
Manzamine A (1) は ircinal A (2) より変換する方法が報告されている³⁾。これまでに行われてきた合成研究では、ircinal A (2) の5位の四級不斉中心を含むABC環の立体選択的構築に主眼が置かれてきたが、本合成においては天然物の構造的特性を活用することで、連続する4つの不斉中心の立体化学を効率的に制御することを計画した。即ち、E環を終盤において構築し、B環のケトンを活用して5位の不斉炭素を

構築するものと考え、アミド **3** を鍵中間体として設定した (Scheme 1)。そして、アミド **3** のアルキンを含む 15 員環の炭素鎖を利用することにより、立体選択的な B 環の修飾が可能であると考えた。大員環はノシルアミドの分子内光延反応により構築できるとすると、その前駆体をアルコール **4** とすることが可能である。また、本合成を行う上で重要となる 9 位の立体化学は、ブテノライド **6** とシロキシジエン **7** の Diels-Alder 反応によって制御できるものとし、Diels-Alder 反応成績体 **5** のラク톤の開裂と適切な増炭反応を行えばアルコール **4** へと導けると考えた。



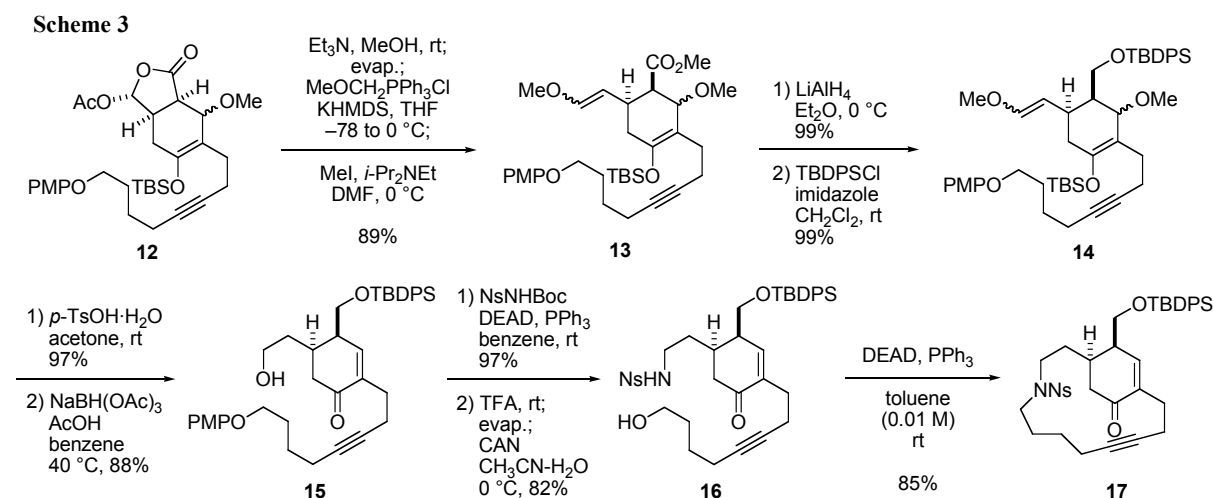
【結果・考察】

Diels-Alder 反応による B 環の構築を行うため、シロキシジエンの合成を行った (Scheme 2)。市販の 4-methoxyphenol (**8**) に対する 4-bromobutyl 基の導入と、3-buten-1-ol から合成したアルキンによる求核置換反応、THP 基の除去を経てアルコール **9** を得た。水酸基をヨウ素素によって置換し、アセト酢酸メチルによる求核置換反応を行うことで β -ケトエステル **10** へと導いた。次に、ケトン部位とエステル部位を同時に還元し、生じた 1,3-ジオールの酸化反応を検討したところ、*t*-BuOH 存在下において Dess-Martin 酸化を行うことで良好な結果が得られた。そして、ワンポットでビニロガスエステルへと導き、TBSOTf を用いてシリルエノールエーテル部位を構築した。得られたシロキシジエン **11** とブテノライド **6** の Diels-Alder 反応ではシロキシジエン **11** の不安定さが問題となったが、NaOAc と MS3A の存在下で反応を行うことにより、高収率で成績体 **12** を得ることに成功した。

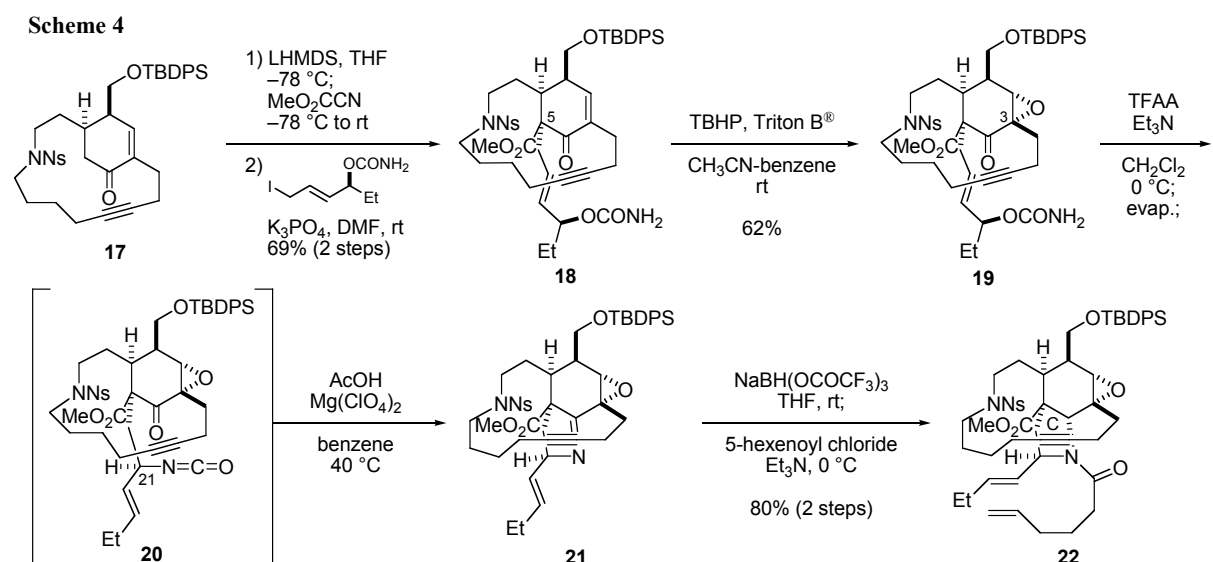


大員環構築を行うため、炭素鎖の伸長と窒素官能基の導入を行った (Scheme 3)。ラク톤の加溶媒分解、Wittig 反応による炭素鎖の伸長、生じたカルボキシラートのエステル化をワンポットで行うことでエノールエーテル **13** を得た。続いて、エステル部位の還元と生じたアルコールの保護によりシリルエーテル **14** とし、2 つのエノールエーテル部位の加水分解を行い、生じた 2 つのカルボニル基のうちアルデヒドを選択的に還元することでアルコール **15** へと導いた。窒素原子の導入には光延反応を活用し、ノシルアミド

とアルコールの脱保護を行うことで大員環構築の前駆体 **16** を得た。ノシルアミドの分子内光延反応は、形成される 15 員環内にアルキンとシクロヘキセン環を有する強固な構造であるにもかかわらず、二量体の生成を伴うことなく円滑に進行し、良好な収率でアミド **17** を得ることに成功した。

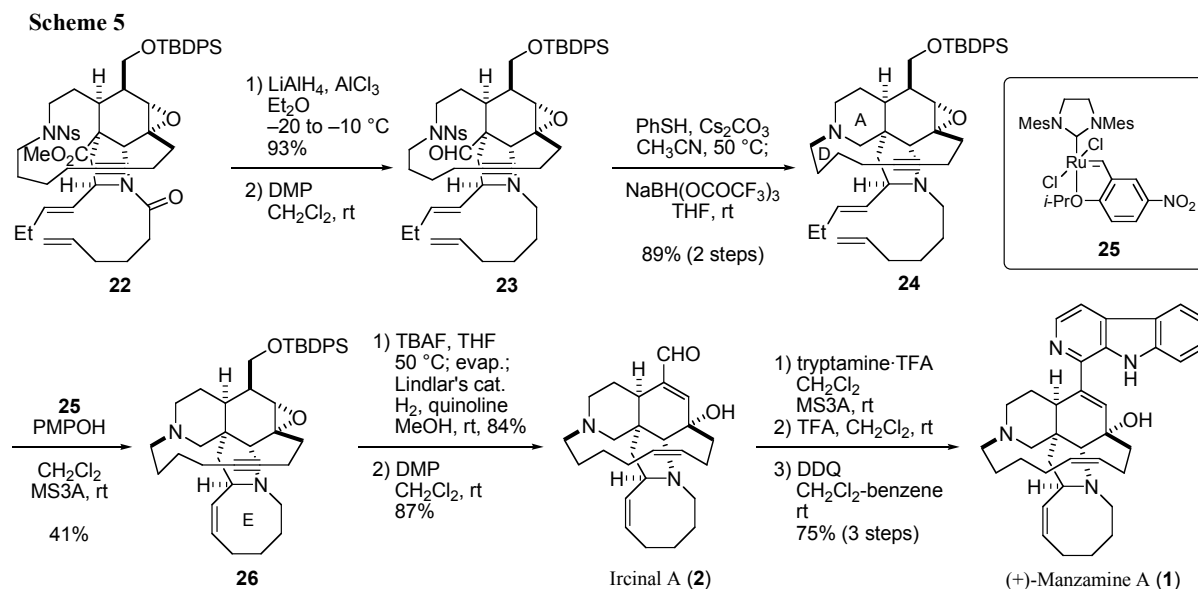


次に、大員環の立体的特性を活用して不斉炭素の構築を行った (**Scheme 4**)。ケトンの α 位にメトキシカルボニル基を導入して β -ケトエステルとし、別途調製したヨウ化アリルを用いて求核置換反応を行った。そして、エノン **18** をエポキシ化することでエポキシケトン **19** へと変換した。これらの分子間反応では、反応剤はアルキンを有する炭素鎖を避けて B 環の α 面から接近したため、5 位、3 位の立体化学を効率的に制御することができた。続いて、アリルシアナートの[3,3]-シグマトロピー転位を活用することで 21 位に立体選択的に窒素官能基を導入した。そして、イソシアナート部位を非水条件でアミンに変換し、得られたイミン **21** の立体選択的還元と、それにより生じたアミンのアシル化を経てアミド **22** を得た。これにより全ての不斉炭素の構築に成功し、ircinal A (**2**)の全合成に必要な炭素鎖の導入を完了した。



最後に、5 環性主骨格と β -カルボリン部位の構築を行った (**Scheme 5**)。エステル部位とアミド部位を同時に還元し、生じたアルコールを酸化することでアルデヒド **23** を得た。そして、ノシル基の除去により生じたヘミアミナルを還元することで A 環、D 環の構築を達成した。ジアミン **24** を基質とする閉環メ

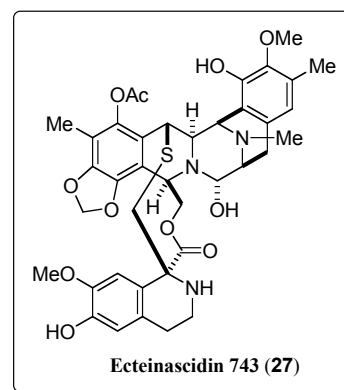
タセシス反応は、立体障害による反応性の低さとアルキンの関与により困難を極めたが、Ru 錯体 **25** を用いることにより E 環の構築に成功した。最後に、TBDPS 基の除去とアルキンの部分還元、Dess-Martin 酸化に伴うエポキシドの開環反応を経て ircinal A (**2**) へと導くことに成功した。そして、ircinal A (**2**) から manzamine A (**1**) への変換法を改良し、良好な収率で manzamine A (**1**) の全合成を達成した。



第2部 Ecteinascidin 743 の全合成研究

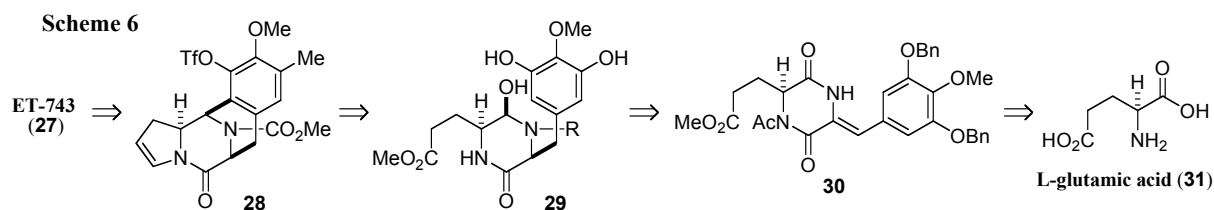
【背景・目的】

Ecteinascidin 743 (**27**) はカリブ海産ホヤより単離・構造決定されたアルカロイドである⁴⁾。本天然物は強力な抗腫瘍活性を有することから、各国で軟部肉腫治療薬として臨床応用されており、今後の適応拡大が期待されている。現在は cyanosafrafin B からの半合成により供給されているが、高まる需要に応えるため、安価で豊富な原料からの安定供給が望まれている。一方、本天然物は10員環ラクトンやビスクロ[3.3.1]骨格に代表される合成化学的にも興味深い構造を有しているため、現在までに5例の合成が報告されているが、いずれも大量合成への応用は困難なものであった。そこで、本天然物の実用的な全合成経路の確立を目指し、研究を行った。



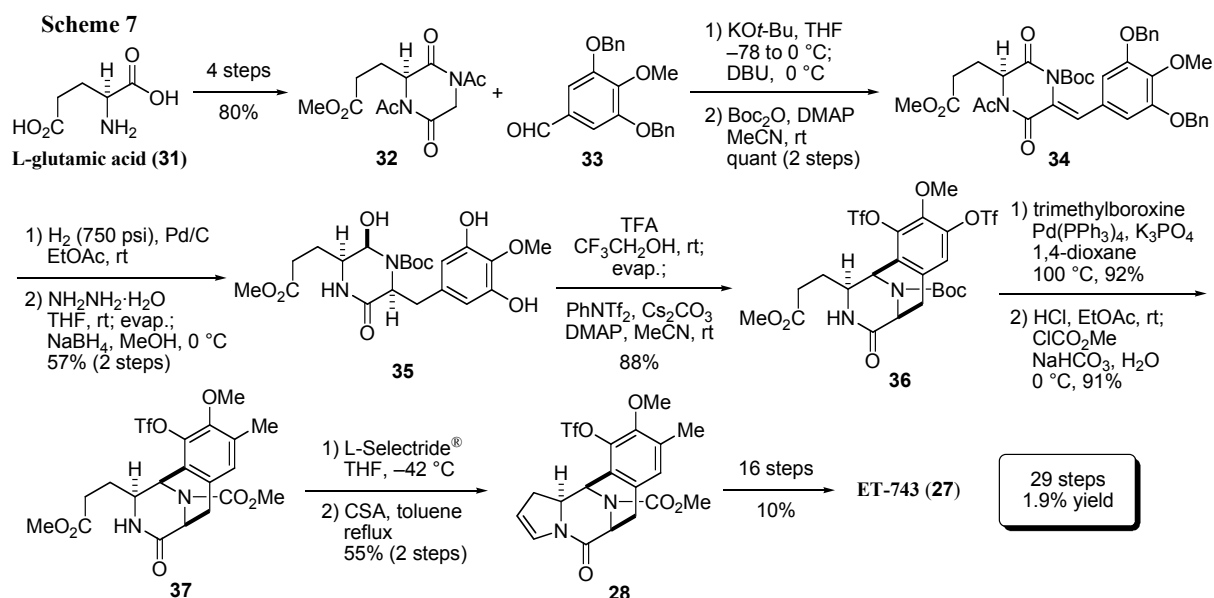
【逆合成解析】

共同研究者によりエナミド **28** を鍵中間体とし、分子間 Heck 反応を基軸とした ecteinascidin 743 (**27**) の全合成研究が行われてきた⁵⁾。しかし、エナミド **28** の合成に 22 工程を有していたことから、安価で豊富な原料から短工程での合成経路を確立すべく逆合成解析を行った (Scheme 6)。エナミド部位をエステルから構築し、ビスクロ[3.3.1]骨格の構築を求核性の高い対称ジフェノールを求核剤とする *N*-アシルイミニウム塩の環化反応によって行うこととし、ヘミアミナール **29** へと逆合成した。そして、その前駆体となるジケトピペラジン **30** は L-グルタミン酸 (**31**) から合成できると考えた。



【結果・考察】

L-グルタミン酸 (31) から導いたジケトピペラジン 32 と、没食子酸から調製したアルデヒド 33 の Perkin 反応と Boc 基の導入を経てイミド 34 を得た (Scheme 7)。接触還元を行った後、アセチル基の除去とイミド部位の還元によりヘミアミナル 35 へと変換した。ジフェノールから *N*-アシルイミニウム塩への環化反応は円滑に進行し、ビスクロ[3.3.1]骨格の構築に成功した。そして、ワンポットで Tf 基を導入した。次に、立体的に空いているトリフラートを選択的にメチル基に変換し、アミンの保護基を変換してメチルカーバメート 36 とした。そして、エステルの部分還元と脱水反応によりエナミド 28 の合成を達成した。この後、16 工程での全合成経路が共同研究者によって開拓され、既存の合成法では最短かつ最高収率である 29 工程、収率 1.9% での ecteinascidin 743 (27) の全合成経路を確立することに成功した。



しかし、この合成では ecteinascidin 743 を医薬品として大量供給するためにはまだ十分な効率性を有していないと考えられるため、より実用的な全合成経路の確立を目指して検討を行った。そして、Pictet-Spengler 反応を基軸とする合成経路を立案し、全合成を行う上で想定される問題点を解決することに成功した。

【参考文献】 (1) (a) Sakai, R.; Higa, T.; Jefford, C. W.; Bernardinelli, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6404. (b) Nakamura, H.; Deng, S.; Kobayashi, J.; Ohizumi, Y.; Tomotake, Y.; Matsuzaki, T.; Hirata, Y. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 621. (2) Toma, T.; Kita, Y.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10233. (3) Kondo, K.; Shigemori, H.; Kikuchi, Y.; Ishibashi, M.; Sasaki, T.; Kobayashi, J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2480. (4) Rinehart, K. L.; Holt, T. G.; Fregeau, N. L.; Stroh, J. G.; Keifer, P. A.; Sun, F.; Li, L. H.; Martin, D. G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4512. (5) (a) T. Inui, Ph.D. Dissertation, University of Tokyo (2011) (b) F. Kawagishi, Master's Thesis, University of Tokyo (2011)