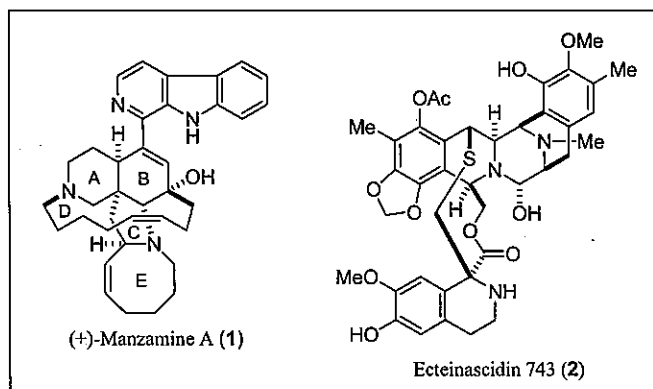


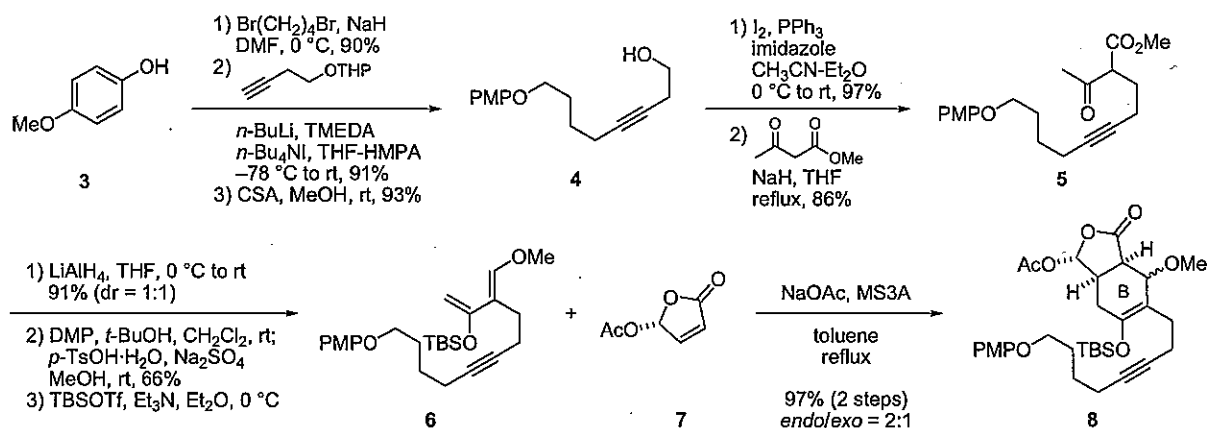
藤間は博士課程において(+)-manzamine A (1)、ecteinascidin 743 (2) という抗腫瘍性活性を有する天然物の全合成研究を行った。

(+)-Manzamine A (1) 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海洋性天然物である。強力な生物活性に加えて特徴的な縮環構造を有することから多くの合成研究が行われてきたが、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。藤間もまた(+)-manzamine A (1) の顕著な生物活性と特異な構造に興味を抱き、独創的な合成戦略による全合成研究を行った。



まず、佐藤は分子間 Diels-Alder 反応による B 環の構築を行った (Scheme 1)。市販の *p*-methoxyphenol (3) より炭素鎖を伸長してアルコール 4 とし、ヨウ化物を経てβ-ケトエステル部位を導入した。このものの還元により生じた 1,3-ジオールの酸化を行い、ワンポットでメトキシ基を導入した後、シリルエノールエーテル部位を構築することでシロキシジエン 6 を合成した。このものとプテノライド 7 との Diels-Alder 反応ではシロキシジエン 6 の不安定さが問題となったが、藤間は酢酸ナトリウムと MS3A を添加することによって反応が円滑に進行することを見出し、Diels-Alder 反応成績体 8 を高収率で得ることに成功した。

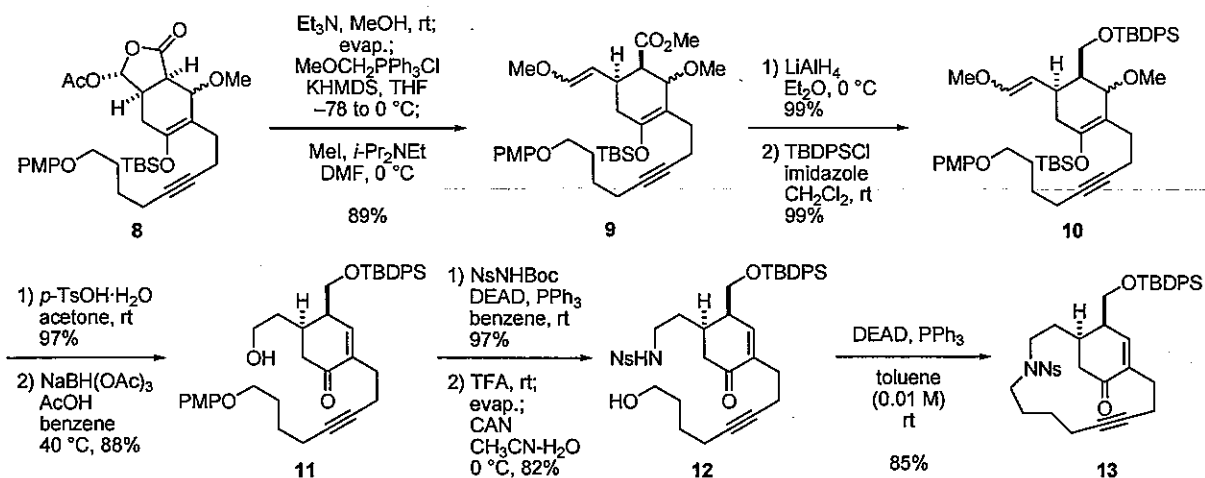
Scheme 1



次に、藤間はこの合成経路で鍵となる15員環の構築に着手した (Scheme 2)。アセトキシラクトン部位の加溶媒分解と Wittig 反応、カルボキシラートのメチル化をワンポットで行うことで4つの異性体の混合物であるエステル 9 へと導き、エステル部位の還元と生じた水酸基の保護を行うことでシリルエーテル 10 を得た。そして、2つのエノールエーテル部位の加水分解により生じた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 11 へと変換した。最後に、光延反応によってノシルアミド基を導入し、保護基の除去を経て15員環構築の前駆体 12 へと導いた。ノシルアミドの分子内光延反応による15員環構築は良好な結果を与えた。環内にアルキンやシクロヘキセノン等を有する強固な構造であるにもかかわらず、若干の希釈条件に付すのみで二量体の生成を抑制することが可能であったと述べている。このような強固な環構築が可能であることを示したことがこの研

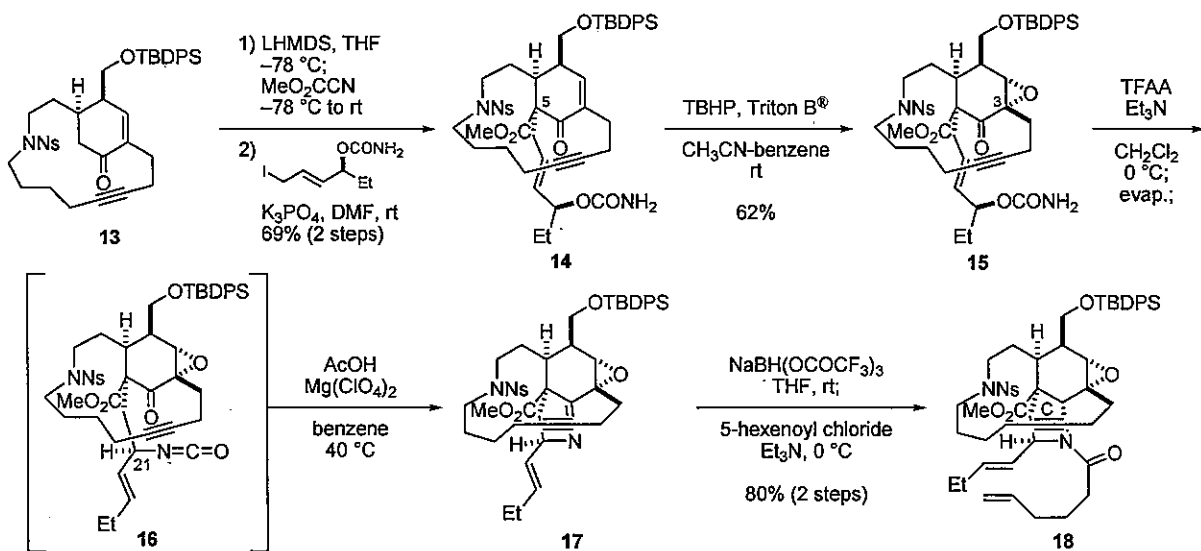
究の大きな成果の一つである。

Scheme 2



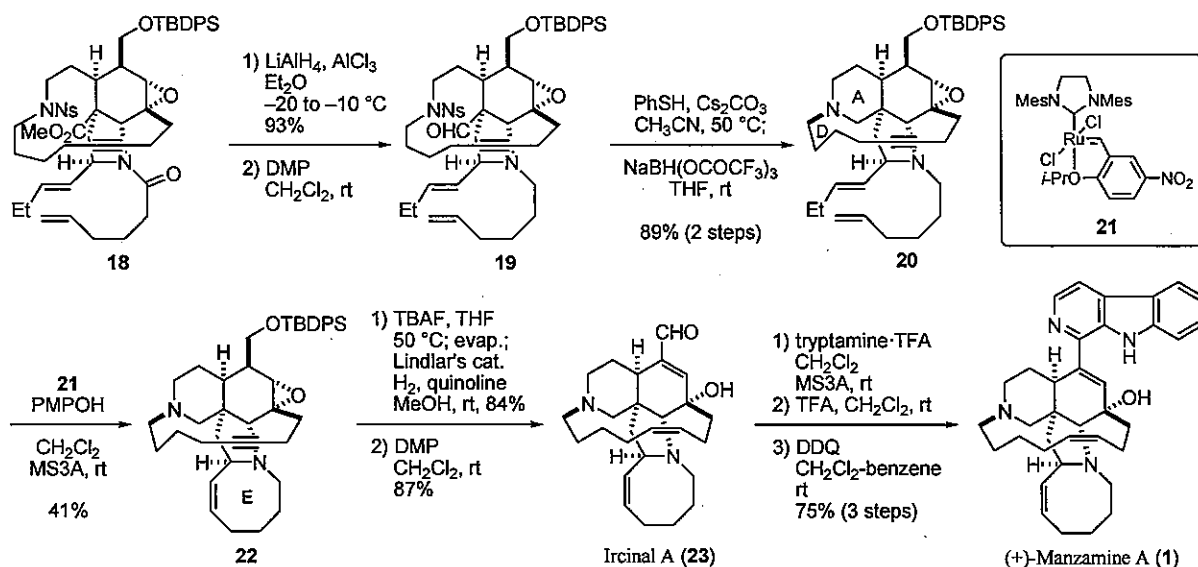
藤間はこの15員環アミド**13**の特性を活用することで3位、5位の不斉炭素の立体選択的構築を行った (Scheme 3)。即ち、 β -ケトエステルへと変換後、ヨウ化アリルに対する求核置換反応によって5位の不斉炭素を構築し、エノン部位をエポキシ化することで3位の不斉炭素を構築した。これらの分子間反応はいずれも15員環の立体障害によってB環の α 面での反応が選択的に進行し、わずか3工程にて効率的に2つの不斉炭素を構築することに成功した。次に、アリルシアナートの[3,3]-シグマトロピー転位を用いることで21位の立体化学を制御してイソシアナート**16**とし、酢酸を求核剤としてイソシアナート部位をアミンへと変換することでイミン**17**を得た。このものを立体選択的に還元し、ワンポットでアミン部位をアシル化することでアミド**18**を調製した。ここまで、15員環アミド**13**からわずか5工程で(+)-manzamine Aの有する全ての不斉中心の立体化学を制御し、必要な炭素鎖の導入を終えることができている点が注目値する。

Scheme 3



最後にA、D、E環の構築を行った (Scheme 4)。アミド部位とエステル部位を同時に還元し、生じたアルコールをIBX酸化することでアルデヒド **19** 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、D環の構築を達成した。続く閉環メタセシスはエチル基で置換されたアルケンの反応性の低さに加え、アルキンの関与もあったため中程度の収率となったが、Ru 錯体 **21** を用いることで8員環アミン **22** を得ることに成功した。最後に、水酸基の脱保護とアルキンの部分還元、生じたアルコール部位の酸化を経て ircinal A (**23**) の全合成を達成した。そして、文献の方法を参考にして改良法を開発することにより(+)-manzamine A (**1**) の全合成を達成した。

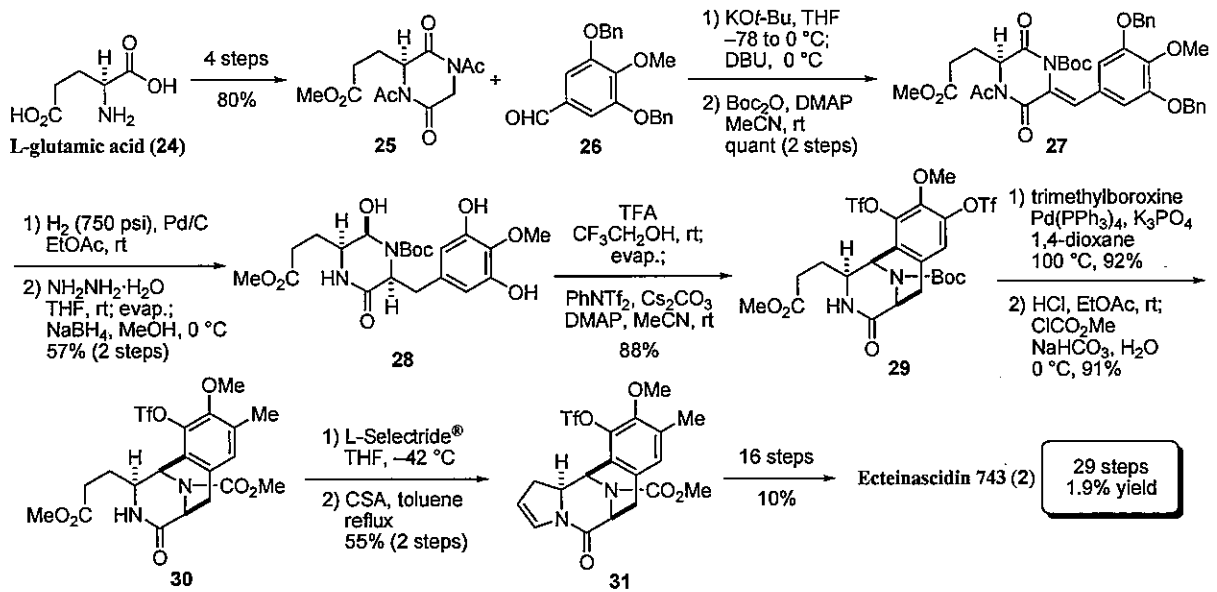
Scheme 4



Ecteinascidin 743 (**27**) は強力な抗腫瘍活性を有する天然物であり、各国で軟部肉腫治療薬、再発性卵巣癌治療薬として臨床応用されている。現在、医薬品の供給は PharmaMar 社によって cyanosafrafin B からの半合成によって行われているが、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。そこで、藤間は ecteinascidin 743 (**27**) の実用的な全合成経路の確立を目指し、研究を行った。

L-グルタミン酸 (**24**) を原料として先行研究に従ってジケトピペラジン **25** を調製した。Perkin 反応と Boc 基の導入によってイミド **27** とし、接触還元とアセチル基の除去、イミド部位の還元を経てヘミアミナルへ **28** と導いた。そして、酸処理によって *N*-アシルイミニウム塩を発生させ、求核性の高いジフェノールからの環化反応が進行することでピシクロ[3.3.1]骨格の構築に成功した。さらに、ビストリフラートに変換し、空いている一方のトリフラートを鈴木宮浦カップリングにより選択的にメチル基に変換し、Boc 基を CO₂Me 基に変換することでエステル **30** とした。そして、エステルの部分還元と水酸基の脱離反応によってエナミド部位を構築した。この後の変換は共同研究者により為され、総工程数 29 工程、総収率 1.9% の全合成経路の確立を達成した。この結果は、過去のあらゆる全合成を凌駕するものである。また、藤間はさらに効率的な合成経路の確立を目指して研究を行い、Pictet-Spengler 反応を基軸とする合成経路の研究を行っており、既に多くの問題点を解決した。

Scheme 5



以上、藤間は(+)-manzamine A 及び ecteinscidin 743 の全合成研究を行った。(+)Manzamine A の全合成研究では、15員環を有するピシクロ化合物の特性を生かした独自の全合成経路を確立し、大員環を有する化合物を合成的に活用する可能性を広げると共に、種々の方法論の有用性を示した。一方、医薬品として重要である ecteinscidin 743 の全合成研究では、これまでに報告された全合成経路を工程数、収率において凌駕し、cyanosafracin B からの半合成に匹敵する優れた全合成経路の確立を達成した。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。