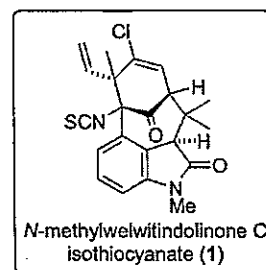


審査結果の要旨

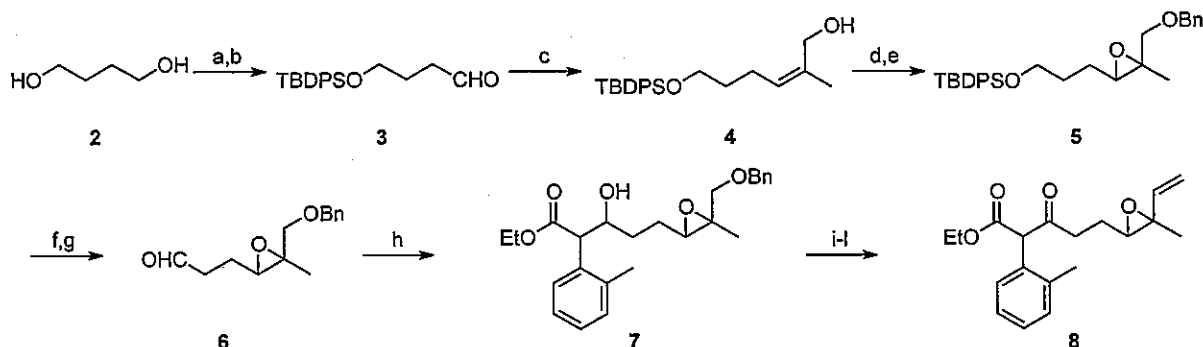
氏名 千代田 幸治

N-methylwelwitindolinone C isothiocyanate は、P-糖タンパクに起因する多剤耐性を無効化し、また微小管の重合阻害作用を有しており、ビンブラスチンなどの抗癌剤に対して耐性を獲得した癌細胞に対しても有効であるなど、その生物活性は非常に興味深い。*N*-methylwelwitindolinone C isothiocyanate は、その強力な生理活性と特異な構造により多くの合成化学者の興味を引きつけており、これまでに数多くの合成研究が行われ、最近になって2例の全合成と1例の形式全合成が報告された。そこで千代田は、*N*-methylwelwitindolinone C isothiocyanate の連続する4置換炭素と4級炭素を独自の方法により構築すべく合成研究を行った。



まず、千代田は鍵反応である辻-Trost 反応の検討を行うため、モデル基質として **8** を設定し、実際に合成を行った (Scheme 1)。すなわち、1,4-ブタンジオール(**2**)の一方の水酸基のみを TBDPS 基によって保護した後、他方の水酸基を酸化してアルデヒド **3** を得た。これに対し、Corey-山本らの方法を用いることで *Z* 体のアリルアルコール **4** のみを選択的に合成した。生じたオレフィン部位をエポキシ化し、水酸基をベンジルエーテルとして保護して **5** へと導いた。続いて、TBDPS 基を除去し、生じた水酸基を IBX を用いて酸化することでアルデヒド **6** を得た。オルトトリル酢酸エチルとのアルドール反応により β -ヒドロキシエステル **7** とし、Dess-Martin 試薬によって β -ケトエステルへと導いた。その後、ベンジル基の除去、水酸基の酸化、Wittig 反応によるビニル基の導入を経て鍵反応前駆体 **8** を合成した。

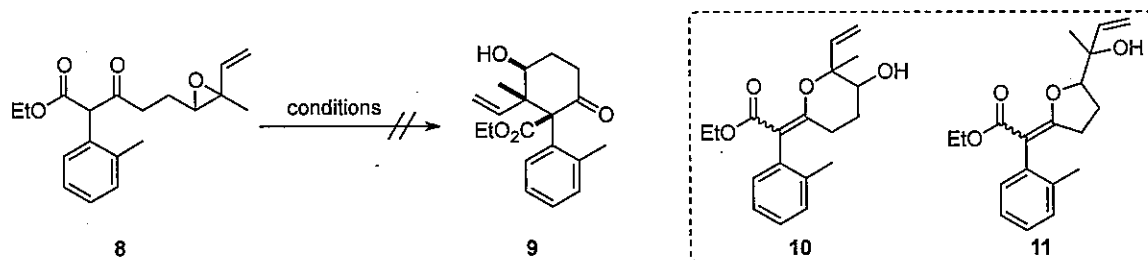
Scheme 1



Reagents and conditions: (a) NaH, TBDPSCI, THF, 0 °C to rt, 92%; (b) TEMPO, NaClO, KBr, CH₂Cl₂-aq. NaHCO₃, 0 °C, 92%; (c) EtPPh₃Br, *n*-BuLi, THF, -78 °C; *n*-BuLi, -78 to 0 °C; (HCHO)*n*, 0 °C to rt, 47%; (d) *m*CPBA, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 0 °C, 86%; (e) NaH, BnBr, DMF, 0 °C, 62%; (f) TBAF, THF, 0 °C to rt, 91%; (g) IBX, DMSO, rt, 88%; (h) Ethyl *o*-tolylacetate, LHMDS, THF, -78 °C; **6**, 84%; (i) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 0 °C to rt, 77%; (j) H₂, Pd(OH)₂/C, EtOH, rt; (k) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, rt; (l) MePPh₃Br, *n*-BuLi, toluene, 0 °C, 26% (3 steps).

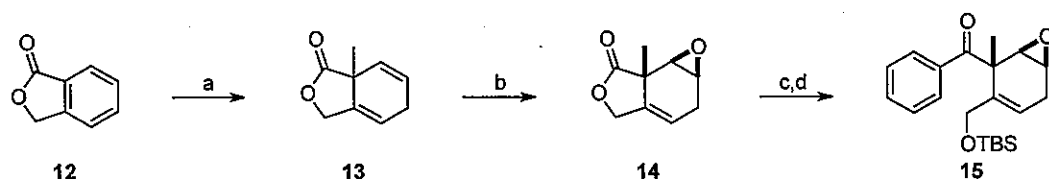
次に、**8** に対し、鍵反応である分子内辻-Trost 反応の検討を行った (Scheme 2)。その結果、ホスフィン配位子を用いた条件においては、 π アリルパラジウム中間体は生成しているものの、望みの炭素-炭素結合を形成することは出来ず、エノラート酸素原子からの求核攻撃が進行した **10** や **11** が得られるのみであった。また、他の遷移金属触媒を用いる条件等も検討したが、連続する4級炭素を構築することが出来ず、残念ながら本合成経路での *N*-methylwelwitindolinone C isothiocyanate の合成は断念した。

Scheme 2



そこで千代田は、連続する4級炭素を分子内Heck反応により構築することを目指し、検討を行った(Scheme 3)。まずはラセミ体での全合成を目指し、フタリド(12)の Birch 還元と続くメチル化により4級炭素を構築した。13に対し、*m*CPBA を作用させることで、コンベックス面からエポキシ化が進行し、14を単一の異性体として与えた。フェニルリチウムによるラクトンの開環は円滑に進行し、生じた水酸基をTBS基によって保護することで15へと導いた。分子内Heck反応によりベンジル位4級炭素の構築を目指し、芳香環オルト位にプロモ基を導入した基質の合成を試みたが、ついに合成することができなかった。

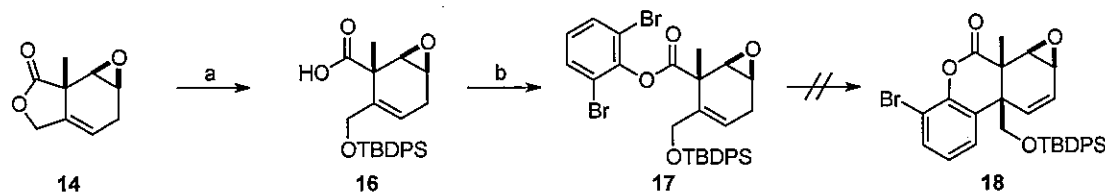
Scheme 3



Reagents and conditions: (a) Li, *t*-BuOH, THF-liq. NH₃, -78 °C; MeI, -78 °C to rt; aq. HCl, reflux, 64%; (b) *m*CPBA, NaHCO₃, CH₂Cl₂, rt, 59%; (c) PhLi, THF, -78 °C, 64%; (d) TBSCl, imidazole, CH₂Cl₂, rt, 64%.

次に千代田は、6員環を形成する形でHeck反応を行うことを考え、検討を行った(Scheme 4)。ラクトン部位の加水分解と続く水酸基の保護によりカルボン酸16へと導き、2,6-ジブロモフェノールとの縮合により、Heck反応前駆体17を合成した。17に対し、分子内Heck反応の検討を行ったが、種々の反応条件において反応が進行しないか、基質が損壊するのみであり、目的の連続する4級炭素の構築を行うことが出来なかった。これまでの検討から、分子内Heck反応によって連続する4級炭素の構築を行うことは困難であると考え、18のような連続する4級炭素を有する3環性ラクトンを合成するための新たな合成戦略を練ることとした。

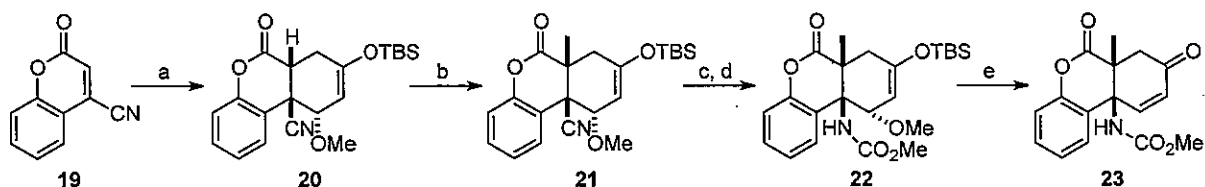
Scheme 4



Reagents and conditions: (a) LiOH·H₂O, THF-H₂O; evap.; TBDPSCl, imidazole, DMF, rt, 51%; (b) 2,6-dibromophenol, DCC, DMAP, CH₂Cl₂, rt, 38%

そこで千代田は、連続する4級炭素を有する3環性ラク톤をDiels-Alder反応によって構築することを目指し、検討を行った (Scheme 5)。Jung らの報告を基に、4-シアノクマリン(19)と Danishefsky-Kitahara ジエンとの Diels-Alder 反応を行ったところ、反応は円滑に進行し、定量的に Diels-Alder 反応成積体 20 を与え、再結晶によりエンド体のみをほぼ単一の生成物として得ることができた。続いて、ヨードメタンと HMPA 存在下、LHMDS を作用させることでラクトンa位のメチル化は円滑に進行し、連続する4級炭素を構築した。21 に対し、ニトリルの水和と続く Hofmann 転位を行うことで、4 置換炭素上に窒素原子を導入することに成功した。最後に、低温下で TMSOTf を作用させることでメトキシ基の脱離が進行し、エノン 23 へと導いた。

Scheme 5



Reagents and conditions: (a) Danishefsky-Kitahara diene, toluene, reflux, 56%; (b) MeI, HMPA, THF, -40°C ; LHMDS, 96%; (c) acetaldoxime, $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$, toluene, reflux, 74%; (d) DAIB, MeOH, 60°C , 70%; (e) TMSOTf, CH_2Cl_2 , -78 to 0°C , 70%.

以上、千代田は *N*-methylwelwitindolinone C isothiocyante の有する連続した4置換炭素と4級炭素の効率的かつ立体選択的な新規合成法を確立した。千代田が確立した合成法は、立体選択性が高く、これまでの合成法とは異なったアプローチをしており、新規性の高いものである。また現在得られている中間体は、いくつかの工程は必要とするものの、*N*-methylwelwitindolinone C isothiocyante へと導くことができる可能性が高いものである。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。