

(論文内容の要旨)

Introduction

(+)-パンクラチスタチン (**1**) はその興味深い構造と抗腫瘍活性を始めとする様々な生理活性を有することから化学合成の標的として注目されてきた。申請者はキラル配位子制御による不斉共役付加反応を用いて、その全合成研究を行った。鍵工程は、環状 α, β -不飽和エステルへのアリールリチウムの不斉共役付加反応とアミンのアミドへの酸化反応の2つである。

Retrosynthetic analysis based on asymmetric conjugate addition

合成計画は以下の通りである。**1** の2つの不斉点 (C10b 及び C4a) は不正配位子制御による α, β -不飽和エステル **3** へのアリールリチウム **2** の不斉共役付加と引き続くエピマー化によってエナンチオ選択的に構築し、*trans*-付加体 **4a** を得る (Figure 1)。クルチウス転位によって C4a 位にアミノ基を導入した後、フェナンスリジノン骨格の B 環ラクタムを構築する。C 環上の酸素官能基は C10b 及び C4a の不斉点を足がかりにしてジアステレオ選択的に導入する。

Figure 1.

Asymmetric conjugate addition

二座配位型不斉配位子 **6a** の存在下、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却したトルエン中、対応する臭化アリールと *n*-ブチルリチウムとを反応させてアリールリチウム **2** を発生させた。**2** と α, β -不飽和エステル **3** とを $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で 1.5 時間反応させたところ、83% ee の *cis*-マイケル付加体 **4b** と 63% ee の *trans* マイケル付加体 **4a** との 95:5 混合物が 73% の合計収率で得られた (Scheme 1)。三座配位型不斉配位子 **6b** を用いた場合でも、ほぼ同程度 (73% ee) のエナンチオ選択性で **4b** を 89% 収率にて得ることができた。

Scheme 1.

Construction of the phenanthridindione core

α, β -不飽和エステル **3** へのアリアルリチウム **2** の共役付加を行なった後、エタノールを加えて加熱還流したところ、ワンポットでエピマー化が進行し、**4a** 及び **4b** の 98:2 混合物が 93%の合計収率で得られた。エステル部位を DIBAL で還元した後、生じたアルコールを再び 2 工程で酸化してカルボン酸 **7** を 78%収率で得た。DPPA を用いて **7** のクルチウス転位反応を行ない、生じたイソシアナートをクロロトリメチルシラン存在下、*tert*-ブタノールと反応させたところ、予想外の環化反応が進行し、フェナンスリジン **8** が 65%収率で得られた。**8** の直接的なベンジル位酸化 ($\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$ 及び *tert*-ブチルパーオキシイオダン) を試みたものの目的のラクタム化合物は得られなかった。この問題は、新規 2 工程酸化法を開発することによって克服された。すなわち、**8** をトリフルオロ酢酸と反応させて生じた第 2 級アミンを触媒量のヨウ化テトラブチルアンモニウム存在下、ヨードソベンゼンと反応させたところ、イミン **9** が 57%収率で得られた。イミン **9** を含水 THF 中、室温でピニック酸化の条件 ($\text{NaClO}_2/\text{NaH}_2\text{PO}_4$) にふしたところ、フェナンスリジノン **5** が 83%収率で得られた。ピニック酸化の条件をイミンの酸化に用いた最初の例である。現在、パンクラチスタチン (**1**) の全合成を完成すべく、酸素官能基の導入を検討中である (Scheme 2)。

Scheme 2.

Summary

不斉共役付加を用いる二連続不斉点構築法を確立した。また、アミンのアミドへの酸化法を開発した。これら 2 つの新規反応を鍵工程として、パンクラチスタチンのフェナンスリジノン骨格を構築することに成功した。

(論文審査の結果の要旨)

本論文には、アリールリチウムの不斉共役付加とアミンからアミドへの新規酸化反応を鍵工程とする抗腫瘍性ヒガンバナアルカロイド(+)-pancratistatinの不斉合成研究について記述されている。

申請者は最初に不斉共役付加の受容体として用いるニトロオレフィンの調製を試みた。しかしながら、様々な反応条件検討にもかかわらず、目的のニトロオレフィンを収率良く得ることはできなかったため、合成戦略を転換し、 α, β -不飽和エステルを不斉共役付加の受容体として用いることとした。

申請者は文献既知のキラル配位子を用いて、アリールブロミドとブチルリチウムから調製したアリールリチウムの α, β -不飽和エステルへの不斉共役付加反応を検討し、高エナンチオマー過剰率でシス配置の付加体を得ることに成功した。トランス配置への異性化をエステルの加水分解と同時に達成することに成功し、エナンチオマー過剰率を損なうことなく、高いジアステレオマー比、高収率でトランス配置のカルボン酸を得ている。続くCurtius転位反応では、中間体イソシアナートに*tert*-ブタノールとTMSClを添加するとカルボカチオン経由の環化反応が連続して進行し、フェナンスリジノン骨格を一挙に構築できることを見いだしている。

得られたフェナンスリジノンのベンジル位酸化では、再び困難に直面したが、アミンからアミドへの二工程酸化を開発し、pancratistatin、narciclasine、*trans*-dihydronarciclasineなどのヒガンバナアルカロイドに共通に骨格を合成することに成功している。さらに、新たに開発した酸化反応の一般性を検討し、官能基寛容性が高く、環状および非環状イミンのアミドへの酸化に広く適用可能であることを示した。また、単離された中間体の構造解析を行ない、酸化反応の反応機構についての知見を得ている。

以上のように申請者は不斉共役付加反応を鍵工程とするヒガンバナアルカロイドpancratistatinの合成研究を行い、ヒガンバナアルカロイドに共通するフェナンスリジノン骨格の構築に成功した。その過程でオレフィンのニトロ化反応におけるヘテロ原子の影響、Curtius転位-環化連続反応、アミンからアミドへの新規酸化反応などを見いだした。

よって本研究は、有機合成化学、創薬化学に重要で新規な知見と方法論を提供するものであり、博士（薬学）の論文として価値あるものと認める。

さらに、平成21年2月23日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。