

博士論文（要約）

論文題目 エクテナサイジン743の合成研究

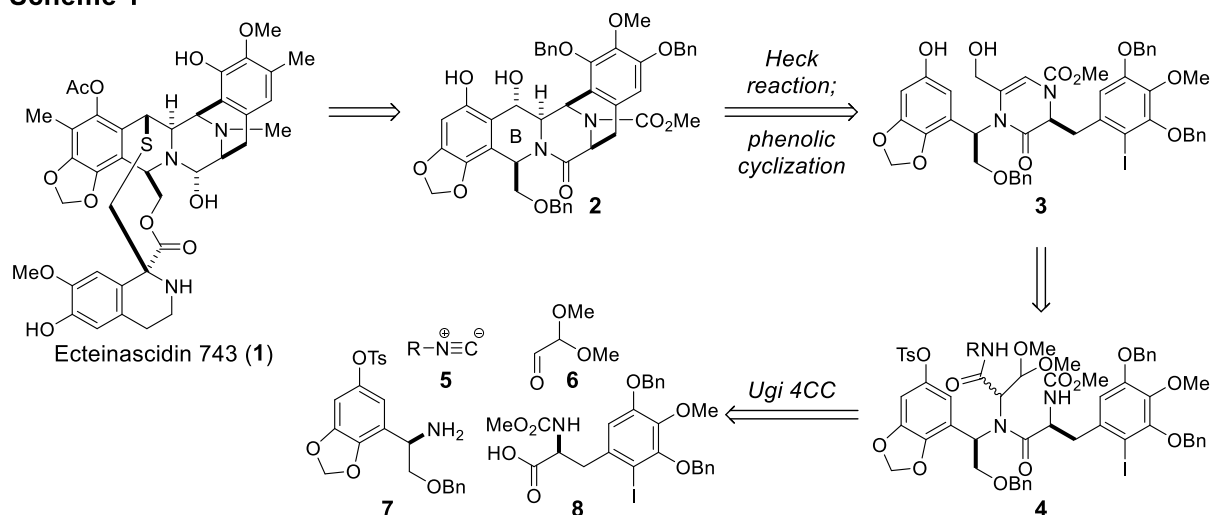
氏名 吉田 瑛二

【背景】 エクテナサイジン 743 (**1**, ET-743)は、1986年に Rinehart らによりカリブ海原産のホヤから単離された海洋性アルカロイドである¹。本化合物は世界 80 ヶ国で軟部組織肉腫や卵巣がんの治療薬として用いられているが、天然から得られる量が少ないことから、その供給を高コストな半合成に依存している²。

1 は高度に官能基化された 3 つのテトラヒドロイソキノリンが縮環した主骨格を有するアルカロイドであり、硫黄原子を含む 10 員環やヘミアミナル部位をもつ特異な構造を有している。このような合成化学上の魅力も相まって活発に合成研究が行われているが、現在までに報告された 7 例の全合成は、その効率性からいずれも **1** の半合成に代わる供給法とはなっていない。そこで筆者は、**1** の大量合成を可能とする実用的な合成経路の確立を目指し研究を行った。

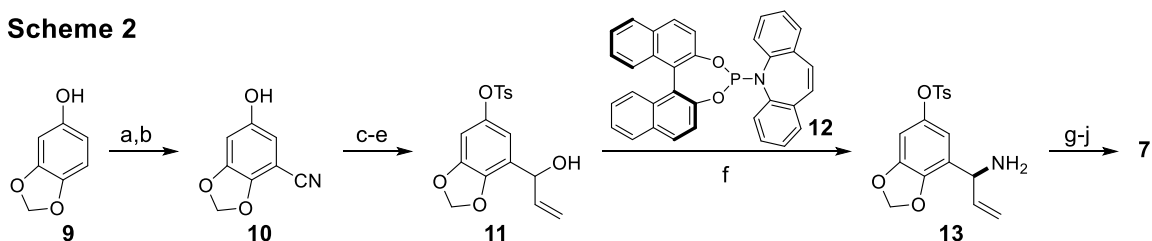
【合成計画】 ET-743 (**1**)は、既知の方法を用いて 5 環性化合物 **2** より導くことができる(Scheme 1)³。従って、**2** をいかに短工程かつ収束的に合成できる経路を開発できるかが、本研究の鍵となる。**2** の B 環はフェノールオルト位のアルデヒドに対する環化反応により構築できるが、常法に従うとアルデヒドをアルコールの酸化により導き、アルデヒド存在下でフェノールを温和な条件で脱保護しなければならない。しかし、アリルアルコール **3** に対して分子内 Heck 反応を行うことで直接的にアルデヒドを合成し、更に環化反応まで一挙に行うことができれば、酸化の工程を省けるとともに、煩雑になると予想される保護や脱保護の工程を回避できると考えた。**3** のエナミド部位はアミドとアルデヒド等価体より導くものとし、アルコールは活性アミドの還元により合成できるものとする、アミド **4** が前駆体として想定される。Ugi 反応成績体と見なすことができる **4** は、イソシアニド **5**、アルデヒド **6**、アミン **7** とカルボン酸 **8** の 4 成分より収束的に合成できるものと考えられる。アミン **7** の合成は、従来法では当量の不斉補助基や低温反応を要することが実用化の障害となる。この問題に対し、イリジウム触媒を用いた不斉アリル位アミノ化反応を用いれば、工業スケールでの供給を可能にできると考えた⁴。

Scheme 1



【方法・結果】 アミン **7** の調製を Scheme 2 に示した。セサモール(**9**)より 5 工程でアリルアルコール **11** を合成し、(*S*)-BINOL 由来のホスホロアミダイト **12** を不斉配位子として用いる不斉アリル位アミノ化反応を行った。本反応は顕著な光学分割が起こったものの、望みの立体化学を有するアミン **13** を単一の異性体として与えた。**13** は塩酸塩として粗生成物から容易に単離可能であった。その後、4 工程で **13** のビニル基を BnOCH₂ 基に変換し、目的のアミン **7** を得た。

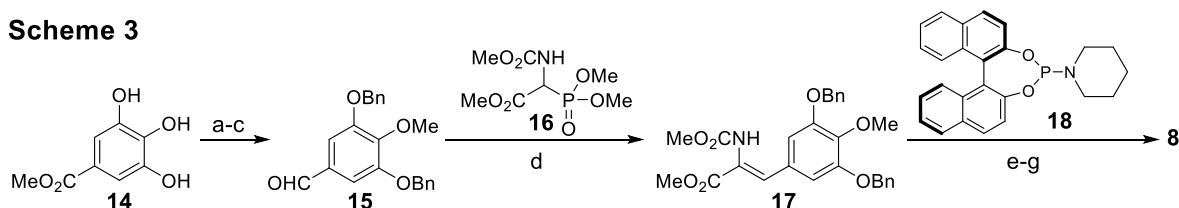
Scheme 2



Reagents and conditions: (a) PhI(OAc)₂, MeOH, 0 °C; (b) KCN, DMF-H₂O, rt, 72% (2 steps); (c) TsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, rt; (d) DIBAL, THF, 0 °C; (e) vinylmagnesium chloride, THF, 0 °C, 93% (3 steps); (f) [Ir(cod)Cl]₂ (0.25 mol%), **12** (1.0 mol%), H₂NSO₃H, DMF-THF, rt, 43%, >99% ee; (g) TrocCl, NaHCO₃ aq., CH₂Cl₂, rt, quant.; (h) O₃, CH₂Cl₂-MeOH, -78 °C; NaBH₄, 0 °C, 80%; (i) Dudley's reagent, MgO, PhCF₃, 100 °C, 74%; (j) Zn, AcOH, THF-H₂O, rt.

カルボン酸 **8** の調製を Scheme 3 に示した。没食子酸メチル(**14**)より 3 工程でアルデヒド **15** を合成し、Horner-Emmons 反応を行うことでデヒドロアミノ酸 **17** とした。デヒドロアミノ酸の不斉水素化は、DuPhos 配位子を有するロジウム触媒を用いるのが一般的だが、触媒が高価であることが問題である。そこで、**12** と同様に安価な(*R*)-BINOL より 1 工程で調製できる(*R*)-PipPhos (**18**)を用いたところ、反応は円滑に進行し、高い光学純度でアミノ酸保護体が得られた⁵。最後に、Heck 反応に用いるヨウ素原子の導入とエステルの加水分解を行うことで、カルボン酸 **8** を得た。

Scheme 3

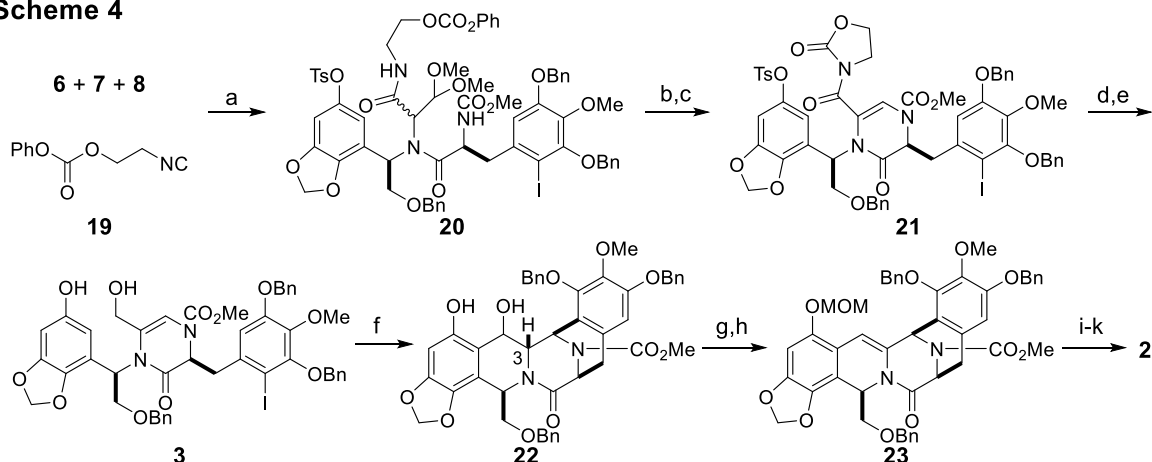


Reagents and conditions: (a) MeI, Na₂CO₃, DMF, rt; BnBr, K₂CO₃, rt, 71%; (b) LiAlH₄, THF, 0 °C, 97%; (c) MnO₂, CH₂Cl₂, rt, 78%; (d) **16**, TMG, CH₂Cl₂, rt, 79%; (e) H₂ (850 psi), Rh(cod)₂BF₄ (0.25 mol%), (*R*)-PipPhos (**18**, 0.5 mol%), CH₂Cl₂, rt, quant., 97% ee; (f) I₂, CF₃CO₂Ag, CH₂Cl₂, 0 °C; (g) LiOH·H₂O, THF-H₂O, 65 °C.

アミン **7**、カルボン酸 **8**、アルデヒド **6** とイソシアニド **19** の 4 成分を用いた Ugi 反応は円滑に進行し、目的のアミド **20** を与えた(Scheme 4)⁶。**20** を酸性条件に付すことでエナミド部位を構築し、続いて Boc₂O と DMAP を *t*-ブトキシド源として用いる塩基性条件により、オキサゾリジノン **21** へと導いた。その後、**21** の活性アミドの還元と Ts 基の除去を経て、アリルアルコール **3** を得た。

鍵反応である **3** の Heck 反応と続く環化反応は円滑に進行し、天然物と等しい酸化度の 5 環性骨格を有する **22** が得られた。しかし、**22** は 3 位の立体化学が望みとは逆であったため、立体化学の反転を行うこととした⁷。**22** に対して TFA を作用させることで脱水し、フェノール性ヒドロキシ基の保護によりエナミド **23** とした。続いて、DMDO を系中で発生させる条件を用いてエナミド部位をエポキシ化した⁸。最後に、エポキシドの開環と、生じたイミニウムイオンの面選択的な還元により、3 位に目的の立体化学を有する 5 環性化合物 **2** を得ることに成功した。このまま全合成に向けて変換を行うことで、最終的には福山第一世代合成と比較して 15 工程程度の短工程化が実現できるものと期待される。

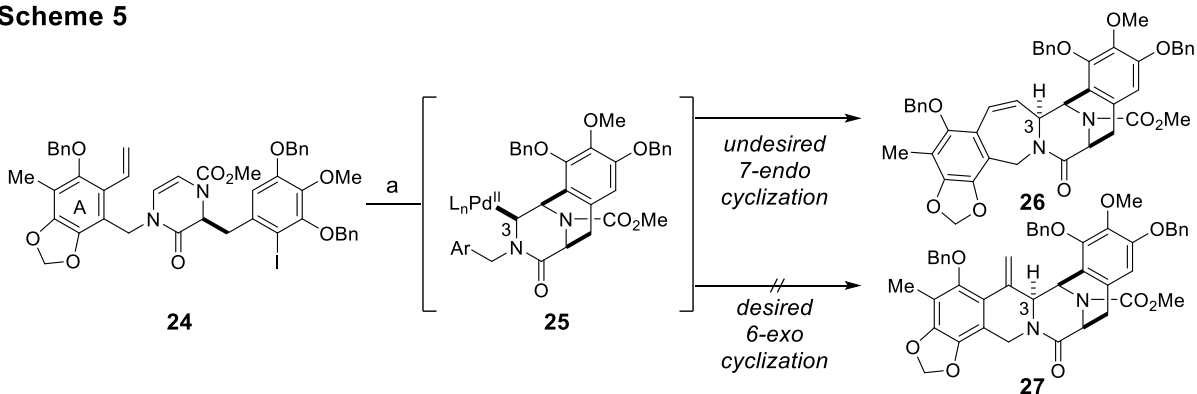
Scheme 4



Reagents and conditions: (a) MeOH, rt to 65 °C, 98%; (b) PPTS, toluene, 80 to 110 °C, 43%; (c) Boc₂O, DMAP, MeCN, rt; (d) NaBH₄, THF-H₂O, 0 °C, 64% (2 steps); (e) KOH, MeOH, 60 °C, 80%; (f) Pd₂(dba)₃, (*o*-tol)₃P, Et₃N, *n*-Bu₄NCl, toluene, 80 °C, 78%; (g) TFA, CHCl₃, rt, 95%; (h) MOMCl, *i*-Pr₂NEt, CH₂Cl₂, rt, 87%; (i) acetone, Oxone, NaHCO₃, EtOAc-H₂O, rt; (j) NaBH₃CN, TFA, THF, 0 °C, 65% (2 steps); (k) TFA, CH₂Cl₂, 0 °C, 49%.

ここで確立した合成経路は 3 位立体化学の制御に課題を残すものであった。この問題を解決する方法として、分子内 Heck 反応の中間体 **25** に着目した(Scheme 5)。**25** では 3 位は望みの立体化学を有しているため、本中間体から連続して Heck 反応を行うことができれば、3 位立体化学の制御と 5 環性骨格の構築を同時に実現できると考えられる。この仮説に基づいて、A 環上にビニル基を有するエナミド **24** を設計し、連続的 Heck 反応のモデル検討を行った。その結果、確かに 2 回の環化反応が進行したものの、得られた化合物は望みの 6-*exo* 環化体 **27** ではなく、7-*endo* 環化体 **26** であった。生成物こそ望みのものではなかったが、この結果は連続的 Heck 反応により 3 位の立体化学を制御するというコンセプトの有効性を示すものである。

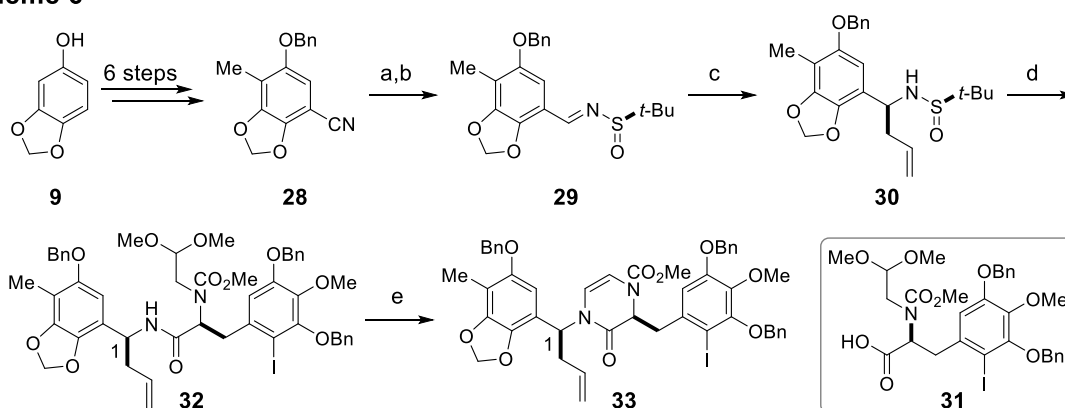
Scheme 5



Reagents and conditions: (a) Pd(OAc)₂, (*o*-tol)₃P, Ag₂CO₃, Et₃N, MeCN, 80 °C, 49%.

A 環上の置換基を利用した 5 環性骨格の直接的な構築は困難であったことから、B 環は後の段階で構築することとし、1 位の置換基に対して連続的 Heck 反応を行うことを計画した。そこで、1 位にアリル基を有するエナミド **33** を合成した(Scheme 6)。セサモール(**9**)より 6 工程でニトリル **28** を調製し、ニトリルの部分還元と光学活性なスルフィンアミドとの縮合を経て Ellman イミン **29** へと導いた⁹。アリル基の付加は円滑に進行し、高い立体選択性でスルフィンアミド **30** が得られた。スルフィニル基の除去と、別途調製したカルボン酸 **31** との縮合によりアミド **32** とし、最後に **32** を酸性条件に付すことで目的のエナミド **33** を得た。

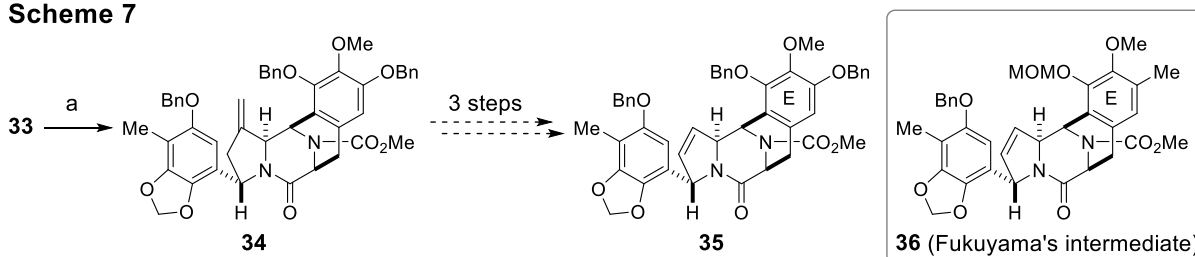
Scheme 6



Reagents and conditions: (a) DIBAL, CH_2Cl_2 , 0 °C, 91%; (b) (*R*)-*t*-BuSONH₂, Ti(OEt)₄, THF, 65 °C, 95%; (c) AllylMgBr, CH_2Cl_2 -Et₂O, -78 °C, 94%; (d) HCl, MeOH, rt; evap.; **31**, EDCl·HCl, Et₃N, HOBT, CH_2Cl_2 , rt, 80%; (e) PPTS, toluene, 100 °C, 91%.

合成したエナミド **33** に対し連続的 Heck 反応を行ったところ、反応は円滑に進行し、目的の 4 環性化合物 **34** が得られた(Scheme 7)。**34** はエキソメチレン部位の酸化開裂を含む 3 工程でジヒドロピロール **35** に変換できると想定される。**35** は福山第三代合成の中間体 **36** と同じ骨格を有していることから、E 環の置換様式を適切な段階で整えることで形式全合成又は全合成が達成できると考えられる。これにより、第三代合成の効率化が実現できるものと期待される。

Scheme 7



Reagents and conditions: (a) Pd₂(dba)₃, (*o*-tol)₃P, Et₃N, *n*-Bu₄NOAc, toluene, 110 °C, 71%.

【結語】 筆者はアリルアルコール **3** に対して Heck 反応と環化反応を一挙に行うことで保護を要する中間体を回避し、5 環性骨格を短工程で構築できる合成経路を確立した。また、1 位にアリル基を有するエナミド **33** に対して連続的 Heck 反応を行い、従来困難であった 3 位立体化学の制御とビシクロ[3.3.1]骨格の構築を同時に実現することに初めて成功した。これらは **1** の主骨格の高度に収束のかつ短工程での構築を可能とするものであり、実用的全合成につながる成果となる。

【参考文献】 1) Holt, T. G. Ph.D. Dissertation, Univ. of Illinois, Urbana-Champaign, **1986**; 2) Manzanares, I. *et al. Org. Lett.* **2000**, *2*, 2545; 3) Endo, A.; Yanagisawa, A.; Abe, M.; Tohma, S.; Kan, T.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6552; 4) Lafrance, M.; Roggen, M.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3470; 5) Bernsmann, H.; van den Berg, M.; Hoen, R.; Minnaard, A. J.; Mehler, G.; Reetz, M. T.; De Vries, J. G.; Feringa, B. L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 943; 6) Rikimaru, K.; Mori, K.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Chem. Commun.* **2005**, 394; 7) Zheng, S.; Chan, C.; Furuuchi, T.; Wright, B. J. D.; Zhou, B.; Guo, J.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1754; 8) Hashimoto, N.; Kanda, A. *Org. Proc. Res. Dev.* **2002**, *6*, 405; 9) Liu, G.; Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9913.