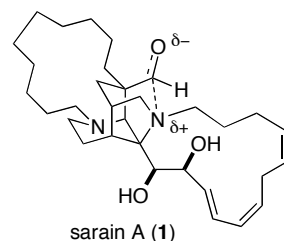


論文の内容の要旨

論文題目 (-)-Sarain A の合成研究

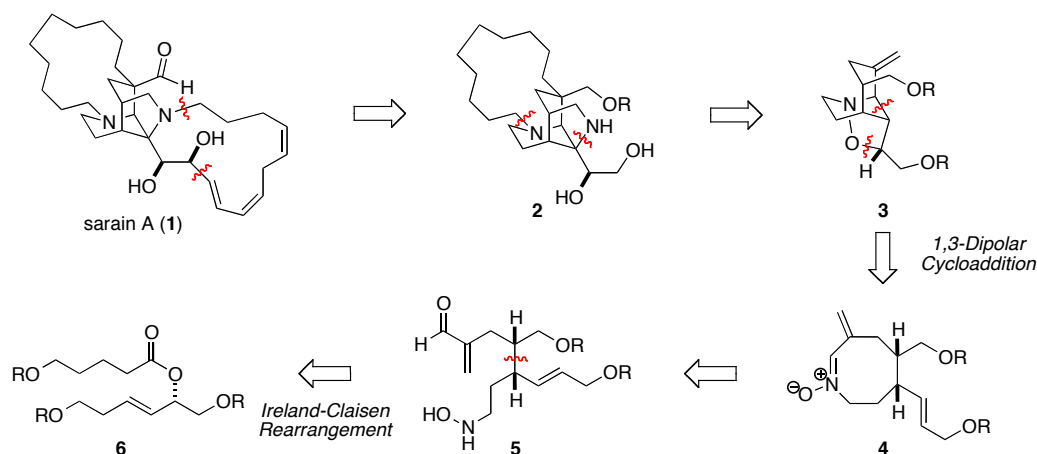
氏 名 肥後 拓也

【背景・目的】 Sarain A(**1**)は、1986年にナポリ湾近海に生息する海綿より単離された海洋性アルカロイドである¹。本化合物は、高度に官能基化されたジアザトリシクロウンデカン骨格と二つの大員環に特徴づけられる複雑な構造を有しており、その全合成は合成化学的に極めて挑戦的な課題である。また生物活性として抗菌・殺虫・細胞増殖抑制活性が確認されており、その特異な中心骨格の構築法の確立と類縁体合成は薬学分野においても興味を持たれる。そこで筆者は**1**の効率的かつ独創的な合成を目指し、合成研究を行った。



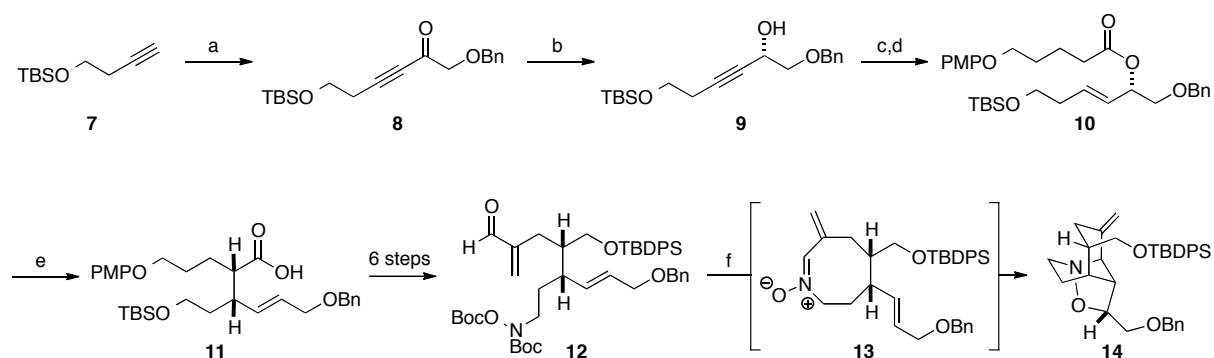
【逆合成解析】 逆合成解析を以下に示す(Scheme 1)。**1**の有する不飽和14員環の構築を合成の終盤に行うものとする、四環性化合物**2**へと導ける。さらに、二つの炭素-窒素結合を逆合成的に切断し、第四級炭素はエキソメチレンを足がかりとして構築すると考えると、三環性化合物**3**を中間体として設定できる。ここで、**3**を8員環ニトロソ**4**における分子内1,3-双極子付加環化反応によって一挙に合成することを考えた。**4**の前駆体としては、二つの不斉点を有する不飽和アルデヒド**5**が考えられるが、これらの立体化学は容易に不斉合成可能なエステル**6**における Ireland-Claisen 転位によって制御することを計画した。

Scheme 1



【結果・考察】 筆者は本学修士課程においてラセミ体での鍵中間体 **3** の合成に成功しているが、今回新たに不斉化および改良を行った **14** への合成ルートを以下に示す(Scheme 2)。文献既知のアルキン **7** を用いた Weinreb ケトン合成によって得られるイノン **8** において、野依不斉還元を行い、高エナンチオ選択的にプロパルギルアルコール **9** を得た。Red-Al[®] によるアルキンの還元と別途調製した酸クロリドとの縮合により、アリルエステル **10** へと変換した。一つ目の鍵反応である **10** における Ireland-Claisen 転位は高ジアステレオ選択的に進行し、カルボン酸 **11** の再結晶を行うことで、光学的に純粋な中間体を得ることができた。続いて、6 工程の変換を経て、ヒドロキシルアミン部位の導入と不飽和アルデヒド部位の構築が完了した鍵反応前駆体 **12** を合成した。**12** に対しトリフルオロ酢酸を作用させて Boc 基を除去し、ピリジンを加えて弱酸性条件下加熱したところ、望みとする 8 員環ニトロソ **13** が生成し、すみやかに 1,3-双極子付加環化反応が進行することで三環性化合物 **14** の合成に成功した。

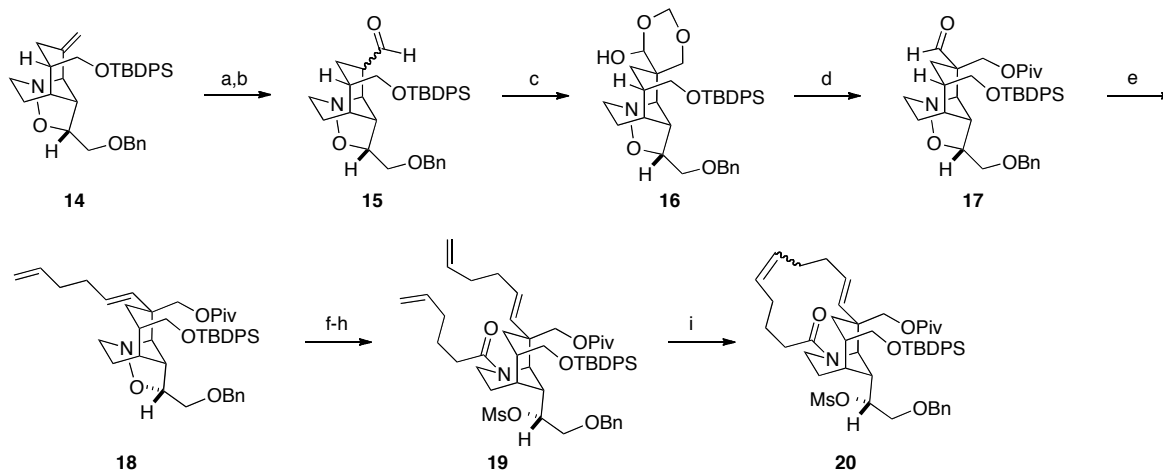
Scheme 2



Reagents and conditions: (a) *n*-BuLi, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$; BnOCH₂CONMeOMe, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 99%; (b) 2 mol% (*R,R*)-Noyori cat., HCO₂H, Et₃N, CH₂Cl₂, -78 to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 92%, 98% ee; (c) Red-Al[®], toluene, rt, 97%; (d) PMPO(CH₂)₄COCl, Py, CH₂Cl₂, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 89%; (e) LHMDS, TMSCl, Et₂O-THF, -78 to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 89%, dr > 20:1, 99% ee (after recryst.); (f) TFA, CH₂Cl₂, $40\text{ }^{\circ}\text{C}$; Py, $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, 79%.

14 のエキソメチレン部位においてヒドロホウ素化と Swern 酸化を行うことで、アルデヒド **15** へと変換した(Scheme 3)。 **15** のヒドロキシメチル化は可逆反応でありジアステレオ混合物および副生成物を与えたが、最適化された条件ではヘミアセタール **16** を経ることで、アルデヒド **17** を選択的に得ることに成功した。続いて、4 工程かけてアルデヒド部位および窒素原子上で側鎖を伸長し、トリエン **19** を合成した。**19** における閉環メタセシス反応は第二世代の Grubbs 触媒存在下円滑に進行し、1 3 員環ラクタム **20** を得ることに成功した。

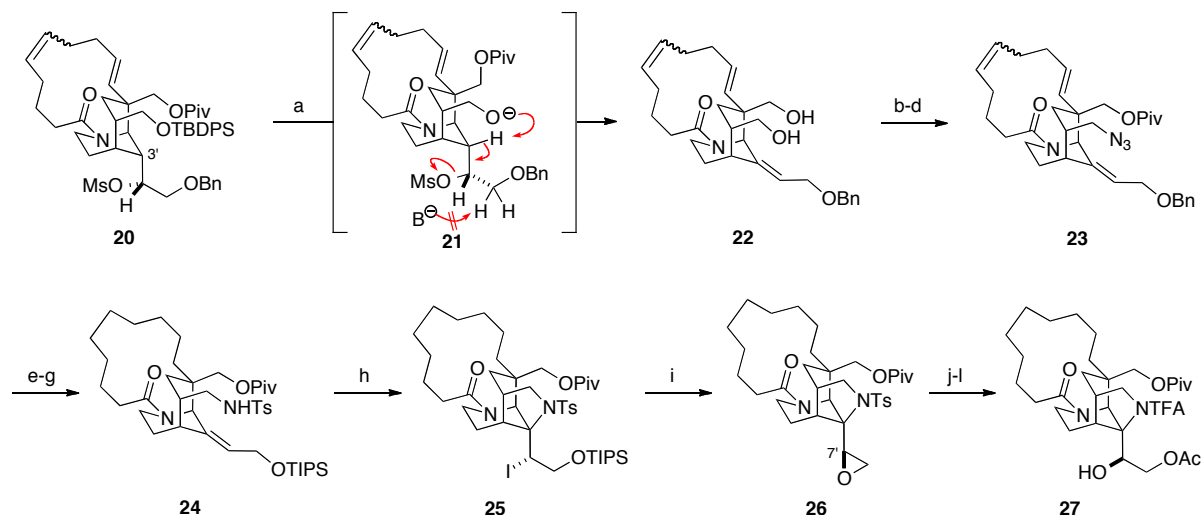
Scheme 3



Reagents and conditions: (a) 9-BBN, THF, rt; NaOH aq, H₂O₂ aq, 0 °C, 89%; (b) (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -78 °C; Et₃N, 0 °C, 90%; (c) HCHO aq, K₂CO₃, 1,4-dioxane, rt; (d) toluene, 100 °C; PivCl, DMAP, Py, 100 °C, 58% (2 steps); (e) H₂C=CH(CH₂)₃SO₂PT, LHMDs, THF, -78 to 0 °C, 95%; (f) Zn, AcOH-Et₂O, rt; (g) H₂C=CH(CH₂)₃COCl, Py, CH₂Cl₂, 0 °C, 93% (2 steps); (h) MsCl, Me₂N(CH₂)₃NMe₂, CH₂Cl₂, 0 °C to rt, 99%; (i) 2 mol% Grubbs 2nd generation cat., CH₂Cl₂, rt, 96%.

続いて **1** の基本骨格の完成に向けて、**20** の C3' 位へ窒素原子の導入を試みた (Scheme 4)。当初は Du Bois らによって開発された C-H アミノ化²が適用可能であると考えていたが、C3' 位周辺の大きな立体障害により所望の反応は進行しなかった。そこで C3' 位において二重結合を導入することで、窒素原子からの環化反応を検討することとした。すなわち **20** において脱シリル化後、強塩基を作用させることで分子内塩基としてアルコキシド **21** を生成させ、位置選択的な脱離反応に成功した。そして窒素原子からの環化について種々検討したところ、**22** から導かれるトシルアミド **24** におけるヨードアミノ化反応が有効であることを見出した。すなわち、ジオール **22** から誘導されるアジド **23** に対して官能基選択的な水素添加反応をおこなうことで、ヨードアミノ化反応に必要な三置換二重結合を保ちながら、ジエンとアジドを還元して飽和 1 3 員環ラクタム **24** へと導いた。**24** に対して塩基性条件下ヨウ素化剤を作用させたところ、5-エキソ環化が進行し **25** を得ることに成功した。続いて、**25** の脱シリル化に伴うエポキシドの形成によって、C7' 位への立体選択的な酸素原子の導入を完了した。エポキシド **26** についてはトシル基を除去した後に酢酸中加熱することで開環反応が進行し、第二級アミンをトリフルオロアセチル化することで、**1** の基本骨格が完成した **27** を得ることに成功した。

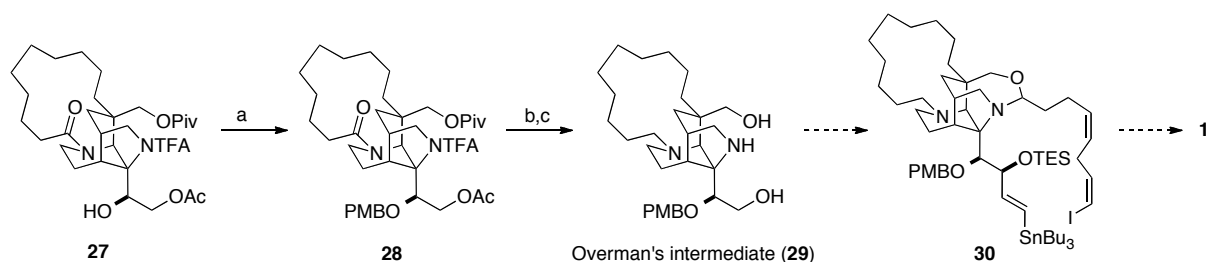
Scheme 4



Reagents and conditions: (a) TBAF, THF, rt; *t*-BuOK, 93%; (b) MsCl, DIPEA, CH₂Cl₂, 0 °C; TESOTf, 0 °C; (c) NaN₃, DMSO, 90 °C; TBAF, 60 °C, 86% (2 steps); (d) PivCl, DMAP, Py, toluene, 100 °C, 89%; (e) H₂ (1 atm), Pearlman cat., AcOH-MeOH, rt; (f) TsCl, NaHCO₃ aq, CH₂Cl₂, rt, 90% (2 steps); (g) TIPSOTf, DIPEA, CH₂Cl₂, 0 °C, 83%; (h) 1,3-diiodo-5,5-dimethylhydantoin, I₂, Cs₂CO₃, CH₂Cl₂, rt, 62%; (i) TBAF, THF, rt, 88%; (j) Li naphthalenide, THF, -78 °C, 91%; (k) AcOH, 50 °C; (l) TFAA, Py, THF, 0 °C; NaHCO₃ aq, rt, 79% (2 steps).

27 からは保護基の変換とラクタム部位のアラン還元によって Overman の合成中間体³へと導くことができ、1 の形式全合成を達成した(Scheme 5)。Overman の手法に倣えば、二つの側鎖を導入後 Stille カップリングにより 14 員環を構築し 1 へと導くことができるが、中間体 27 から独自の合成経路によりさらに効率的な全合成を達成できると考えている。

Scheme 5



Reagents and conditions: (a) PMBOC(=NH)CCl₃, TfOH, CH₂Cl₂, 0 °C, 72%; (b) LiBH₄, MeOH, THF, 50 °C; (c) LiAlH₄, AlCl₃, THF-Et₂O, 0 °C to rt, 76% (2 steps).

【参考文献】 1) (a) Cimino, G.; Stefano, S. D.; Scognamiglio, G.; Sodano, G.; Trivellone, E. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1986**, 95, 783. (b) Cimino, G.; Mattia, C. A.; Mazzarella, L.; Puliti, R.; Scognamiglio, G.; Spinella, A.; Trivellone, E. *Tetrahedron* **1989**, 45, 3863. 2) Espino, C. G.; When, P. M.; Chow, J.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6935. 3) Garg, N. K.; Hiebert, S.; Overman, L. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2912.