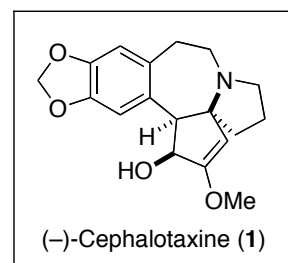


論文の内容の要旨

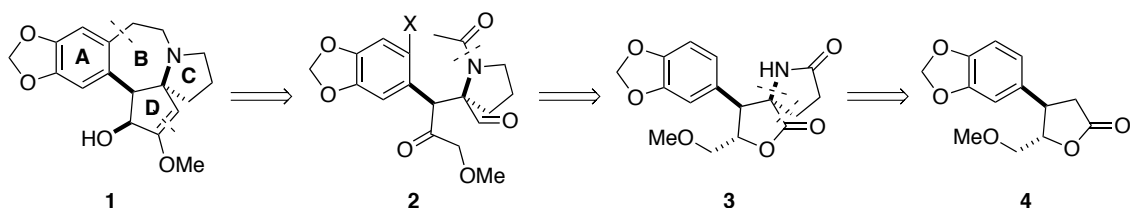
論文題目 (-)-Cephalotaxine の合成研究

氏名 平本 武

【背景・目的】 (-)-Cephalotaxine(1)は 1963 年、McKay らにより、イヌガヤ科 *Cephalotaxus harringtonia* より単離されたセファロタキサスアルカロイドの1種である¹。ホモハリントニンに代表される 1 のエステル誘導体は、強力な抗白血病活性を有することが知られており、白血病や前白血病疾患、特に急性骨髄性白血病の最前線の化学療法として、現在中国やアメリカなどにおいて臨床的に広く用いられている。また、近年においてもそれらのエステル誘導体に、希少白血病に対して臨床的な効果が認められるなど、今なお注目を集めている化合物である。一方で本化合物は小分子でありながら、連続する3つの不斉中心を含む 1-アザスピロ-[4.4]-ノナン骨格やベンズアゼピン骨格といった特徴的な環構造が密に集積した独特の多環性骨格を有しており、合成化学的にも興味深い化合物である。このような背景から本化合物の単離・構造決定以降、現在に至るまで世界中でその合成研究が展開されており、Weinrebら²とSemmelhackら³によるラセミ体合成を皮切りに、現在 13のグループからの不斉全合成研究を含めた、多くの合成研究が報告されている。そこで我々も 1 の特異な構造と薬理活性に興味を持ち、独自の合成戦略を用いて 1 の優れた新規不斉合成法を確立することを目指し、合成研究に着手した。



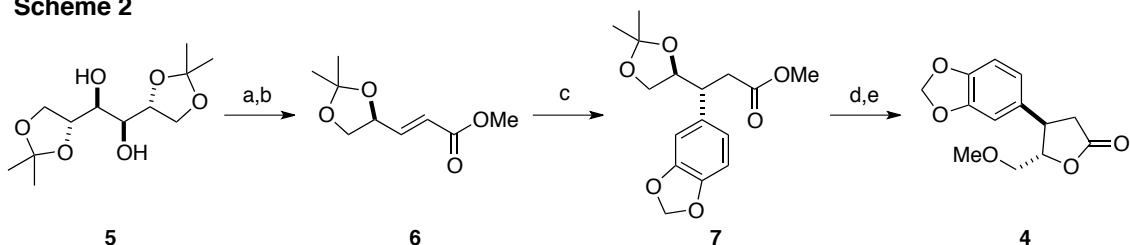
Scheme 1



【逆合成解析】 逆合成解析を **Scheme 1** に示す。連続する3つの不斉炭素原子を有する **1** の D 環は合成終盤において分子内アルドール縮合にて構築することとし、ベンズアゼピン骨格中の B 環は、ベンザインを経由する環化反応を用いて構築することとすると、開環体 **2** へと逆合成できる。また合成上の鍵となるスピロ骨格上の不斉4置換炭素の構築は、当研究室の合成研究⁴を参考に、5員環ラクトン上の立体化学を活かしながら Curtius 転位を用いて構築することとすると、2つの不斉点を有する5員環ラクトン **4** が出発原料となる。**4** は Csaky らの、ボロン酸を用いたジアステレオ選択的な1,4-付加反応⁵を応用することで調製することが可能である。以上の合成計画に基づき、実際の検討を行った。

【結果・考察】 まず5員環ラクトン **4** の合成を行った(**Scheme 2**)。安価に入手可能な D-マンニトール由来の **5** に対し、ジオールの開裂と Horner-Wadsworth-Emmons 反応による炭素鎖の伸長を行うことで、不飽和エステル **6** へと導いた。その後文献の反応条件を参考に、アリールボロン酸のジアステレオ選択的な1,4-付加反応を行うことで、立体選択的にアリール基の導入に成功した。続く酸性条件下での処理によりアセトニドの除去と5員環ラクトンの形成が進行し、生じた1級水酸基のメチル化を行うことで、5員環ラクトン **4** を短工程にて合成することに成功した。

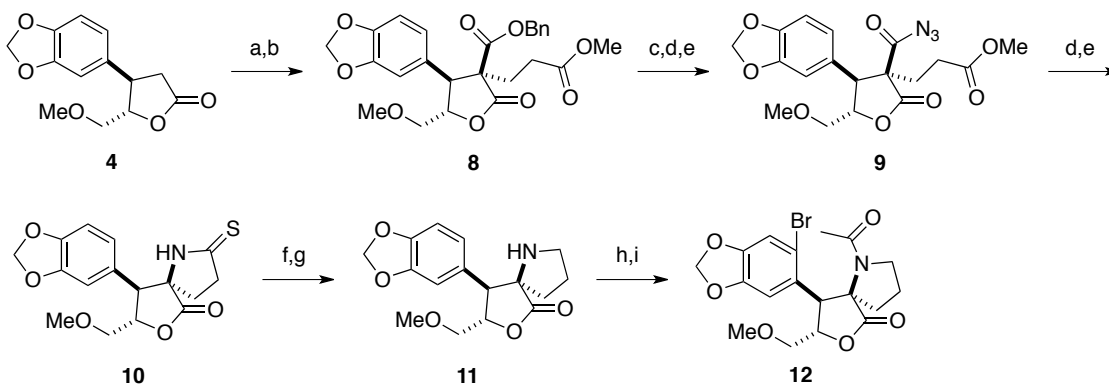
Scheme 2



Reagents and conditions: (a) NaIO_4 , NaHCO_3 , CH_2Cl_2 - H_2O , rt; (b) $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, NaH , THF, 0°C , 44% (2 steps); (c) 3,4-(Methylenedioxy)phenylboronic acid, $(\text{cod})\text{RhCl}$, Triton B, dioxane- H_2O , rt, 71%, (dr=9:1); (d) AcOH - MeOH , 80°C , quant; (e) MeI , Cs_2CO_3 , Ag_2O , DMF, rt, 90%.

続いてエノラートのアシル化とマイケル反応を用いて順次炭素鎖の導入を行うことで、エステル **8** へと誘導した(**Scheme 3**)。さらに **8** のベンジルエステル部位を、酸ハライドを経由しながら酸アジドへと変換することでアジド **9** とした。その後 **9** を加熱条件に付したところ、望みの Curtius 転位が速やかに進行し、生じたイソシアナートを塩酸処理することで、生じたアミンから分子内のエステルへの環化が進行し、スピロラクタム **3** が形成された。これを Lawesson 試薬で処理することで、チオラクタム **10** へと導いた。次に **10** のチオラクタム部位を、アルキル化を伴いながら酸性条件下還元し、生じたアミン **11** をアセチル化することでアミドへと変換した。最後に芳香環の位置選択的なモノハロゲン化を行うことで、環化反応前駆体 **12** を得ることに成功した。

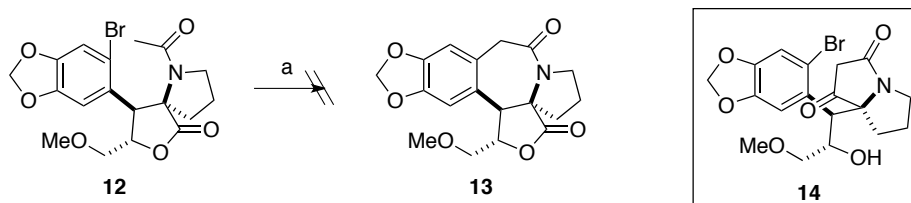
Scheme 3



Reagents and conditions: (a) LHMDS, CbzCl, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 98%; (b) methyl acrylate, K_2CO_3 , DMF, $75\text{ }^{\circ}\text{C}$, 67%; (c) H_2 , Pd/C, MeOH, rt; (d) $(\text{COCl})_2$, DMF, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ to rt; (e) NaN_3 , acetone- H_2O , rt; (d) dioxane, $100\text{ }^{\circ}\text{C}$; 1M HCl; (e) Lawesson's reagent, benzene, $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, 47% (5 steps); (f) MeI, K_2CO_3 , acetone, rt; (g) NaBH_3CN , CH_2Cl_2 -AcOH, rt; (h) Ac_2O , Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , rt, 65% (3 steps); (i) NBS, CH_3CN , $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, 58%.

得られた **12** を用いて、ベンザインを経由する環化反応の検討を行った(Scheme 4)。12 をベンザインの発生条件⁶に付したところ、望みの環化反応は進行せず、分子内のラクトン部位へと環化が進行し、環構造が組み変わったビスクロ化合物 **14** が得られてきた。この結果を踏まえ、分子内に環化する場所を持たない基質を調製することを新たに計画した。

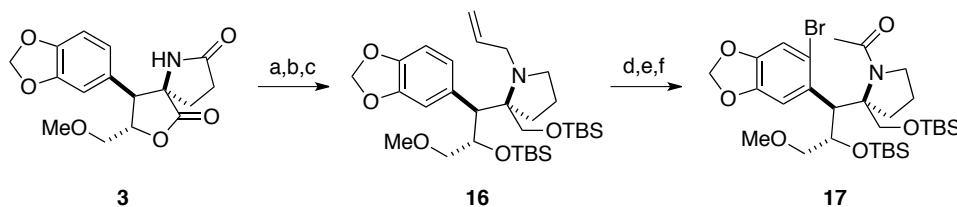
Scheme 4



Reagents and conditions: (a) $\text{Mg}(\text{TMP})_2 \cdot 2\text{LiBr}$, THF, -78 to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

新たな基質としては、ラクトン部位をあらかじめ還元してジオールとしておき、これを保護した基質を用いて環化反応の検討を行うこととした(Scheme 5)。先に得ていたスピロラクタム **3** に対し、アリル基の導入と続くラクトン部位の還元的開裂及びラクタム部位の還元を行い、生じた2つの水酸基をTBS基にて保護することで、アミン **16** を得た。続いてパラジウム触媒を用いたアリル基の除去とアセチル化、最後に芳香環のモノハロゲン化を行うことで、アミド **17** を調製することに成功した。

Scheme 5

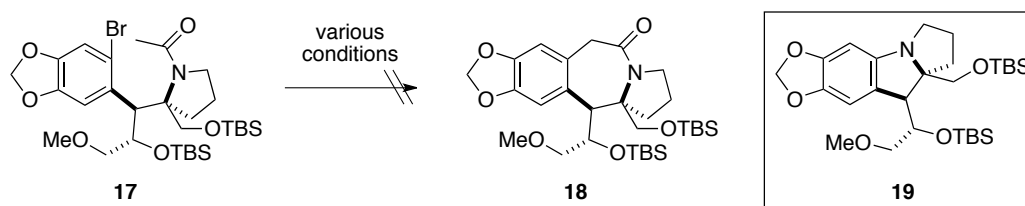


Reagents and conditions: (a) allyl bromide, Cs_2CO_3 , DMF, rt, 61%; (b) LiAlH_4 , THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ to rt; (c) TBSOTf, 2,4,6-collidine, CH_2Cl_2 , -78 to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 58% (2 steps) (d) $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$, NDMBA, CH_2Cl_2 , $30\text{ }^{\circ}\text{C}$; (e) Ac_2O , Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , rt, 53% (2 steps); (f) NBS, NaHCO_3 , CH_3CN , 50 to $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, 76%.

得られた **17** を用いて、ベンザインを経由する環化反応の検討を行った(Scheme 6)。しかしながら、いずれの場合においても7員環の構築が形成された望みのラクタムを得ることはできず、窒素原子からベンザインへと環化が進行し、アセチル基が除去された3環性化合物 **0** が主として得られて

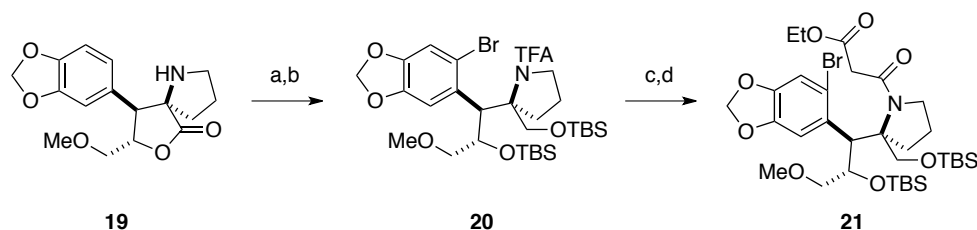
くるのみであった。この結果を踏まえ、ベンザインを経由する環化反応のための新たな基質を調製することとした。

Scheme 6



先の検討で目的の7員環を構築できなかった原因は、生じたベンザインへの環化に際し、目的のアミド α 位のアニオン種が十分に安定化されなかったため、窒素原子からの環化反応が優先して進行したものと考え、より安定な炭素アニオン種を発生させるべく、新たな基質としてマロン酸型のアミド **21** を設定し、その調製を行った (Scheme 7)。先に得ていたアミン **19** に対し、TFAA を作用させることで TFA アミド **20** とし、続いて芳香環のモノハロゲン化を行うことでアミド **3** とした。その後、還元的条件にて TFA アミドを除去した後、マロン酸モノエチルカリウムとの縮合を行うことで目的のマロン酸型アミド **21** へと導いた。

Scheme 7



Reagents and conditions: (a) TFAA, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C to rt, 55% (2 steps from **16**); (b) NBS, NaHCO₃, CH₃CN, 80 °C, 57% (2 steps); (c) NaBH₄, EtOH, 65 °C; (d) EtO₂C(CH₂)CO₂K, WSCD·HCl, DMAP, CH₂Cl₂, rt, 66% (2 steps)

【参考文献】

- (1) J. McKay *et al.*, *J. Org. Chem.*, **28**, 2194 (1963). (2) S. M. Weinreb *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 7172 (1972). (3) M. F. Semmelhack *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 8629 (1972). (4) T. Fukuyama *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 2505 (2012). (5) A. G. Csaky *et al.*, *Org. Lett.*, **9**, 3667 (2007). (6) H. Tokuyama *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**, 5925 (2010).