

報告番号

※ 第 号

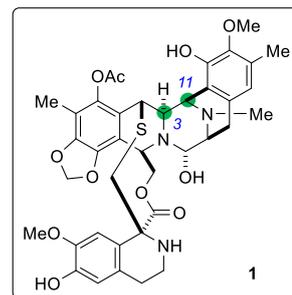
主論文の要旨

論文題目 Ecteinascidin 743 の合成研究

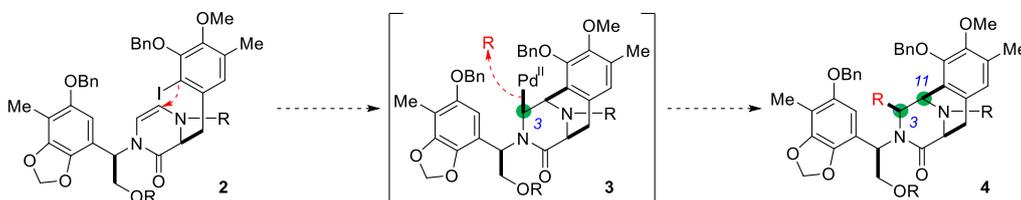
氏名 中島 長安

論文内容の要旨

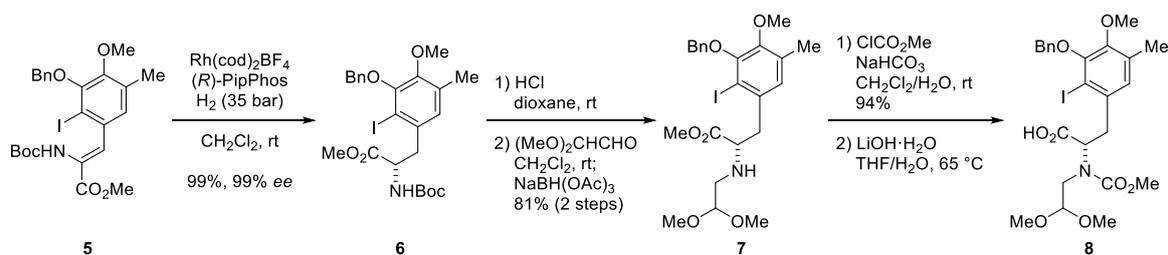
【背景】エクテナサイジン 743 (**1**) はカリブ海原産のホヤより単離された天然物であり、がん細胞をアポトーシスへ導く作用を有するため抗ガン剤として利用されている[1]。**1** は、2つの芳香環と6つの不斉中心を含む3つの含窒素ヘテロ環が連なった5環性骨格および、スピロ結合したテトラヒドロイソキノリン骨格と硫黄原子を含む10員環ラクトンといった興味深い構造を有している。**1** の合成研究はこれまでに、様々な反応の有用性の拡大や、その特異な構造から生まれる未知の反応性の発見などをもたらしている。筆者は**1** の新規合成経路の開発に取り組み、その形式全合成を達成した[2]。以下にその概略を記す。



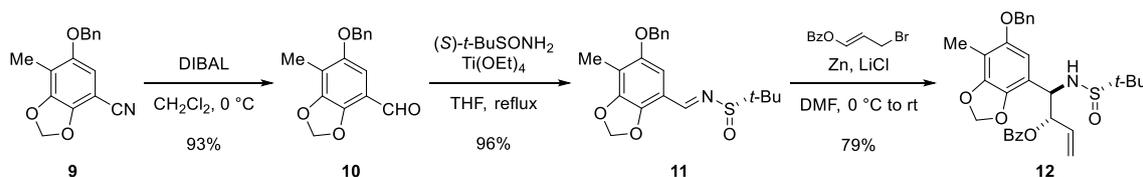
【合成戦略】本天然物の合成上の課題の1つに、2つのテトラヒドロイソキノリン骨格を結ぶC-C結合上に存在する、3位と11位の連続不斉中心の構築が挙げられる。本研究ではこの課題に対し、カスケード Heck 反応を応用することを計画した。以下に作業仮説を示す。まずエナミド**2**に対し分子内 Heck 反応を進行させることで中間体**3**を導く。その過程で *syn* 付加により立体選択的に構築される3位のC-Pd結合を、連続的にC-C結合へ置換することができれば、連続不斉中心が一挙に構築された**4**が得られると期待した。以下、実際に確立した合成経路を示す。



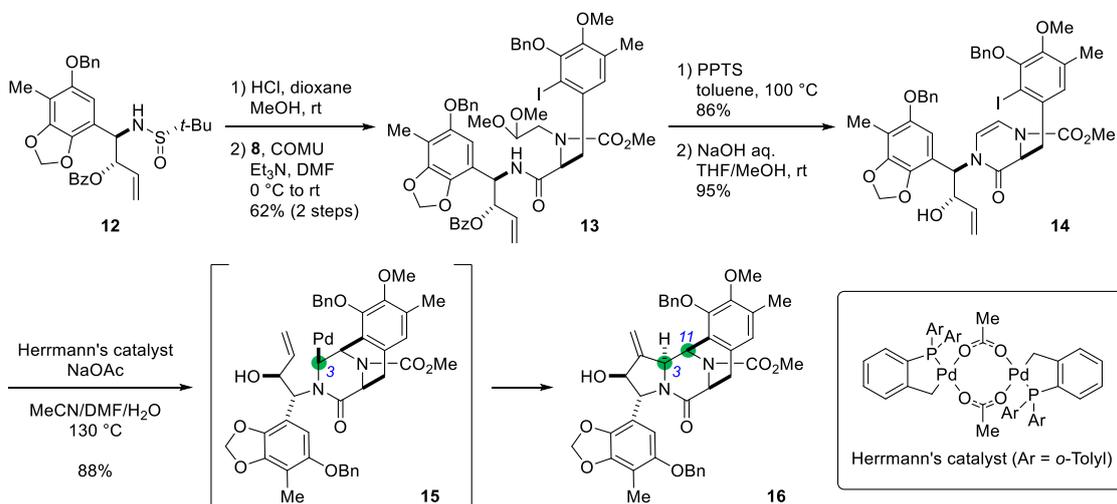
【2種の光学活性なユニットの調製】市販化合物より10工程で供給可能なデヒドロアミノ酸 **5** に対し、(*R*)-PipPhos と Rh 触媒を用いる不斉水素化反応^[3]を行いフェニルアラニン誘導體 **6** を得た。続いて酸性条件下で Boc 基を除き第1級アミンとした後、還元的にアルキル化を行うことで **7** を得た。そしてアミノ基の保護とエステル加水分解を経てカルボン酸 **8** へと導いた。



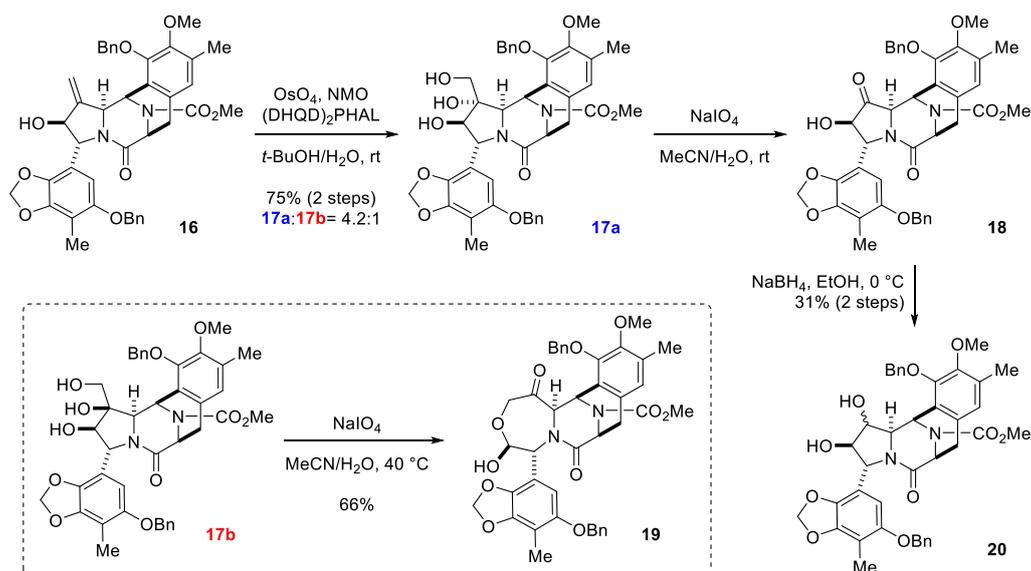
また市販化合物より6工程で供給可能なベンズニトリル **9** を、DIBAL還元によりアルデヒド **10** へと変換し、続く(*S*)-*tert*-ブチルスルフィンアミドとの縮合^[4]により*N*-スルフィニルイミン **11** を導いた。そして亜鉛を用いたジアステレオ選択的な Barbier 型のアリル化^[5]を経て、ホモアリルアミン **12** を得た。



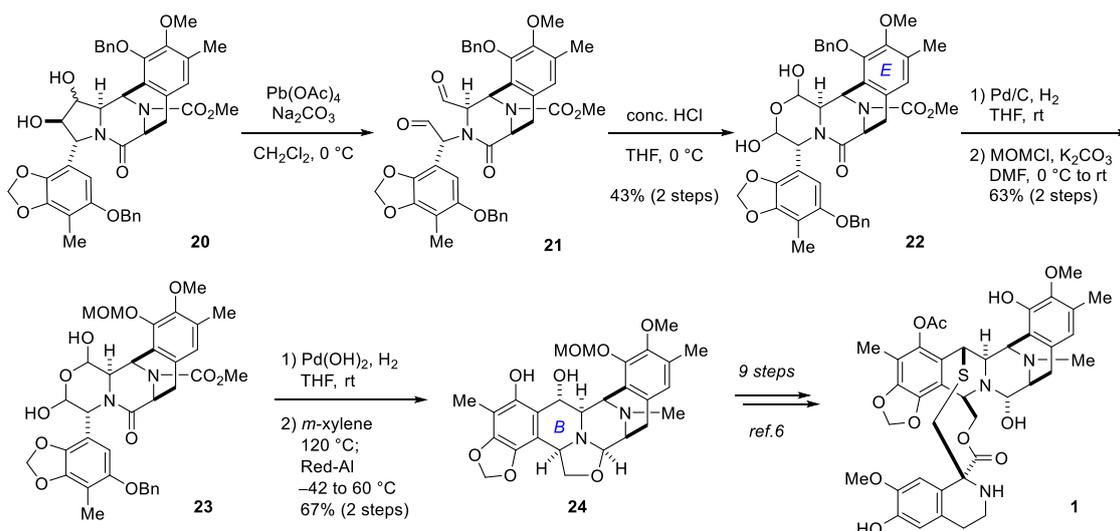
【ジアザビシクロ[3.3.1]骨格の構築】化合物 **12** が有する *tert*-ブチルスルフィニル基を除いた後、得られたアミンをカルボン酸 **8** と縮合させてアミド **13** とし、さらにエナミドの形成とベンゾイル基の除去を経て化合物 **14** を導いた。続く分子内カスケード Heck 反応は、ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン骨格の構築により生じた中間体 **15** の Pd-C 結合が、前述の Barbier 型のアリル化によって導入した C=C 結合により捕捉されたことで、想定通りに 11 位と 3 位の連続不斉中心が一举に構築された目的物 **16** を与えた。その後本反応の最適化に取り組んだ結果、Herrmann 触媒^[6]の存在下で円滑に反応が進行し、良好な収率で **16** が得られることを見出した。



【トリオールの部分選択的な開裂】 エキソメチレンの開裂に向け、ジヒドロキシ化によりトリオール **17a**, **17b** を導いた後、過ヨウ素酸ナトリウムを用いた検討を行った。その結果、トリオール **17a** からは α -ヒドロキシケトン **18** が、一方で **17b** からは環状ヘミアセタール **19** が、それぞれ選択的に得られることを見出した。その後、**18** より導いたジオール **20** を原料とし、形式全合成に向けた変換に取り組むこととした。



【形式全合成】 ジオール **20** を四酢酸鉛で開裂してジアール **21** を得た後、酸性条件下で水和することで化合物 **22** へ変換した。続いて E 環上のベンジル基を選択的に除き、得られたフェノールをメトキシメチル基で保護し **23** とした。最後に B 環の構築と Red-Al 還元を経て既知のオキサゾリジン **24** [7] を導き、**1** の形式全合成を達成した。



【参考文献】 [1] T. Kan *et al.*, *Nat. Prod. Rep.*, **2015**, *32*, 328. [2] S. Yokoshima *et al.*, *Org. Lett.*, **2022**, *24*, 8228. [3] B. L. Feringa *et al.*, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 943. [4] J. A. Ellman *et al.*, *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 3600. [5] G.-Q. Lin *et al.*, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 8460. [6] W. A. Herrmann *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1995**, *34*, 1844. [7] T. Fukuyama *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13684.