

博 士 論 文 (要 約)

論文題目 テトラヒドロイソキノリンアルカロイド
 の統一的合成戦略の開発

氏名 澤田 英之

【序】テトラヒドロイソキノリン(THIQ)アルカロイドは複雑に縮環した構造に多数の官能基を有する天然物群である¹。中でも顕著な生物活性を示す天然物として、キノカルシン(1)、テトラゾミン(2)およびレモノマイシン(3)が挙げられる(Figure 1)。

1はDNA合成阻害を作用機序とした抗腫瘍活性を有する²。2はマウス白血病細胞株P388に対し*in vivo*で細胞毒性を有する³。3はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌、バンコマイシン耐性腸球菌に対し抗菌作用を示す⁴。1-3はジアザピシクロ[3.2.1]オクタン骨格(CD環)を中心とする複雑に縮環した5環性構造を共通骨格として有しており、その特異な化学構造および生物活性から多くの科学者の関心を集めている。私は、THIQアルカロイドからの新たな創薬研究を視野に入れ、類縁体合成に適したTHIQアルカロイドの統一的合成戦略の確立を目指し、標的分子を1として全合成を目指した。

【合成計画】近年、当研究室で α -ヘテロアシルテルリドを用いた脱一酸化炭素を伴う分子間ラジカル付加反応が開発された⁵。本反応は温和な中性条件下進行し、官能基許容性が極めて高い。そこで、本ラジカル付加を鍵反応として用いた収束的合成計画を立案した(Scheme 1)。すなわち、ラジカル供与体としてA環フラグメント4を、ラジカル受容体としてD環フラグメント5を設計した。4のC-Te結合の開裂により生じるアシルラジカル8は、ヘテロ原子によるラジカル種の安定化により容易に一酸化炭素を放出し、求核的な α -ヘテロ炭素ラジカル9となる。9が5の求電子オレフィンに付加することで、連結体6が得られると予想した。この際、5のN-カルバマート部位(N-CO₂R⁵)がエステル部位(CO₂Me)との立体反発を避けるようにD環の β 面に配向すると考えた。9が5に対しN-カルバマート部位を避けるようにD環の α 面から付加すれば、ボロンエノラート10が生じる。最後にC10, 11位の側鎖がトランスの関係になるようにD環の α 面からプロトン化が進行することでTHIQアルカロイドのC10, 11位の立体構造を構築できる。6から、ラクタム形成によりC環を構築し7を得たのち、BE環部の構築をへて1を合成する。

Scheme 1. Synthetic plan of 1.

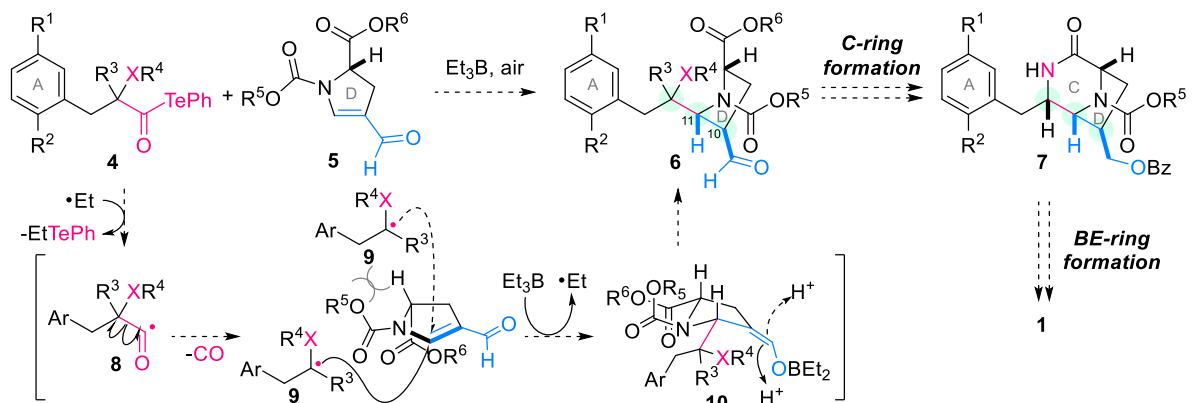
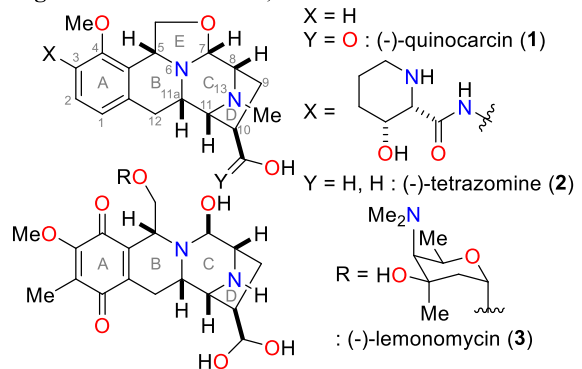


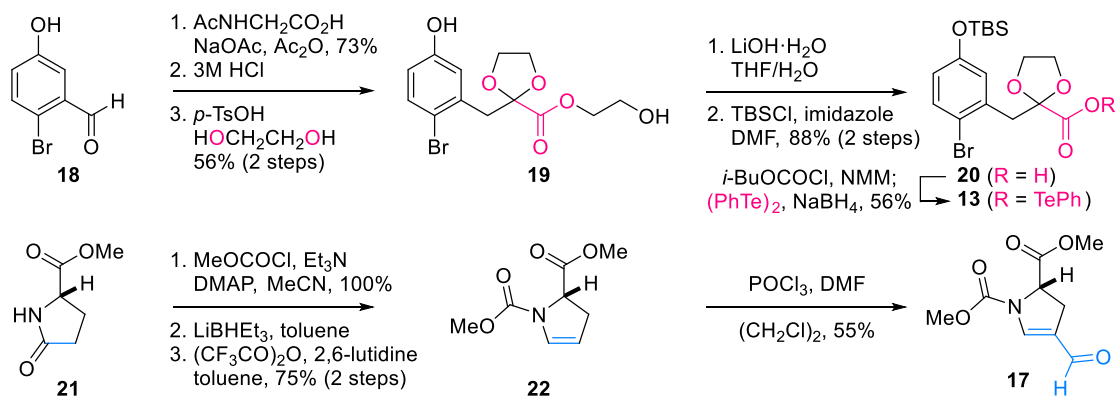
Figure 1. Structures of 1, 2 and 3.



【方法・結果】1. 分子間ラジカル付加反応の検討

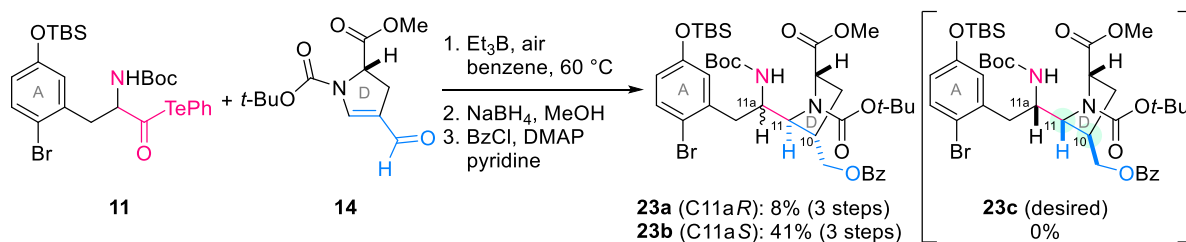
ラジカル供与体 **11-13**、ラジカル受容体 **14-17** を分子間ラジカル付加反応の検討に用いた。Scheme 2 に A 環フラグメント **13** および D 環フラグメント **17** の合成を示した。2-ブロモ-5-ヒドロキシベンズアルデヒド (**18**) を、無水酢酸、酢酸ナトリウム存在下 *N*-アセチルグリシンと縮合させ、酸性条件の加水分解⁶、生じるケトカルボン酸のアセタール保護をへて **19** とした。**19** のエステル部位を水酸化リチウムにより加水分解し、フェノール部位を TBS 基で保護してカルボン酸 **20** を得た。**20** に対し、クロロギ酸イソブチルを縮合させ活性エステルとし、ジフェニルジテルリドから還元的に調製したフェニルテルロアニオンを作用させアシルテルリド **13** を合成した⁷。また、*L*-ピログルタミン酸メチル(**21**)の *N*-カルバマート化、ラクタム部位の半還元続く脱水反応によりエナミン **22** とした。**22** に対し Vilsmeier ホルミル化反応を施すことでアルデヒドを導入し **17** を合成した⁸。

Scheme 2. Synthesis of radical donor **13** and radical acceptor **17**.



まず、 α -アミノアシルテルリド **11** およびラジカル受容体 **14** を用いた付加反応を検討した(Scheme 3)。その結果、反応は円滑に進行し、連結体が得られた。連結体のアルデヒド部位を NaBH_4 で還元し、生じた第 1 級ヒドロキシ基をベンゾイル基で保護した結果、連結体の構造は所望の立体化学を有する **23c** ではなく、C10, 11 位において望まぬ立体化学を有する **23a** および **23b** であることが分った。

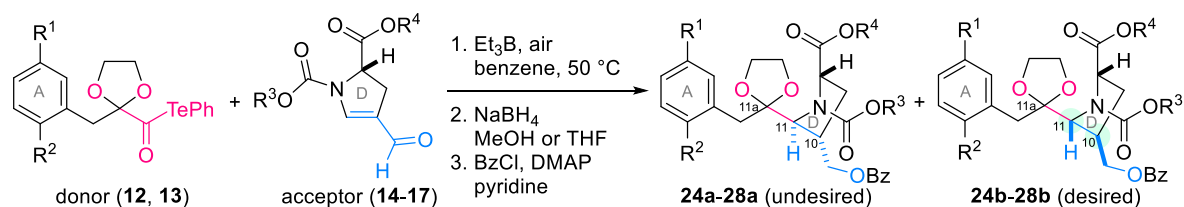
Scheme 3. Initial attempt for radical addition.



一方、 α,α -ジオキソランアシルテルリド **12**、および **14** を用いた際は、C10, 11 において望まぬ立体化学を有する連結体 **24a** を主生成物として得たとともに、所望の C10, 11 立体化学を有する連結体 **24b** が低収率ながら得られた (Table 1, entry 1)。そこで、**12** を用い、ラジカル受容体 **15-17** との反応を試みた。その結果、**17** を用いた際に所望の C10, 11 位立体化学を有する連結体 **27b**、およびその C10 位エピマー **27c** の混合物が **27a** と同程度の収率で得られた(entry 4)。また、**12** と **17** の連結体に対しトリエチルアミン

を塩基として作用させたところ、C10位のエピ化を伴い熱力学的に安定な **27a** および **27b** のみが得られた(entry 5)。そこで **13** と **17** を用いて entry 5 と同条件で反応を行った結果、所望の C10, 11 位立体化学を有する連結体 **28b** が良好な 4 工程収率で合成できた(entry 6)。

Table 1. Study of radical coupling addition.



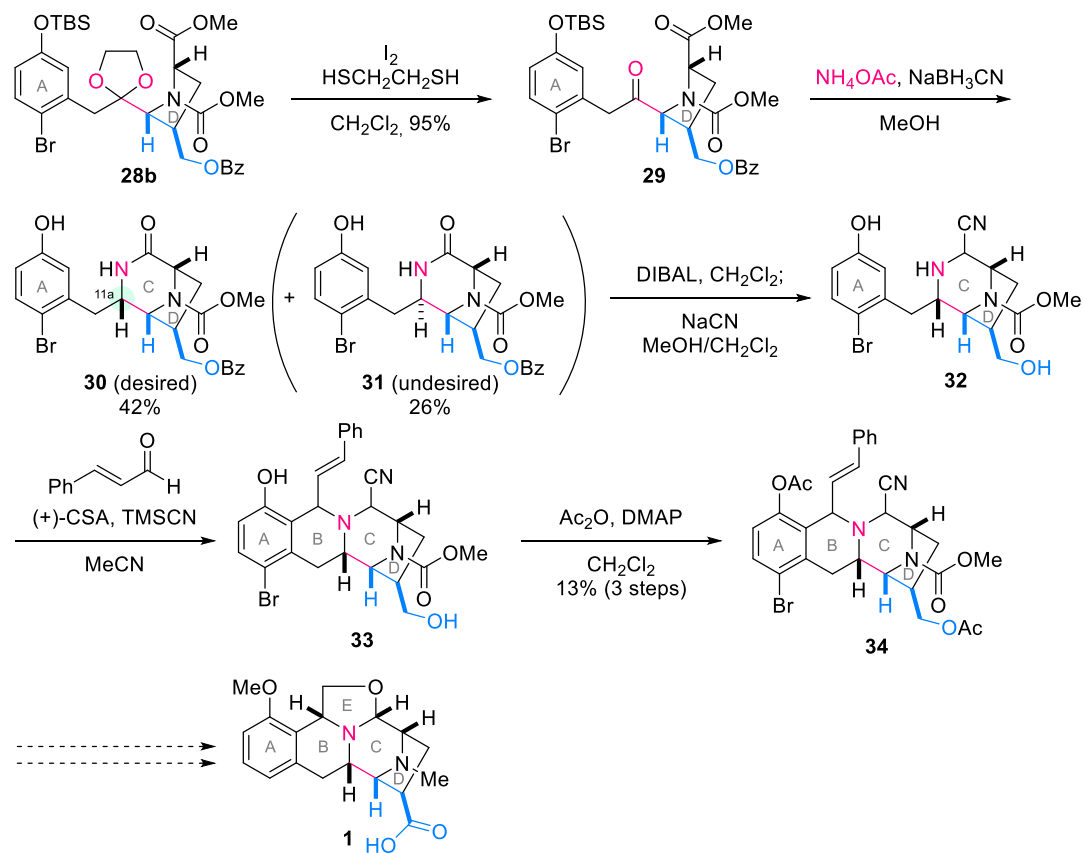
entry	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	donor	acceptor	results
1	H	H	<i>t</i> -Bu	Me	12 1.5 eq.	14 1.0 eq.	24a : 22% (3 steps) 24b : 6% (3 steps)
2	H	H	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	12 1.5 eq.	15 1.0 eq.	25a : 24% (3 steps) 25b : 7% (3 steps)
3	H	H	Bn	Bn	12 1.5 eq.	16 1.0 eq.	26a : 29% (3 steps) 26b : 17% (3 steps)
4	H	H	Me	Me	12 1.5 eq.	17 1.0 eq.	27a : 23% ^a (3 steps) 27b (C10 <i>R</i>) and 27c (C10 <i>S</i>): 25% ^a (3 steps, 27b : 27c = 2:3)
5 ^b	H	H	Me	Me	12 1.5 eq.	17 1.0 eq.	27a : 22% (4 steps) 27b : 22% (4 steps)
6 ^b	OTBS	Br	Me	Me	13 1.0 eq.	17 1.1 eq.	28a : 24% (4 steps) 28b : 22% (4 steps)

^a Calculated yield. ^b C10 carbon was epimerized with Et₃N in MeOH before reduction by NaBH₄.

2. (-)-キノカルシンの合成研究

THIQ アルカロイドに共通する立体化学を有する連結体 **28b** の合成法を確立したため、キノカルシン(**1**)の全合成に向けた官能基変換を行った(Scheme 4)。まず **28b** に対しヨウ素存在下エタンジチオールを作用させることで、TBS 基、エステル基、*N*-メチルカルバマート共存下、化学選択的に C11a 位アセタール部位のみを脱保護することができ、ケトン **29** を良好な収率で得た。これに対し、酢酸アンモニウムを窒素源とした還元的アミノ化を行った結果、生じた第 1 級アミンとメチルエステル間でのラクタム形成反応および、TBS 基の脱保護が一挙に進行し、C11a 位に所望の立体化学を有する ACD 環ユニット **30** が主生成物として得られた。**30** のラクタム部位を DIBAL-H により半還元し、生じたヘミアミナルに対しシアン化ナトリウムを作用させアミノニトリル **32** を得た。この際、DIBAL-H によるベンゾイル基の還元的な除去も進行した。**32** に対し、けい皮酸アルデヒドを作用させ Pictet-Spengler 環化反応を施すことで B 環を構築し⁹、ABCD 環ユニット **33** を合成した。続く **33** の 2 か所のヒドロキシ基のアセチル化により **34** を合成した。

Scheme 4. Attempt for synthesis of **1**.



【結語】 THIQ アルカロイドの統一的合成戦略の開発を志向し、**1** を標的分子として全合成を目指した。ラジカル供与体 **11-13** およびラジカル受容体 **14-17** を用いた分子間ラジカル付加反応の検討を行った。その結果、ラジカル供与体として α,α -ジオキソランアシルテルリド **13** を、ラジカル受容体として **17** を用いた際に **1** に対応する立体構造を有する連結体 **28b** が良好な収率で得られた。**28b** より還元的アミノ化による分子内ラクタム形成を伴う C 環構築、Pictet-Spengler 環化反応による B 環構築をへて市販化合物である **18** から 15 工程で **1** の ABCD 環を有する **34** を合成した。本合成戦略は、A 環フラグメント **4** の芳香環上の官能基を変化させることで多様な類縁体を統一的に合成することが可能であり、THIQ アルカロイド骨格を基盤とした新たな創薬展開へとつながると期待できる。

【参考文献】 1) Scott, J. D.; Williams, R. M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1669. 2a) Tomita, F.; Takahashi, K.; Shimizu, K. *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 463. 2b) Takahashi, K.; Tomita, F. *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 468. 2c) Tomita, F.; Takahashi, K.; Tamaoki, T. *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 1268. 3) Sato, T.; Hirayama, F.; Saito, T. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 1367. 4) Siengalewicz, P.; Rinner, U.; Mulzer, J. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2676. 5a) Nagatomo, M.; Nishiyama, H.; Fujino, H.; Inoue, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1537. 5b) Nagatomo, M.; Kamimura, D.; Matsui, Y.; Masuda, K.; Inoue, M. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2765. 6) Venkatraman, S.; Njoroge, F. G.; Girijavallabhan, V.; McPhail, A. T. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3152. 7) Horning, B. D.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6442. 8) Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K.; Sugihara, Y.; Yamane, S.; Kanazawa, T.; Aoki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6697. 9) Yoshida, A.; Akaiwa, M.; Asakawa, T.; Hamashima, Y.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T.; Kan, T. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 11192.