

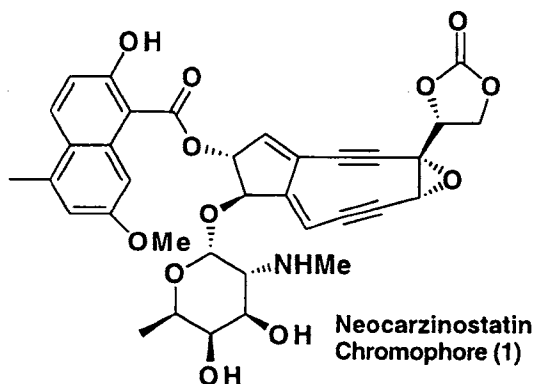
# 光学活性C[2]対称12員環ジイン化合物の合成

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/16273">http://hdl.handle.net/2297/16273</a>

氏 名	笠 松 栄 史
生 年 月 日	
本 籍	福井県
学 位 の 種 類	博士(薬学)
学 位 記 番 号	博甲第334号
学位授与の日付	平成12年3月22日
学位授与の要件	課程博士(学位規則第4条第1項)
学位授与の題目	光学活性C <sub>2</sub> 対称12員環ジイン化合物の合成
論文審査委員(主査)	花岡美代次(薬学部・教授)
論文審査委員(副査)	染井 正徳(薬学部・教授) 石橋 弘行(薬学部・教授) 向 智里(研究科・教授) 山内 昌茂(城西大学・教授)

## 学 位 論 文 要 旨

Optically active twelve-membered diketodiene derivative with C<sub>2</sub> symmetry possessing four hydroxy functionalities would be regarded as the significant synthetic intermediate for the construction of the bicyclo[7.3.0]dodecadienediyne skeleton. On the basis of this prediction, the diketodiene derivatives became our target molecules which would be further manipulated into the corresponding bicyclo[7.3.0]dodecadienediyne *via* intramolecular aldol type condensation between the C-1 and C-9 positions. A convergent procedure for the preparation of the diketodiene derivatives, which have C<sub>2</sub> symmetry structure, was developed starting from the commercially available diethyl L-tartrate(**9**). The key step for the construction of the twelve-membered diyne framework involved an intramolecular chromous chloride-mediated coupling reaction between the aldehyde functionality and the alkyne moiety having an iodine atom at its terminus. The final phase in this procedure was the oxidation of dihydroxy moieties of the twelve-membered diyne derivative **24**. PCC oxidation of **24** fortunately proceeded without any difficulty to afford the diketodiene derivative **25** with C<sub>2</sub> symmetry. Improvement in chemical yields in the preparation of **25** from **7** and conversion of **25** into the corresponding bicyclo[7.3.0]dodecadienediyne through aldol-type condensation are now in progress.

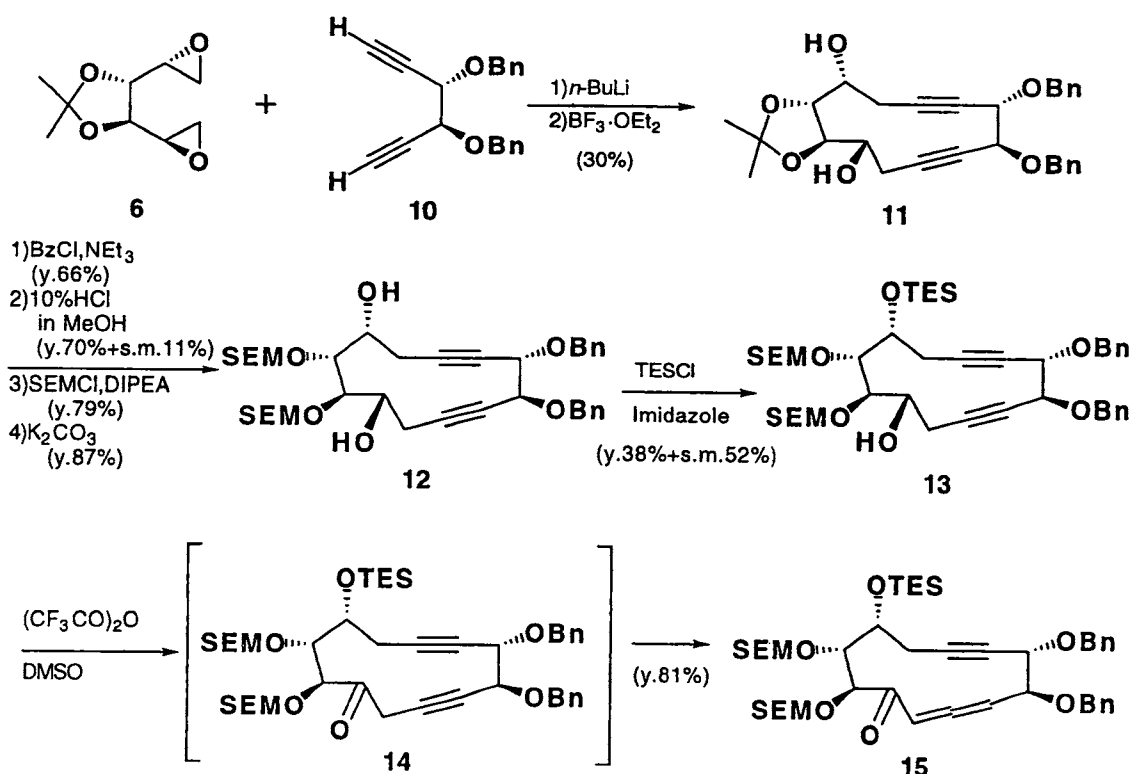


ネオカルジノスタチン(NCS)は、1965年に東北大学の石田らによって放線菌 *Streptomyces carzinostatus* の培養濾液から単離された強力な抗癌性抗生物質で、1977年以来、胃癌や肝癌、膵癌、急性白血病、膀胱癌等の治療に使用されている。しかし活性本体である遊離のクロモフォアが熱や光、或いは PH5 以

上の条件下で非常に不安定であったため、コア部分の構造決定は困難を極めた。ようやく1985年に江戸らが NMR を駆使して、9員環内に2つの3重結合を含有する極めて歪みのかかったピシクロ[7.3.0]ドデカジエンジン構造であることを明らかにした。ネオカルジノスタチンクロモフォア(1)は抗腫瘍活性のみならず有機合成化学的にも高度に歪みのかかった特異な構造をもつため、有機合成化学者の興味の対象となり、その合成研究が活発に行われている。1の基本骨格であるピシクロ[7.3.0]ドデカジエンジン体を最初に合成したのは P. A. Wender である。それ以来、多くのグループが1を指向した合成研究について報告しており、最近になって Myers らにより1の最初の全合成が報告されている。9員環ジン化合物の骨格合成に成功しているグループのほとんどが、5員環化合物を足掛かりとして9員環を融合させ、ピシクロ[7.3.0]ドデカジエンジン骨格を合成している。ネオカルジノスタチンクロモフォア(1)の合成を指向した際、最終段階で通常困難とされる中員環の9員環構築を行うことは、必ずしも最適の方法とは言えない様に思える。我々は、1の基本炭素骨格の5員環と9員環融合炭素-炭素結合を開裂させ、エポキシド部分を加溶媒分解して構造を単純化した2が、点線を軸とした  $C_2$  対称性を持つことに着目し、2の等価体として12員環ジエンジケトン体3及び4を1の合成における重要合成中間体として創案した。この3及び4からアルドール反応等の閉環反応によりピシクロ[7.3.0]ドデカジエンジン骨格への変換が可能と考えた。中員環である9員環形成反応に比べ大環状化合物の12員環合成のほうが容易と考えられること、また3及び4の閉環反応によってピシクロ[7.3.0]ドデカジエンジン骨格が得られるが、この際閉環反応における位置選択性を考慮する必要のない等の利点を有していることが本法の特徴と考えられる。以上の様な考えに基づき、12員環体3及び4の合成を検討した。



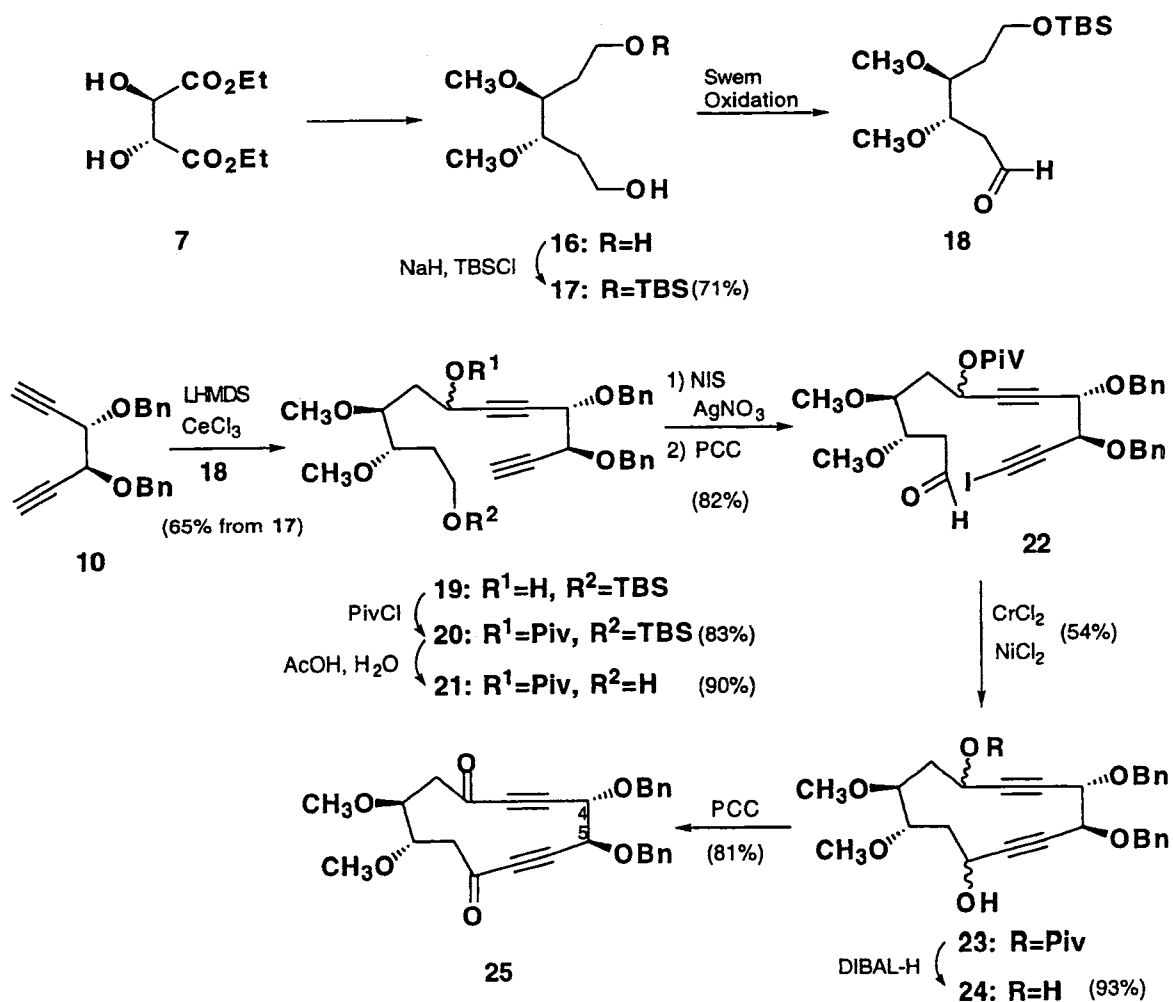
12 の酸化によるジケトン体への変換を試みたが対応するジインジケトン体を得ることはできなかった。そこで12の一方の水酸基を TES 基で保護し13とした後、13の酸化を種々検討した結果、無水トリフルオロ酢酸-DMSO を用いた条件下、酸化が進行することが判明したが、三重結合からアレンへの転位も同時に起こり 15 が収率 81% で得られた。以上、12 員環ジイン化合物のホモプロパルギル位水酸基の酸化は、酸化と同時に三重結合からアレンへの転位が進行することが判明し、最終的に 14 を得ることは困難であると判断した。以上の結果より合成計画を修正し、L-酒石酸ジエチル(7)を出発原料にしてジインジケトン体 *ent-4* を標的化合物とする合成計画を検討することにした。



## [2] ジインジケトン体 25 (*ent-4*)の合成

L-酒石酸ジエチル(7)から Cope らの手法に従いジオール 16 を合成した後、16 を 1 当量の  $\text{NaH}$  と  $\text{TBSCl}$  を用いて 17 へ誘導し、Swern 酸化によりアルデヒド体 18 とした。次にジイン体 10 の  $\text{LHMDS}$  及び  $\text{CeCl}_3$  処理により調整したアセチリドと 18 とのカップリング反応を行い 19 へ導き、19 の 2 級水酸基を  $\text{Piv}$  基で保護し 20 とした後、酢酸により  $\text{TBDMS}$  基

を除去して **21** を得た. 続いて NIS と硝酸銀を用いて **21** の三重結合末端へヨウ素を導入した後, PCC 酸化により一級水酸基を酸化してアルデヒド体 **22** へ誘導した. 得られた **22** の分子内閉環反応を種々検討した結果,  $\text{CrCl}_2$  と  $\text{NiCl}_2$  を用いた分子内閉環反応が最も好ましい結果を与え, **23** を収率 54% で得ることに成功した. 最後に DIBAL-H による脱 Piv 化と PCC 酸化により目的の 12 員環ジエンジケトン体 **25** を得た. この 12 員環ジエンジケトン



体 **25** は C4, C5 位にエポキシド環に変換可能な 2 つの水酸基を有していることから, ネオカルジノスタチンクロモフォア(**1**)合成における有望な前駆体として考えられ, **25** の分子内アルドール反応, カルボニル基の還元, エポキシド環の形成及び E2 脱離反応等によりピシクロ[7.3.0]ドデカジエンジケトン体へ導くことが期待される.

## 学位論文審査結果の要旨

ネオカルジノスタチン (NCS) は *Streptomyces carzinostatus* の培養ろ液から単離された強力な抗腫瘍性抗生物質で、現在各種の癌の治療に供されている。NSC の抗腫瘍活性本体が高度に歪のかかった bicyclo[7.3.0]dodecadienediyne 骨格(1)を有する NSC chromophore(2)であることが明らかにされて以来、多くの有機合成化学者の興味を引くところとなり、その合成研究が活発に行われている。今までに1の合成に成功しているグループの殆どが5員環化合物を足掛りとして9員環を構築する手法を取っている。申請者は中員環である9員環構築を最終段階で行う従来法とは全く異なった合成計画、即ち2の5員環と9員環融合炭素-炭素結合を開裂させ、構造を簡略化した化合物が $C_2$ 対称性を有する12員環ジイン化合物であることに着目し、その等価体として12員環ジインジケトン体(3)を2の合成における重要中間体として位置づけ、その合成を試みた。

$C_2$ 対称性を有する光学活性 diethyl L-tartrate を共通出発原料として、まず2つの水酸基をメチル基で保護した後、還元と $C_1$ -ユニットの導入、引き続き還元並びに水酸基の保護によりアルコール体(4)を合成した。一方、diethyl L-tartrate の2つの水酸基をベンジル基で保護した後、還元により対応するジアルデヒド体とした。次に Wittig タイプのジプロモオレフィン化と塩基処理により、ジアルキン誘導体(5)を合成した。

アルコール体(4)から誘導したアルデヒド体と5由来のアセチリドとのカップリング、引き続き chromous chloride を用いる閉環反応と化学修飾等により目的とした3の合成に成功した。12員環ジインジケトン体(3)は2の基本炭素骨格を含有する $C_2$ 対称な化合物であり、アルドール反応等により bicyclo[7.3.0]dodecadienediyne 骨格(1)への変換が期待される化合物である。

以上の結果は NCS chromophore の合成研究における新しい可能性を示したものであり、有機合成化学、とりわけ天然物合成の分野における寄与は大きい。よって、本論文は博士(薬学)論文に値するものと判定した。