

研究奨励事業報告書

(理学研究科・研究科長裁量経費)

Pancratistatin (1)をはじめとするヒガンバナアルカロイド類は、様々ながん細胞に対して顕著な細胞毒性を示すことが知られている。また、**1** はがん細胞に対する高い選択性を有することから新規抗がん剤のリード化合物として期待されている。ヒガンバナアルカロイド類の網羅的合成法の確立を目指し、研究に着手した。合成計画を示す。

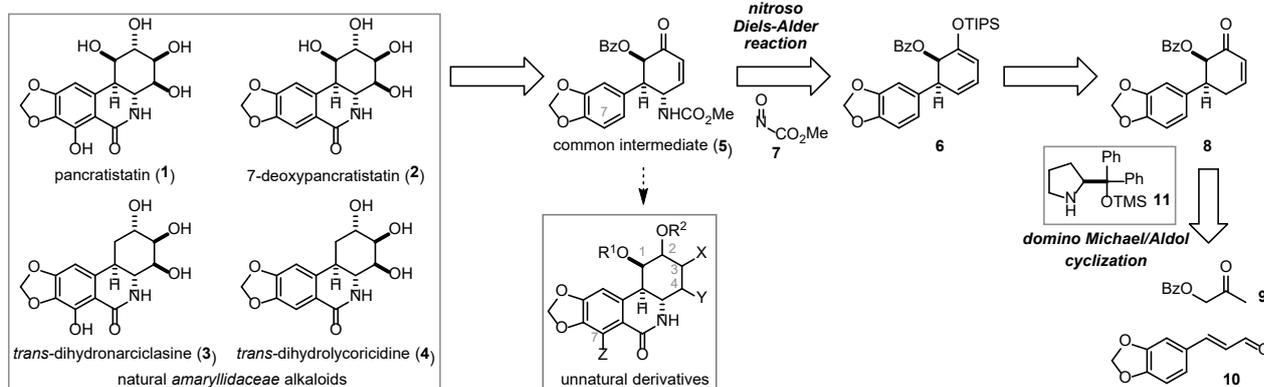


図1 合成計画

酸化度の異なる様々なヒガンバナアルカロイド類は共通中間体 **5** から導くこととした。**5** はジエン **6** とニトロソ **7** のヘテロ Diels-Alder 反応により合成できると考えた。**6** はエノン **8** から導くこととし、**8** は、有機触媒 **11** を用いた **9** と **10** の不斉 Michael/Aldol 反応により合成できると考えた。

ケトン **9** とアルデヒド **10** に対してエタノール溶媒中で有機触媒 **11** を作用させた後、反応混合物を触媒量の酸存在下トルエン溶媒中で加熱することで **8** をおよそ 3:1 の立体異性体混合物として得た。これらの両異性体はともに高い鏡像体過剰率を示した。続いて、**8** の混合物を DBU で処理することで異性化を行い、10:1 の異性体混合物を得た。**8** に対し TIPSCI と KHMDS を順次作用させることでジエン **6** を単一の立体異性体として得た。**6** に対し、ヒドロキシアミン **12** と過ヨウ素酸ナトリウムから生じたニトロソ **7** を作用させることで付加環化生成体 **13** を得た。**13** を $\text{Mo}(\text{CO})_6$ で処理することで N-O 結合を還元的に処理し標的化合物 **5** を 1:1 の立体異性体混合物として得た。

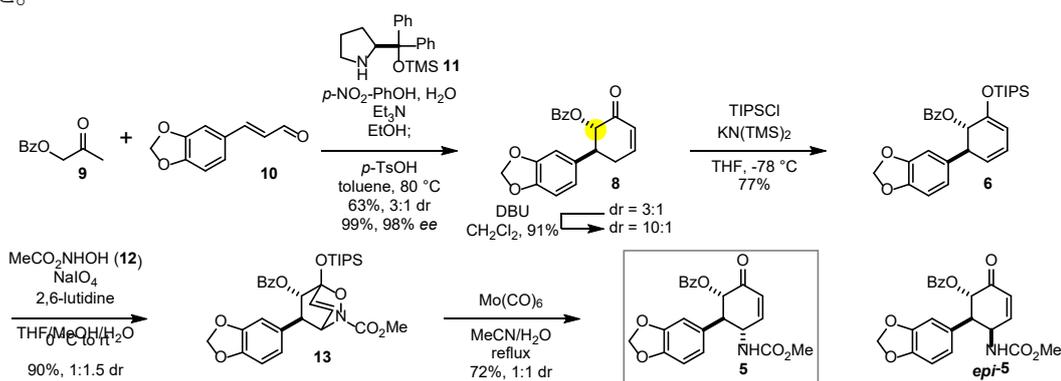


図2 化合物 **5** の合成