

論文の内容の要旨

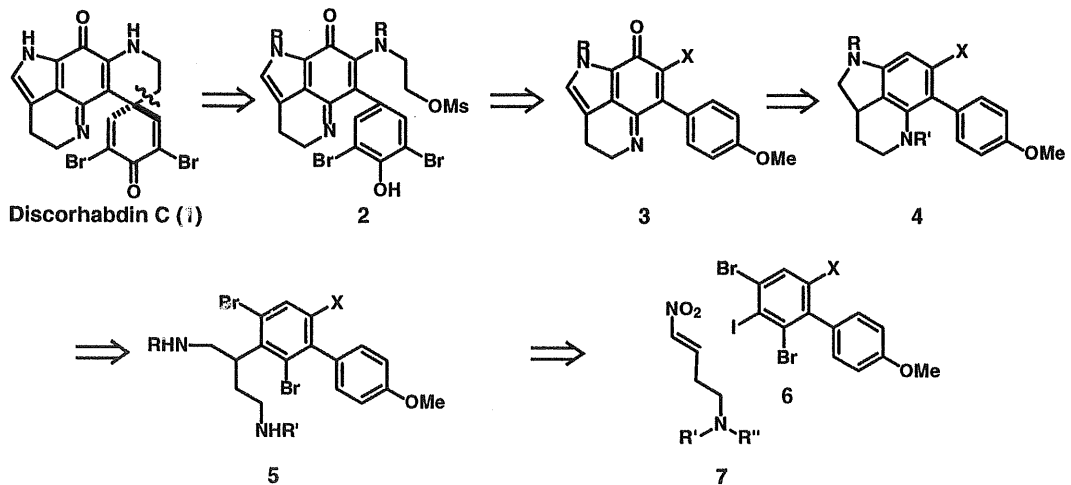
論文題目 ディスコハブディンCの合成研究

氏名 市川 英子

[序論] ディスコハブディンC (**1**) は1986年にニュージーランド産スポンジより単離構造決定された抗腫瘍性アルカロイドであり、その構造はピロロイミノキノン環、スピロジエノン環を有する複雑な骨格となっている¹⁾。これまでに**1**の全合成は3例報告されているが、どれもインドール環をもとにした合成法である²⁾。今回筆者は、芳香環アミノ化反応を利用した新しい合成法を検討したのでここに報告する。

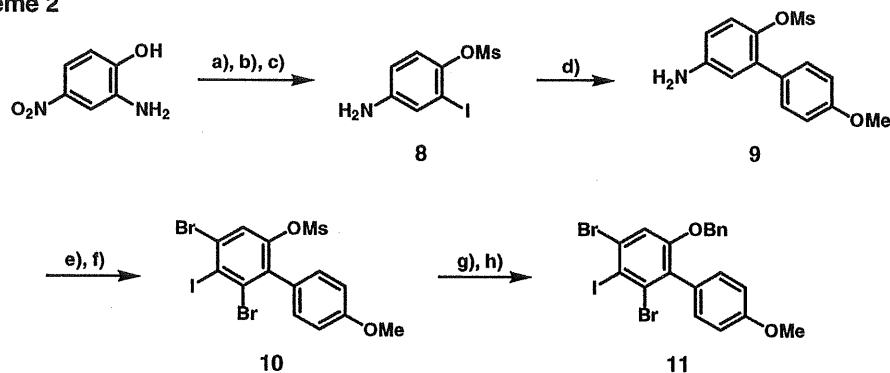
[本論] まず**1**の逆合成解析を検討した。スピロジエノン環は合成の最終段階にフェノラートバラ位からのアルキル化により構築することとし、エタノールアミンユニットはイミノキノン**3**上の脱離基Xに対する付加脱離反応により導入することとした。また、イミノキノン**3**は**4**の酸化による変換を考え、**4**の三環性部位は分子内芳香環アミノ化反応³⁾により合成することとした。そして、その前駆体**5**はビフェニル骨格を有するジプロモヨウ素体**6**とニトロオレフィン**7**の付加反応により得られると考えた⁴⁾。

Scheme 1



はじめにビフェニル骨格を有するジブロモヨウ素体の合成を行った。2-アミノ-4-ニトロフェノールを Sandmeyer 反応でヨウ素体へと変換し、フェノール性水酸基をメシル化した。つづいて、ヨウ素が脱離しない条件にてニトロ基を還元してアニリン **8** を得た。これをベンゼン-エタノール混合溶媒中、鈴木-宮浦反応を行い目的のビフェニル体 **9** を高収率で得ることができた。つづいて臭素によりアニリンをジブロモ化し、Sandmeyer 反応によりヨウ素体 **10** へと変換した。最後にメシル基を加水分解し、ベンジル基で保護してジブロモヨウ素体 **11** を合成した (Scheme 2)。

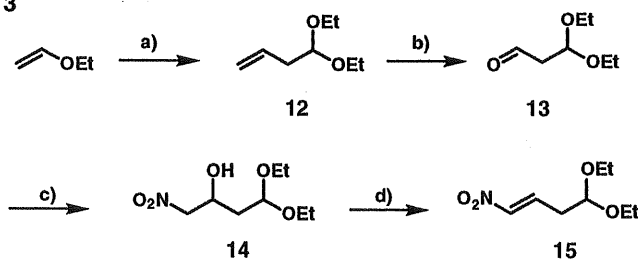
Scheme 2



Reagents and conditions: a) NaNO_2 , concd H_2SO_4 , $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$; KI, H_2O , 71%; b) MsCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C ; c) Fe , FeCl_2 , 1 N aq HCl , EtOH , reflux; d) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 2 M aq Na_2CO_3 , *p*-methoxyphenylboronic acid, PhH/EtOH , reflux, 94%; e) Br_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 97%; f) NaNO_2 , concd H_2SO_4 , $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$; KI, H_2O , 78%; g) 1 N aq NaOH , MeOH , 80°C ; h) BnBr , K_2CO_3 , DMF , 60°C , 79%.

次に、ニトロオレフィンを合成した。エチルビニルエーテルを触媒量の酸化水銀 (黄色)、三フッ化ホウ素酸エーテル錯体存在下に二量化し、得られたオレフィン **12** の末端二重結合をオゾン酸化により切断した。生じたアルデヒド **13** は、塩基としてフッ化カリウムを用いてニトロメタンと Henry 反応を行ってニトロアルコール **14** とし、最後に水酸基をメシル化し、つづくメシラートの脱離反応により目的のニトロオレフィン **15** を得た (Scheme 3)。

Scheme 3

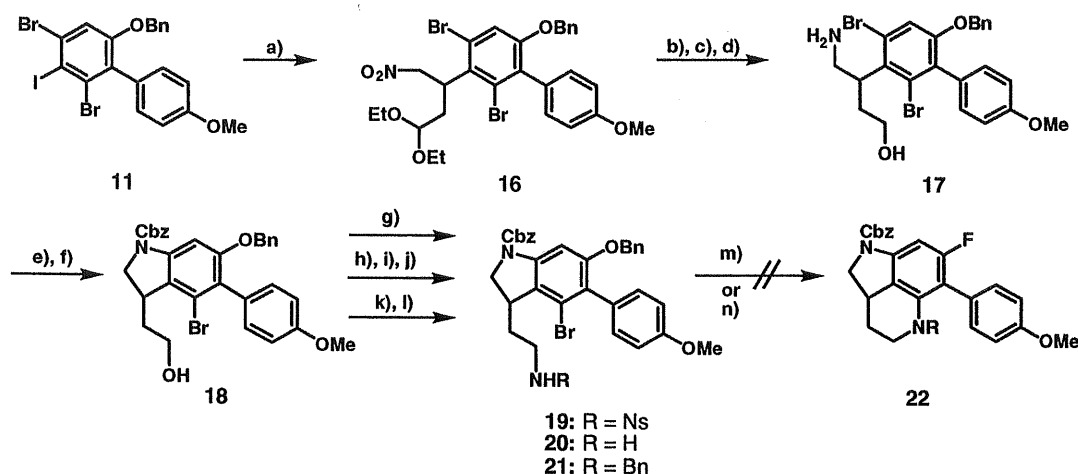


Reagents and conditions: a) HgO (1 mol%), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.3 mol%), acetone, 0°C ; Et_3N , 66%; b) O_3 , MeOH , -78°C ; Me_2S , -78°C to rt; c) CH_3NO_2 , KF , *i*- PrOH , 67% (2 steps); d) MsCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C , 95%.

つづいて、合成したジブロモヨウ素体 **11** とニトロオレフィン **15** の付加反応を行い、三環性部位構築に向けた変換を行った。**11** はトルエン中、 -78°C にて 1 当量のブチルリチウムを加えると、ヨウ素のみ選択的にリチオ化され、つづいてニトロオレフィン **15** を加えると速やかに共役付加反応が進行し、付加体 **16** を良好な収率で与えた。**16** のジエチルアセタールは系内で発生させたヨウ化トリメチルシランによりアルデヒドへと変換し、精製することなく水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元し、アルコールを得た。つづいて、酸性条件下、鉄粉と塩化鉄を用いて脂肪属ニトロ基を還元してアミノアルコール **17** を得た。

このアミノアルコール **17** を、当研究室で開発したヨウ化銅を用いる新規芳香環アミノ化条件にふしたところ室温下にて速やかに環化反応が進行し、望むインドリン体を与えた^{3b)}。尚、環化はすすんでいる側からのみ選択的に進行し、単一生成物であった。インドリンの2級アミンは Schotten-Baumann 反応にて Cbz 基で保護し、化合物 **18** を得た。つづいて、6員環形成にむけて **18** の1級アルコールを、それぞれノシルアミド **19**、1級アミン **20**、ベンジルアミン **21** へと変換した。しかしこれらをヨウ化銅による新規アミノ化反応、またはパラジウム触媒による従来のアミノ化反応にふしたが、目的の環化体 **22** は得られなかった。

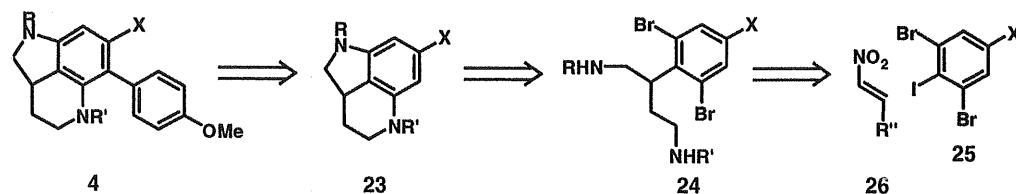
Scheme 4



Reagents and conditions: a) *n*-BuLi (1 eq), toluene, -78 °C; **15**, 70%; b) TMSCl, NaI, CH₃CN; c) NaBH₄, MeOH; d) Fe, FeCl₂, 1 N aq HCl, EtOH, reflux; e) CuI, CsOAc, DMSO, 73%; f) CbzCl, aq NaHCO₃, CH₂Cl₂, 80%; g) DEAD, PPh₃, H₂NNS, toluene, 49%; h) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C, 80%; i) NaN₃, DMF, 80 °C, 94%; j) PPh₃, THF/H₂O, 60 °C; k) Swern oxidn, 70%; l) BnNH₂, TFA, NaBH₃CN, MeOH, 41%; m) CuI, CsOAc, DMSO, 100 °C; n) Pd(PPh₃)₄, Cs₂CO₃, DMF, 110 °C.

環化が進行しなかった原因として、芳香環の立体障害が考えられた。そこで、この芳香環は三環性骨格を構築した後に導入することとし、新たな合成計画を検討した (Scheme 5)。合成中間体 **4** は、三環性化合物 **23** に位置選択的にハロゲン化した後に鈴木—宮浦反応により芳香環を導入して合成することとした。そして、**23** は環化前駆体 **24** に対して、パラジウム触媒を用いた分子内タンデムアミノ化反応を行い構築することとした。2つの分子内芳香環アミノ化反応を、このように一段階で行った例はないので反応が進行するかどうか興味深い。また、**24** は先程と同様にジプロモヨウ素体 **25** とニトロオレフィン **26** の付加反応によって得ることができると考えた。

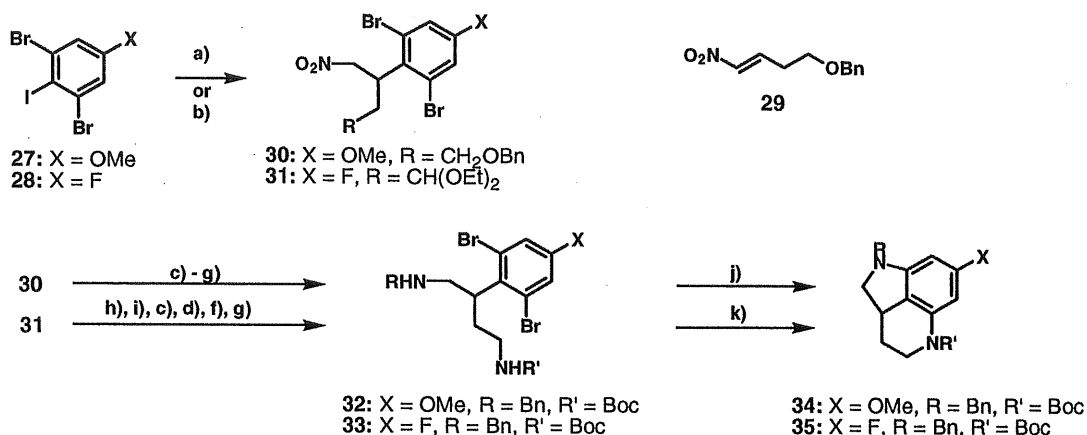
Scheme 5



パラニトロフェノールより6段階の変換の後得たヨウ素体 **27**、または2,6-ジプロモ-4-フルオロアニリンを Sandmeyer 反応に供して得たヨウ素体 **28** を先程と同様にニトロアルケン **15**、または **29** と反応させて、付加体 **30**、**31** をそれぞれ良好な収率で得た。つづいて付加体 **30**、**31** をニトロ基の還元、窒素官能基の導入等をへてそれぞれ環化前駆体 **32**、**33** へと変換した。このとき、2つのアミンの保護基は環化が進行しやすい Bn 基と Boc 基を用いることとし

た。分子内芳香環アミノ化反応は Buchwald らによって詳細な検討がなされている^{3a)}。そこで、彼らの条件を参考にタンデム環化反応を検討したところ、それぞれ目的の三環性化合物 **34**、**35** を得ることができた。よって、2 つの分子内芳香環アミノ化反応を一段階で行うタンデム環化反応に成功した。尚、タンデム環化反応の収率、再現性ともに芳香環上にメトキシ基を有する化合物の方が良い結果を与えた (Scheme 6)。

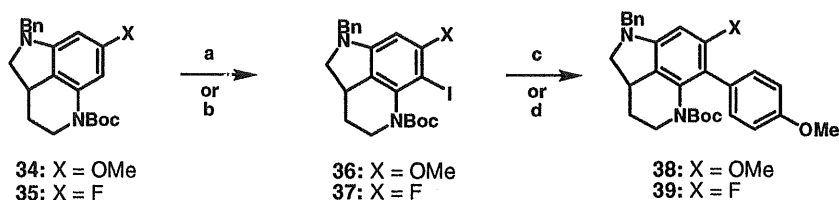
Scheme 6



Reagents and conditions: a) *n*-BuLi (1 eq), toluene, -78 °C; **29**, 73%; b) *n*-BuLi (1 eq), toluene, -78 °C; **15**, 86%; c) Fe, FeCl₂, 1 N aq HCl, EtOH, reflux; NsCl, aq NaHCO₃, 0 °C, quant; d) BnBr, K₂CO₃, DMF, 60 °C, 99%; e) BCl₃, CH₂Cl₂, -78 °C, 85%; f) DEAD, PPh₃, HNNSBoc, toluene, 83%; g) PhSH, K₂CO₃, DMF, 96%; h) TMSCl, NaI, CH₃CN; i) NaBH₄, MeOH, 70% (2 steps); j) Pd(PPh₃)₄ (30 mol%), NaOt-Bu, K₂CO₃, toluene, 110 °C, 78%; k) Pd(PPh₃)₄, NaOt-Bu, C₆H₅CF₃, 110 °C, 59%.

つづいて、三環性化合物 **34**、**35** の位置選択的官能基化を検討した。その結果、まず、**34** に対しては芳香環求電子置換反応によるヨウ素化が良い結果を与えた。すなわち、-78 °C にて *N*-ヨウ化は求電子置換反応を反応させたところ、望みのヨウ素体のみが選択的に得られた。また、**35** に対してはオルトルチオ化によるヨウ素化が良い結果を与えた。すなわち、-78 °C にて *s*-BuLi を反応させた後にジヨードエタンを加えたところ、望みのヨウ素体のみが選択的に得られた。これは、Boc 基とフッ素原子はどちらもオルトルチオ化を誘導する効果を有するため、両官能基に挟まれた位置でのリチオ化がより進行しやすいためであると考えられる。これらのヨウ素体を用いてそれぞれ鈴木-宮浦反応を行った。その結果、種々検討を行ったが、芳香環上にメトキシ基を有する基質 **36** では中程度の収率にとどまった。反対に、芳香環上にフッ素原子を有する基質 **37** では良好な収率でカップリング体を得ることができた。これは、基質 **36** では芳香環上に 2 つの電子供与基が置換されているためヨウ素体の反応性が低下していること、また、反応点の周囲が混み合っていることが低収率の原因であると考えられた (Scheme 7)。

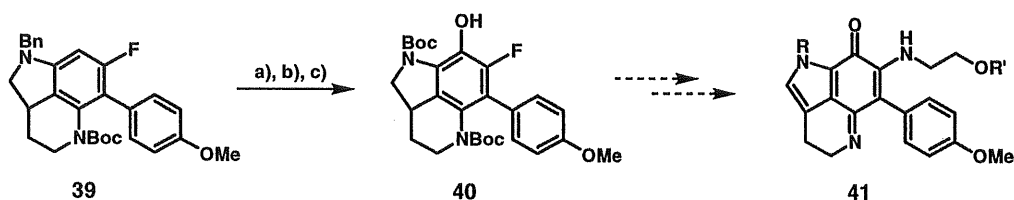
Scheme 7



Reagents and conditions: a) NIS, CH₂Cl₂/MeOH, -78 °C, 85%; b) *s*-BuLi, THF, -78 °C; ICH₂CH₂I, 73%; c) Pd₂(dba)₃ (30 mol%), AsPh₃ (60 mol%), *p*-methoxyphenylboronic acid, 2 M aq NaHCO₃, 1,4-dioxane, 80 °C, 54%; d) Pd(PPh₃)₄ (20 mol%), *p*-methoxyphenylboronic acid, K₃PO₄, DMF, 80 °C, 88%.

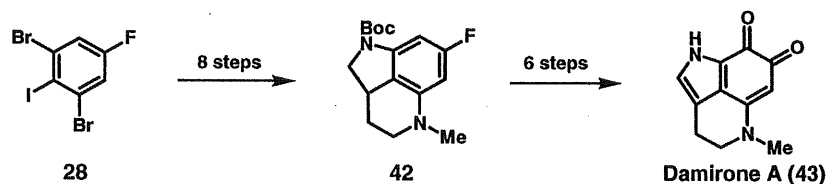
目的化合物 **1** の基本骨格を構築することができたので、次の検討事項は酸化度をあげてピロイミノキノン体 **3** へと導くことである。種々検討の結果、Boc 基とフッ素原子を利用したオルトリチオ化でのみ芳香環上に新たな官能基を導入することができた。カップリング体 **39** の Bn 基を水素雰囲気下に除去し、新たに Boc 基で保護した。この **40** を -42°C にて *t*-BuLi を反応させて芳香環上をリチオ化し、ホウ酸トリメチルを加えてホウ酸誘導体とした。これを塩基性条件下、過酸化水素で酸化することでフェノール体 **40** を得た。今後、**40** から **41** への変換を検討する予定である (Scheme 8)。

Scheme 8



また、本研究中に得られた知見をもとに、**1** の近縁化合物であるダミロン A (**43**) の全合成を達成した (Scheme 9)。

Scheme 9



[結論] 筆者は等博士論文研究において Discorhabdin C (**1**) の合成研究を行い、以下の結果を得た。

- 1) Buchwald の分子内芳香環アミノ化反応によるタンデム環化反応を行い、三環性化合物を効率良く得ることに成功した。
- 2) Discorhabdin C (**1**) 全合成の中間体 **40** を独自の方法で合成した。
- 3) Discorhabdin C (**1**) の合成研究において得られた知見をもとに、天然物 Damirone A (**43**) の全合成を達成した。

References:

- 1) Perry, N. B.; Blunt, J. W.; McCombs, J. W.; Munro, M. H. G. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5476.
- 2) (a) Nishiyama, S.; Cheng, J.-F.; Tao, X. L.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4151. (b) Kita, Y.; Tohma, H.; Inagaki, M.; Hatanaka, K.; Yakura, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2175. (c) Aubart, K. M.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 16.
- 3) パラジウム触媒を用いた芳香環アミノ化反応に関する総説: Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 125. (b) Yamada, K.; Kubo, T.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Synlett*, **2002**, 231.
- 4) 第 31 回複素環化学討論会要旨集 p135.