

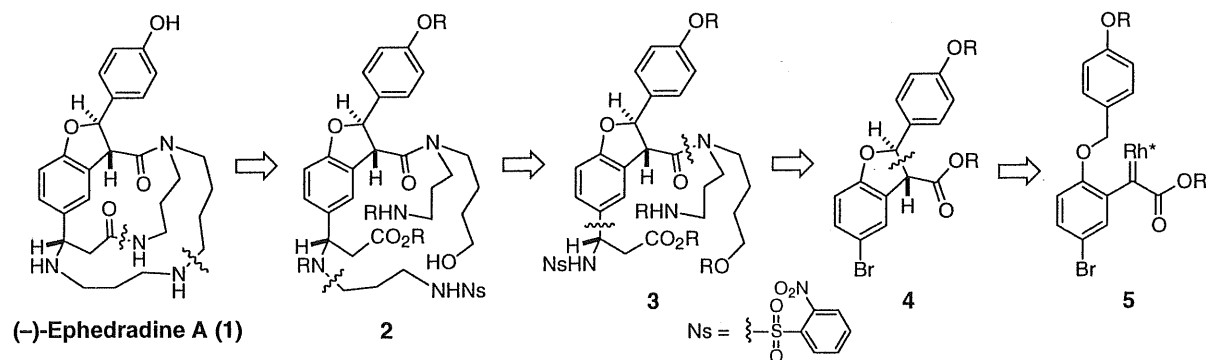
## 論文の内容の要旨

論文題目 (-)-Ephedradine A の全合成

氏名 黒澤 渉

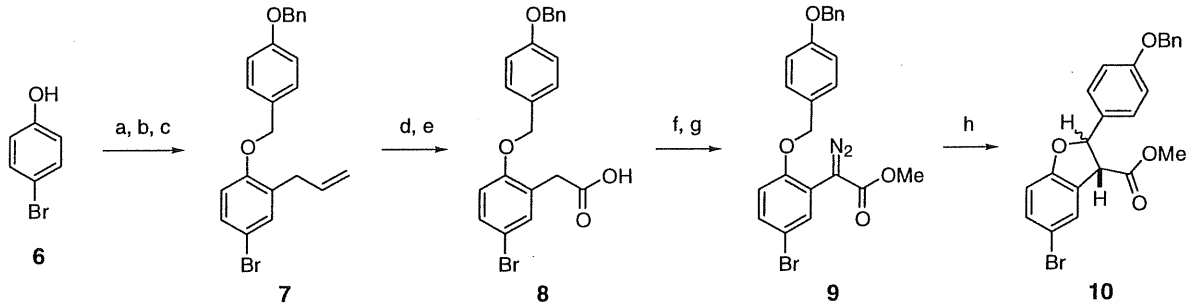
【序】 Ephedradine A (1) は中国の伝承薬である麻黄根の活性成分として、1979 年に東北大学の曳野らのグループにより単離及び構造決定されたスペルミン系アルカロイドである<sup>1)</sup>。1 の生理活性としては血圧降下作用が知られていたが、近年サルモネラ菌株に対する変異原性を有することが明らかとなり、注目を集めている<sup>2)</sup>。構造的な特徴としては、ジヒドロベンゾフラン環と、それを架橋する 13 員環マクロラクタム、及びβ-アミノ酸構造を有する 17 員環ポリアミンラクタムを含む 4 環性骨格が挙げられる。合成例としては、1985 年に Wasserman らによる O-メチル体のラセミ体合成<sup>3)</sup>が報告されているのみである。そこで特徴的な構造と生理活性に興味を持ち、1 の光学活性体としての全合成研究に着手した。

【合成戦略】 1 を合成するにあたり、以下の逆合成解析を行った。1 の 13 員環マクロラクタムを逆合成的に切断し、環状ポリアミン骨格の構築とアミンのアルキル鎖の伸長は、ニトロベンゼンスルホニル基 (Ns 基) を活性化基として用いたアルキル化反応<sup>4,5)</sup>によって行うことを考え、前駆体として 3 を設定した。3 のβ-アミノ酸骨格、及びアミド骨格は、4 から形成することとした。ジヒドロベンゾフラン 4 は、不斉ロジウムカルベノイド 5 に対する分子内 C-H 挿入反応によって合成することとした (Scheme 1)。



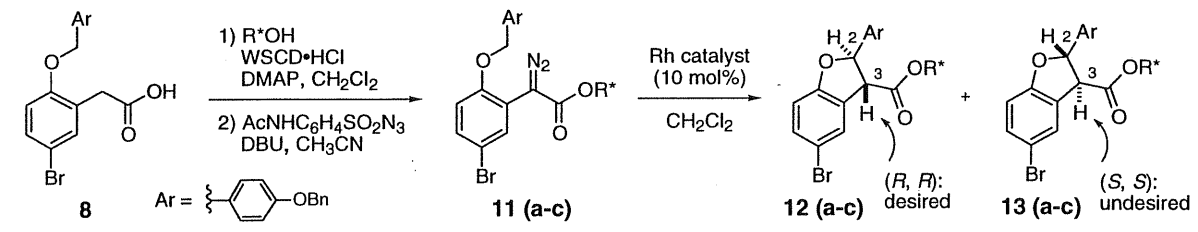
Scheme 1

【ジヒドロベンゾフラン環の構築】 ジヒドロベンゾフラン環は不斉 C-H 挿入反応により構築することを考えた。Scheme 2 に示すように、市販の *p*-ブロモフェノール **6** を出発原料として 5 段階にて合成したカルボン酸 **8** をメチルエステルへと変換した後、*p*-アセトアミドベンゼンスルホニルアジドと DBU で処理することにより、ジアゾエステル **9** へと導いた。得られた **9** に対して塩化メチレン中、Davies らの開発した不斉ロジウム触媒  $\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$ <sup>6)</sup> を 10 mol% 作用させると、室温で分子内 C-H 挿入反応が進行し、ジヒドロベンゾフラン **10** がシス体とトランス体の比が 3 対 2 で得られた。しかしながらその光学純度は 20-30% ee と満足のいくものではなかった (Scheme 2)。



**Scheme 2:** a) allyl bromide,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF, 60 °C (99%); b) diethylaniline, 210 °C (88%); c)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , *p*-benzyloxybenzyl chloride, DMF, 60 °C (95%); d)  $\text{O}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , -78 °C;  $\text{Me}_2\text{S}$ , -78 °C to rt; e)  $\text{NaClO}_2$ , 2-methyl-2-butene,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , *t*-BuOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (77% in 2 steps); f)  $\text{CH}_2\text{N}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$  (81%); g)  $\text{AcNHC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{N}_3$ , DBU,  $\text{CH}_3\text{CN}$  (71%); h)  $\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$  (10 mol%),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (73%).

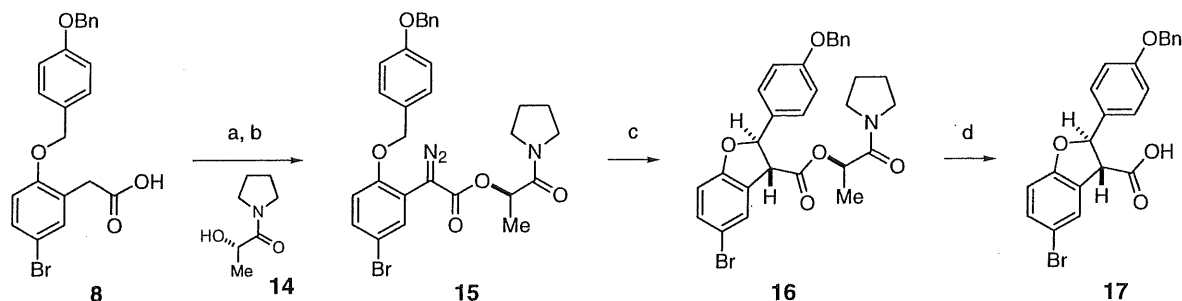
そこで光学純度の向上を目指し、不斉補助基を導入して C-H 挿入反応を検討した。カルボン酸 **8** と各種光学活性アルコール ( $\text{R}^*\text{OH}$ ) **a-c** を縮合してエステルを合成後、ジアゾエステル **11(a-c)** へと変換した。**11(a-c)** に対してロジウム触媒を作用させ、得られるジヒドロベンゾフラン **12(a-c)**、**13(a-c)** の生成比を調べた。その結果、Table 1 に示したように、乳酸アミド型の不斉補助基 **c**<sup>7)</sup> と  $\text{Rh}_2(\text{R-DOSP})_4$  の組み合わせが最も良好なジアステレオ選択性を与え、トランス選択的に環化反応が進行した。この際、主生成物であるジヒドロベンゾフラン **13c** の 2, 3 位の立体は (*S*, *S*) であり、Ephedradine A (**1**) における立体 (*R*, *R*) と逆であった。そこで Scheme 3 に示した様に、カルボン酸 **8** と天然型の乳酸誘導体 **14** とを光延反応によって縮合して、**14** の立体を反転させてエステルを合成した。続いてジアゾ化後、**15** に対して  $\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$  触媒を 0.3 mol% 作用させると、望みの立体 (*R*, *R*) のジヒドロベンゾフラン **16** が 2 段階収率 63%、82% de にて得られた。**16** の不斉補助基は加水分解によって除去し、カルボン酸 **17** へと変換した。



Rh catalyst	R <sup>*</sup> OR		
	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>
$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	3 : 2	2 : 7	1 : 3
$\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$	1 : 3	2 : 5	1 : 8
$\text{Rh}_2(\text{R-DOSP})_4$	3 : 2	1 : 7	<b>1 : 13</b>

$\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$

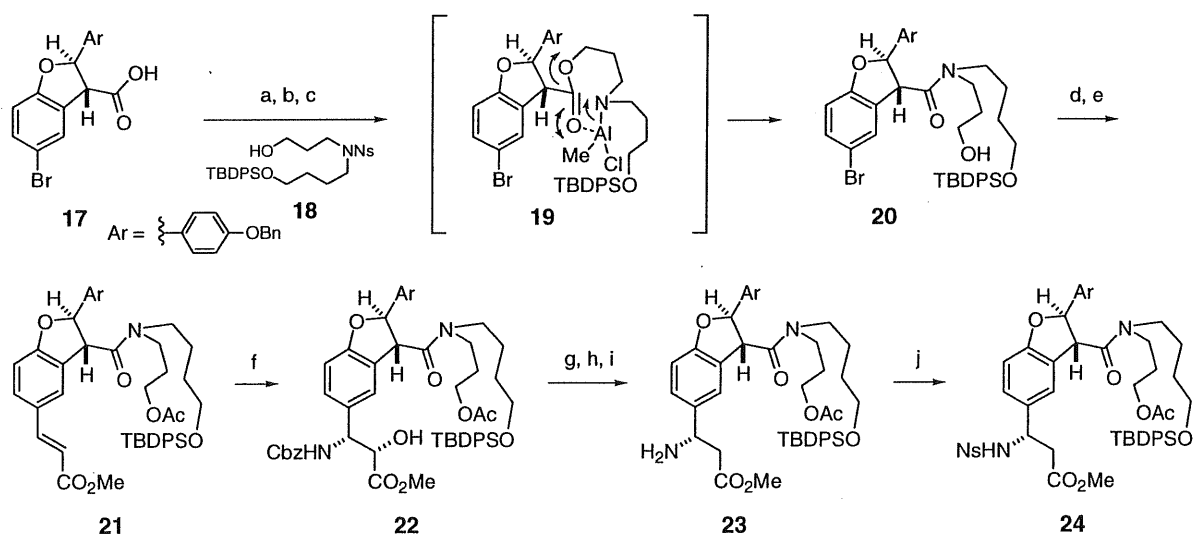
**Table 1:** **11(a-c)** と各種 Rh 触媒による不斉 C-H 挿入反応における **12(a-c)**、**13(a-c)** の生成比



**Scheme 3:** a) **14**, DEAD, PPh<sub>3</sub>, toluene (80%); b) AcNHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>N<sub>3</sub>, DBU, CH<sub>3</sub>CN; c) Rh<sub>2</sub>(S-DOSP)<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (63% in 2 steps, 82% de); d) Ba(OH)<sub>2</sub>·8H<sub>2</sub>O, THF/MeOH/H<sub>2</sub>O (90%).

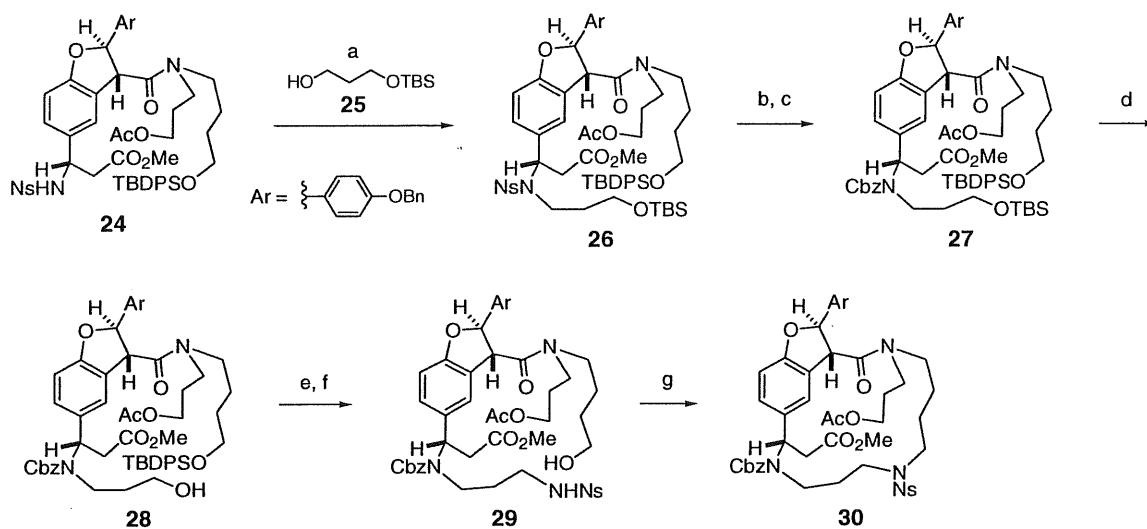
【アミド化及びβ-アミノ酸骨格の構築】 続いてカルボン酸 **17** と二級アミンとの縮合によるアミド化反応を検討した。種々の条件を検討したが、高い二級アミンの反応性の低さと、カルボン酸の活性化に伴うジヒドロベンゾフラン環の分解のため、望みのアミドは低収率でしか得られなかった。そこで分子内エステルアミド交換反応により、アミド形成を行うこととした。まずカルボン酸 **17** とアルコール **18** との光延反応によって、カルボン酸を活性化することなくエステルを合成した。続いて Ns 基を除去した後、得られる二級アミンに塩化ジメチルアルミニウムを作用させることで望みのアミド **20** を得ることができた。この際、アルミニウムが窒素原子とカルボニル基を同時に活性化する 8 員環遷移状態 **19** を経てアミドが形成されたと考えている。

β-アミノ酸骨格は種々検討した結果、Sharpless の不斉アミノヒドロキシル化反応<sup>8)</sup>を鍵反応として、穏和な条件で構築することに成功した。まず **20** の水酸基をアセチル基で保護した後、6 mol% のパラジウム触媒を用いてアクリル酸メチルと Heck 反応を行い、桂皮酸誘導体 **21** を合成した。**21** に対して Sharpless の不斉アミノヒドロキシル化反応を行い、カルバメートと水酸基を導入して **22** へと変換した。**22** の水酸基は、四塩化炭素とトリフェニルホスフィンによりクロル体とした後、パラジウム触媒を用いた水素添加により脱塩素化を行った。この時、ベンジル基と Cbz 基の脱保護が同時に進行し、β-アミノエステルが得られた。続いて光延反応によってフェノールを選択的にベンジル化した後、一級アミン **23** に Ns 基を導入してスルホンアミド **24** を得た (Scheme 4)。



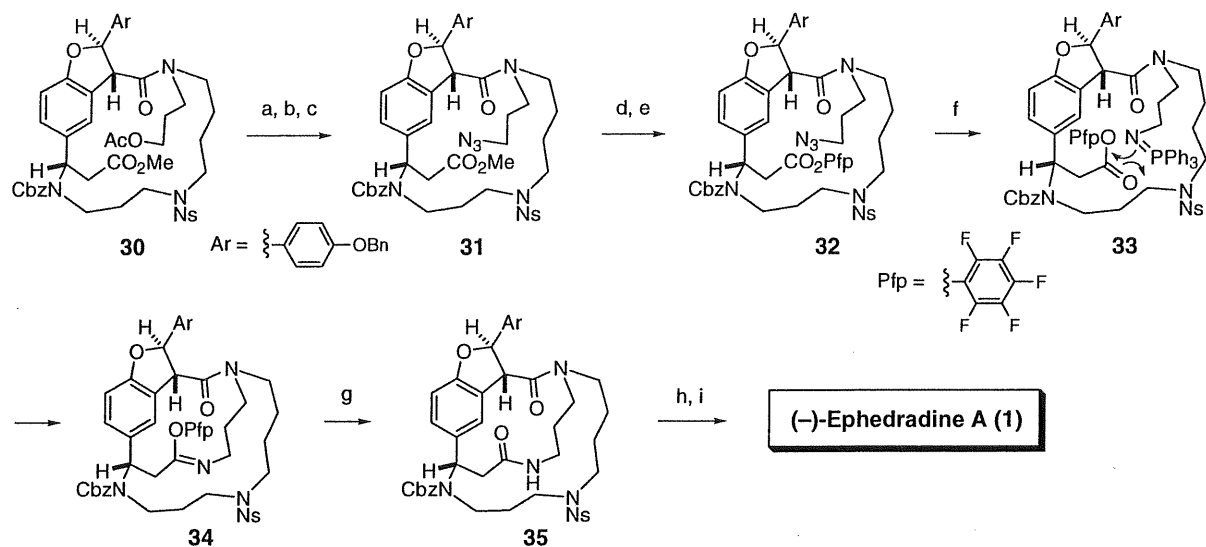
**Scheme 4:** a) **18**, PPh<sub>3</sub>, DEAD, toluene (96%); b) PhSH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF/CH<sub>3</sub>CN, 50 °C (88%); c) Me<sub>2</sub>AlCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, reflux (67%); d) Ac<sub>2</sub>O, pyr (88%); e) methyl acrylate, Pd(OAc)<sub>2</sub> (6 mol%), P(*o*-tol)<sub>3</sub> (18 mol%), Et<sub>3</sub>N, DMF, 100 °C (84%); f) BnOCONH<sub>2</sub>, *t*-BuOCl, NaOH, K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub> (6 mol%), (DHQD)<sub>2</sub>PHAL (8 mol%), *n*-PrOH/H<sub>2</sub>O (66%); g) PPh<sub>3</sub>, CCl<sub>4</sub>, toluene, 100 °C (87%); h) Pd/C (20 mol%), HCO<sub>2</sub>NH<sub>4</sub>, MeOH, 60 °C; i) BnOH, PPh<sub>3</sub>, DEAD, toluene, 60 °C (61% in 2 steps); j) NsCl, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O (72%).

**【環状ポリアミン骨格及びマクロラクタムの構築】** 環状ポリアミン骨格構築は、Ns アミドの分子内アルキル化反応によって構築することとした。まずスルホンアミド **24** とアルコール **25** との光延反応によってアルキル鎖を伸長した。得られた **26** は、酸性及び塩基性条件においてアルキルスルホンアミドの  $\beta$ -脱離が容易に進行するため不安定であった。そこで後の合成に備えて窒素原子の保護基を Ns 基から Cbz 基に変換し、比較的安定な **27** へと導いた。**27** をメタノール中、CSA で処理することによって、二つのシリル基のうち TBS 基のみを選択的に除去し、**28** へと変換した。得られたアルコール **28** に対して、光延反応によって Ns アミドを導入した後、フッ化水素酸処理によって TBDPS 基を除去して環化前駆体 **29** へと導いた。環化前駆体 **29** をトルエン中、光延反応条件に付したところ、16 員環閉環反応が室温下、円滑に進行して環化体 **30** を 77% の収率で得ることに成功した。この際、反応の濃度は 0.05 M と、通常分子内閉環反応によって用いられる高希釈条件を必要とせず、また分子間反応体は観測されなかった。このように、Ephedradine A に特徴的な環状アミン骨格を、ニトロベンゼンスルホンアミドの分子内アルキル化反応によって効率的に構築することができた (Scheme 5)。



**Scheme 5:** a) **25**, DEAD, PPh<sub>3</sub>, toluene, 60 °C (95%); b) PhSH, KOH, CH<sub>3</sub>CN, 60 °C (93%); c) CbzCl, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O (91%); d) CSA, MeOH (94%); e) NsNH<sub>2</sub>, DEAD, PPh<sub>3</sub>, toluene/THF (quant.); f) aq. HF, CH<sub>3</sub>CN (84%); g) DEAD, PPh<sub>3</sub>, toluene (77%).

**【13 員環マクロラクタムの構築及び Ephedradine A の全合成】** 続いてマクロラクタム環形成の検討を行った。マクロラクタム環は、活性エステルとアミンの分子内縮合によって構築することとした。環化体 **30** のアセチル基を Ms 基へと変換後、アジ化ナトリウムで処理することにより、アジド基を導入して **31** を得た。**31** のエステルを水酸化リチウムにより加水分解してカルボン酸へと変換した後、WSCD を用いてペンタフルオロフェノールと縮合させ、活性エステル **32** へと変換した。マクロラクタム化反応についてはモデル化合物を用いて種々検討した。還元条件下、アジド基をアミンへと変換することによって分子内活性エステルとの縮合を試みたが、主として二量化反応が進行した。検討の結果、aza-Wittig 反応を鍵反応として望みのマクロラクタムを得ることに成功した<sup>9)</sup>。即ち、アジド **32** に対してトリフェニルホスフィンを作用させ、トルエン中加熱還流を行うと Staudinger 反応が進行し、イミノホスホラン **33** が生成した。続いてイミノホスホランと活性エステルによる分子内 aza-Wittig 反応が進行し、イミノエーテル閉環体 **34** へと変換された。続いて **34** をアセトニトリル、水混合溶媒中、加熱還流を行うと、加水分解が進行してマクロラクタム **35** を合成することに成功した。得られたマクロラクタム **35** をチオレートで処理して Ns 基を除去し、最後に BCl<sub>3</sub> を用いてベンジル基と Cbz 基を同時に脱保護することにより、Ephedradine A (**1**) の全合成を達成した。得られた化合物の各種スペクトルデータは天然物のものと良い一致をした (Scheme 6)。



**Scheme 6:** a)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH/THF (96%); b) MsCl,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C; c)  $\text{NaN}_3$ , DMF, 60 °C (82% in 2 steps); d) LiOH, MeOH/THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (97%); e) pentafluorophenol, WSCD·HCl,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (93%); f)  $\text{PPh}_3$ , toluene, reflux; g)  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ , reflux (73% in 2 steps); h) PhSH, KOH,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 50 °C (75%); i)  $\text{BCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -78 to 0 °C (73%).

【まとめ】市販の *p*-ブロモフェノールを出発原料として、35 工程にて Ephedradine A (1)の初の全合成を達成した。本全合成にあたり、不斉 C-H 挿入反応によるジヒドロベンゾフラン環の構築法、Sharpless の不斉アミノヒドロキシル化反応を用いたβ-アミノ酸骨格合成法を開発することができた。また、アミド形成、マクロラクタム環の構築において、分子内エステル-アミド交換反応、分子内 aza-Wittig 反応をそれぞれ鍵とした新しい方法論を見出すことができた。さらに Ns 基を用いた環状アミン合成の有用性を示すことができた。

#### 【参考文献】

- 1) Tamada, M.; Endo, K.; Hikino, H.; Kabuto, C. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 873.
- 2) Ahmad, V. U.; Sultana, V. *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 1162.
- 3) Wasserman, H. H.; Brunner, R. K.; Buynak, J. D.; Carter, C. G.; Oku, T.; Robinson, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 519.
- 4) Ns 基の化学に関する総説: Kan, T.; Fukuyama, T. *J. Syn. Org. Chem., Jpn* **2001**, *59*, 779.
- 5) (a) Kan, T.; Fujiwara, A.; Kobayashi, H.; Fukuyama, T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6267. (b) Kan, T.; Kobayashi, H.; Fukuyama, T. *Synlett* **2002**, 1338.
- 6) (a) Davies, H. M. L.; Antoulinakis, E. G. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *47*, 617. (b) Davies, H. M. L.; Grazini, M. V. A.; Aouad, E. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1475. (c) Davies, H. M. L.; Antoulinakis, E. G. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4153.
- 7) Devine, P. N.; Dolling, U.-H.; Heid, R. M.; Tschäen, D. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2683.
- 8) Li, G.; Angert, H. H.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2813.
- 9) Bosch, I.; Romea, P.; Urpi, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4671.