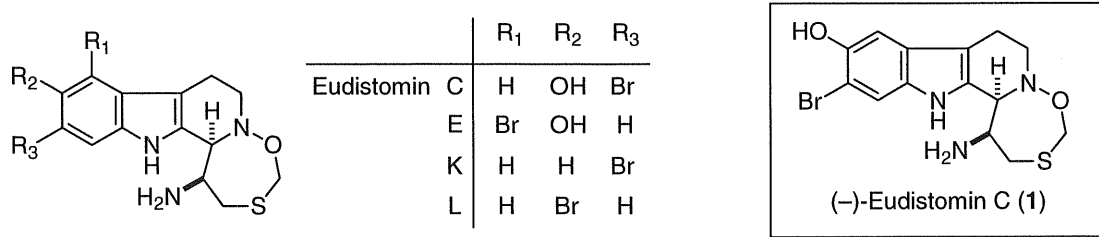


論文の内容の要旨

論文題目 (-)-Eudistomin C の全合成
氏名 山下 徹

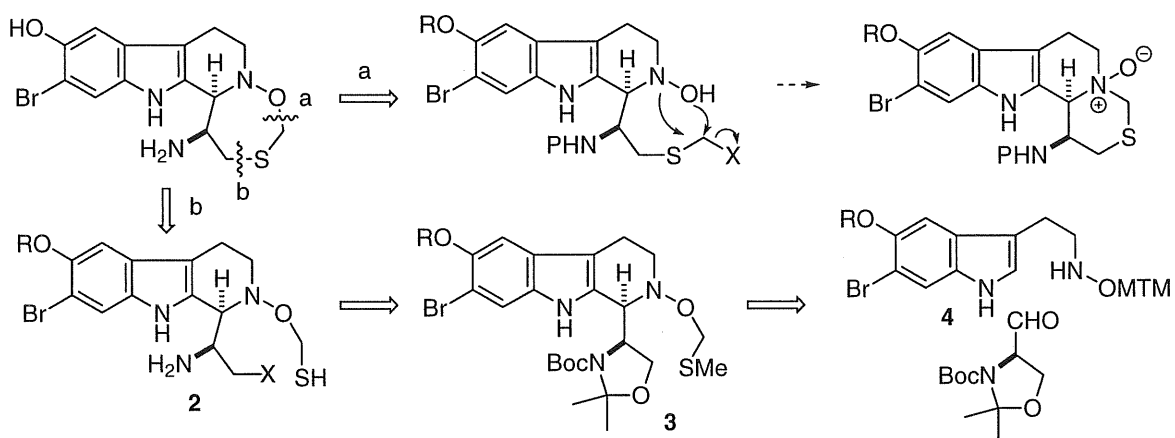
【序】 Eudistomin 類は 1984 年、Rinehart らのグループによってカリブ海のコヤ群 *Eudistoma olivaceum* より単離された化合物である¹ (Figure 1)。これらの化合物は強い抗ウイルス作用を有し、近年社会的不安を引き起こしているエイズを始めとしたウイルス病の特効薬として注目を集めている。構造上の特徴として、芳香環部の置換基、テトロヒドロ-β-カルボリン骨格、それに続く N、S、O の三つのヘテロ原子を含む歪んだ七員環、即ちオキサチアゼピン骨格が挙げられる。中でも、(-)-Eudistomin C (1) は芳香環プロミドとフェノール性水酸基を有していること、活性が最も強いことなど合成化学的・生化学的にも興味深く、多くの合成研究がなされているが²、今までに類を見ないヘテロ環の構築は困難を極めている。そこで、誘導体合成を視野に入れた(-)-Eudistomin C (1) の全合成研究に着手した。

Figure 1



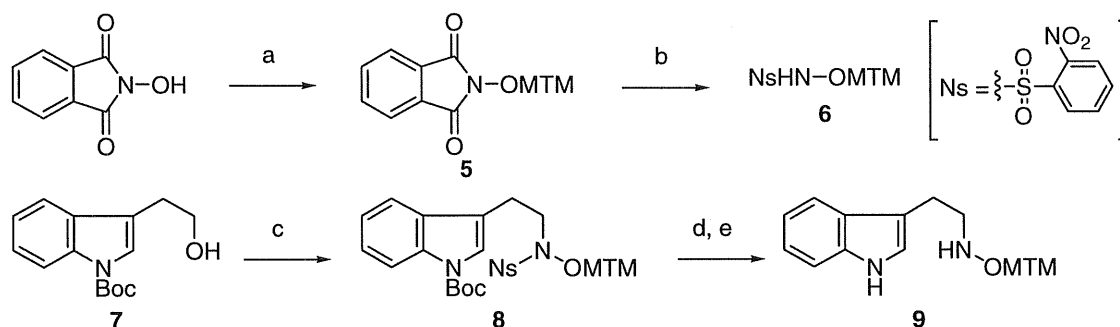
【逆合成解析】 (-)-Eudistomin C (1) の全合成研究を行うにあたって以下のように逆合成解析を行った。オキサチアゼピン環は a 部で切断すると、O のアルキル化と同時に N からの環化が進行することが分かっている。そこで b 部で切断し、環化をチオール 2 で行うものとする。チオール 2 はメチルチオメチルエーテル 3 から導くこととした。3 はインドールユニット 4 と Garner アルデヒドとの Pictet-Spengler 反応によりアミン部位の不斉中心を利用して、二つの連続する不斉を構築するものとした (Scheme 1)。

Scheme 1



【結果・考察】 まず始めにモデル基質での検討を行った。*N*-ヒドロキシフタルイミドに対し水素化ナトリウムを塩基としてメチルチオメチルクロリドを作用させ、メチルチオメチルエーテル **5** とした。続いてヒドラジンで処理してフタロイル基を除去し、そのまま系中に *o*-NsCl 加えてヒドロキシルアミン **6** を結晶として得た。次に、光延反応を用いてインドリルエタノール **7** に **6** を導入してインドール **8** を高収率で得ることができた。続いて Boc 基と Ns 基を除去して Pictet-Spengler 反応前駆体 **9** とした (Scheme 2)。

Scheme 2



(a) NaH, DMF; MTMCl, NaI, 95%; (b) H₂NNH₂·H₂O, THF; NsCl, Py, 50%; (c) **6**, PPh₃, DEAD, PhH, quant.; (d) Me₂S, TFA, CH₂Cl₂, 82%; (e) PhSH, K₂CO₃, DMF, 98%.

Table 1

solvent	acid	temp. (°C)	dr
CH ₂ Cl ₂	TFA	-78	1 : 3
CH ₃ CN	TFA	-40	1 : 4

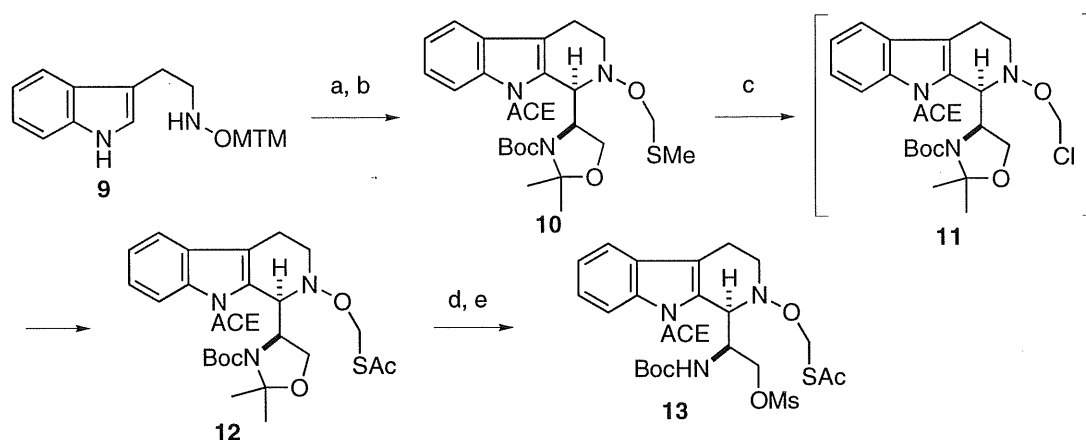
solvent	acid	temp. (°C)	dr
	TFA	-78	1 : 1
toluene	Cl ₂ CHCO ₂ H	0	8 : 1
	ClCH ₂ CO ₂ H	0 to rt	10 : 1

次に、Gamer アルデヒドを用いたジアステレオ選択的 Pictet-Spengler 反応の検討を行った (Table 1)。ま

ず、TFA を酸触媒として溶媒効果を検討してみたところ、塩化メチレン、アセトニトリル等の極性溶媒では望みとは逆の立体選択性を示すことが分かった。唯一、トルエンを用いた場合のみ 1 : 1 の選択性であった。そこで溶媒をトルエンに固定して、酸による立体選択性の向上を試みた。初めに、種々ルイス酸を試みたが、いずれも満足いく結果が得られなかった。そこで、ブレンステッド酸を検討した結果、ジクロロ酢酸で 8 : 1、クロロ酢酸で 10 : 1 と良好な立体選択性を与えることが分かった。

Pictet-Spengler 反応の後、インドールの窒素原子を ACE (α -chloroethoxycarbonyl) 基³で保護して **10** を得た。**10** を SO_2Cl_2 で酸化すると、クロル体 **11** へと速やかに変換された。しかし **11** は比較的不安定であったので、単離精製することなくチオ酢酸を作用させ、チオアセテート **12** を高収率で得ることができた。最後にアセトニドの除去、生じた一級水酸基のメシル化を経て環化前駆体 **13** を合成した (Scheme 3)。

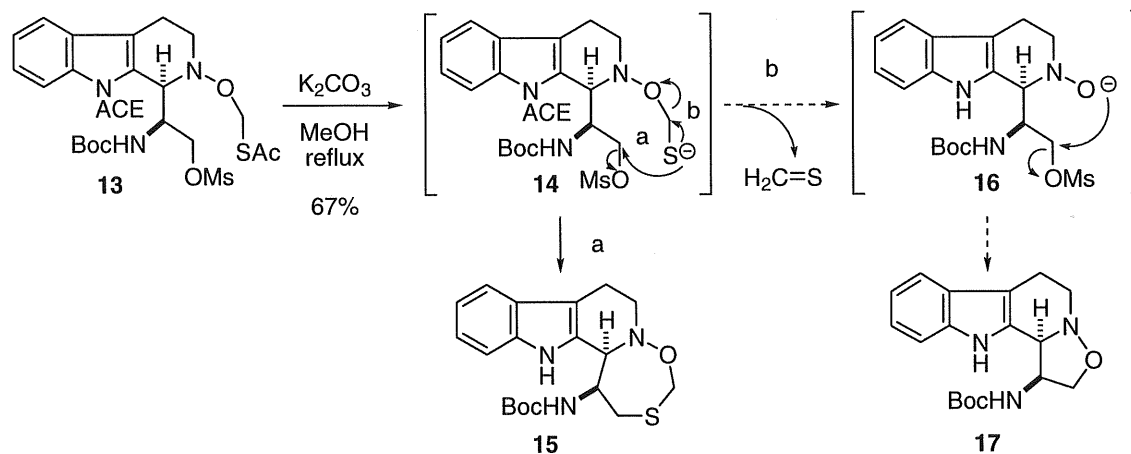
Scheme 3



(a) Garner's aldehyde, cat. $\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, toluene, 80% (10:1 dr); (b) $n\text{-BuLi}$, THF, -78°C ; ACECl, 91%; (c) SO_2Cl_2 , CH_2Cl_2 , -78°C to rt; AcSH, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, 79%; (d) 80% AcOH, THF, 80°C , 73%; (e) MsCl, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , 90%.

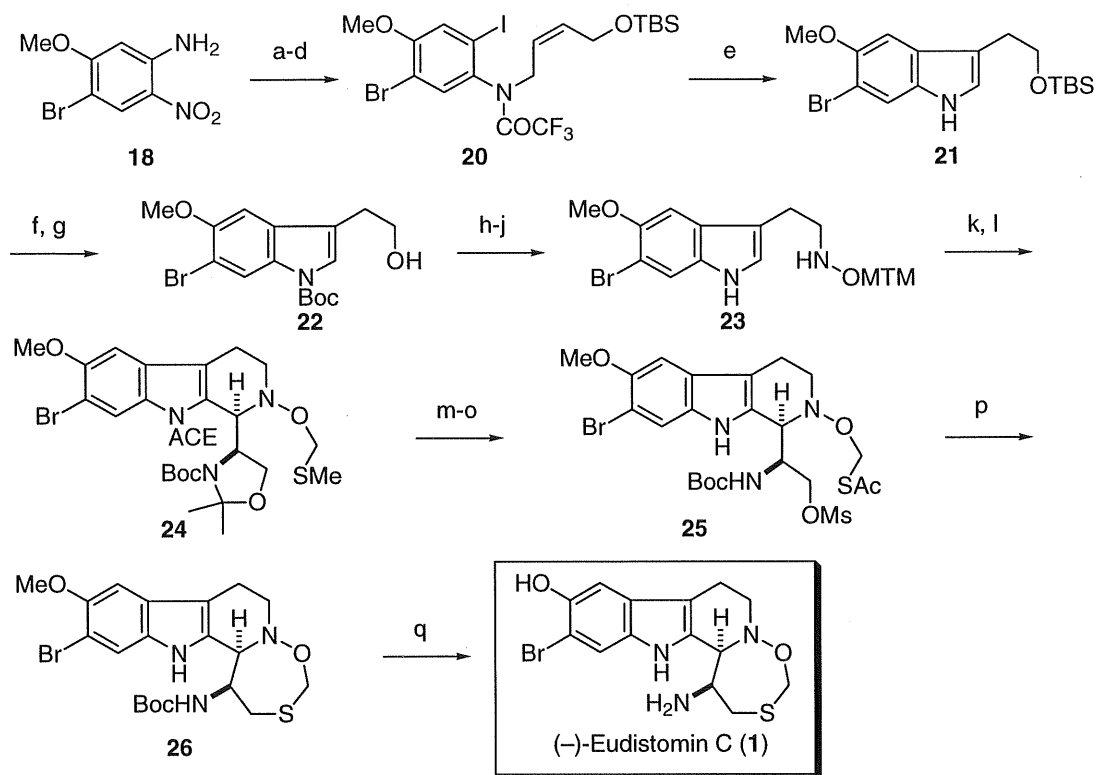
13 をメタノール中 K_2CO_3 存在下加熱還流すると、アセチル基が除去されるとともに環化反応が速やかに進行し、オキサチアゼピン体 **15** を良好な収率で得ることができた。この際、チオホルムアルデヒドが脱離してヒドロキシルアミン **16** となった後、O からの環化反応が進行して五員環化合物 **17** を与えるのではないかと危惧したが、チオール **14** は PTLC による速やかな精製により単離も可能な程度安定な化合物であった。またここで注目すべきは、環化と同時に ACE 基も除去される点である (Scheme 4)。

Scheme 4



この結果をふまえて、(-)-Eudistomin C (1) の全合成に着手した。文献既知⁴のニトロアニリン 18 に対し、Sandmeyer 反応を行いアミノ基をヨード基に変換した後、ニトロ基を還元、続いてトリフルオロアセチル化によりアニリドを結晶として得た。続いてアルコール 19 との光延反応によりインドール前駆体 20 とした後、Macor らの分子内 Heck 反応を用いたインドール合成法⁵を用い、良好な収率でインドール 21 を得た。次に、光延反応によってヒドロキシルアミン 6 を導入した後、Boc 基と Ns 基を脱保護してインドールユニット 23 を合成することができた。23 における Pictet-Spengler 反応はモデル基質の時と同様に、ジクロロ酢酸を触媒として用いることで、11 : 1 のジアステレオ選択比でβ-カルボリン体を得ることができた。さらに、インドールの窒素原子を ACE 基で保護して 24 とし、24 を SO₂Cl₂ で酸化してクロル体へと導いた後、単離精製することなくチオ酢酸を作用させてチオアセテートへと変換した。続いてアセトニドの除去、一級水酸基のメシル化を経て、環化前駆体 25 を得た。25 の環化反応は、メタノール中 K₂CO₃ 存在下加熱還流すると速やかに進行し、同時に ACE 基も除去され、オキサチアゼピン体 26 を良好な収率で得ることができた。最後に BBr₃ により Boc 基の脱保護とメチルエーテルの切断を行い、(-)-Eudistomin C (1) の全合成を完了した (Scheme 5)。

Scheme 4

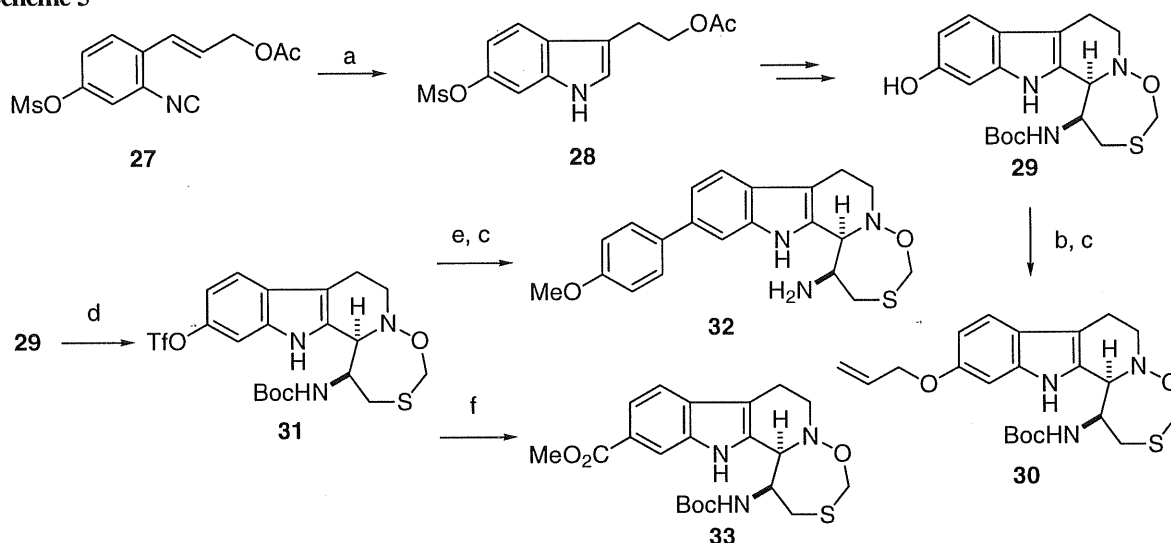


(a) NaNO₂, H₂SO₄, CH₃CN; KI; (b) Fe, FeCl₂, 1 N HCl, EtOH; (c) TFAA, Py, CH₂Cl₂, 62% (3 steps); (d) HOCH₂CH=CHCH₂OTBS (19), DEAD, PPh₃, PhH, 90%; (e) Pd(OAc)₂, BnEt₃NCl, Et₃N, DMF, 66%; (f) Boc₂O, DMAP, CH₂Cl₂; (g) CSA, MeOH, 97% (2 steps); (h) NsNHOMTM (6), DEAD, PPh₃; (i) Me₂S, TFA, CH₂Cl₂, 97% (2 steps); (j) PhSH, K₂CO₃, DMF, 94%; (k) Garner's aldehyde, Cl₂CHCO₂H, toluene; (l) *n*-BuLi, THF; ACECl, 89% (2 steps), 11 : 1 dr; (m) SO₂Cl₂, CH₂Cl₂, -78 °C to rt; AcSH, *i*-Pr₂NEt, CH₂Cl₂, 95%; (n) 80% aq. AcOH, THF, 61%; (o) MsCl, *i*-Pr₂NEt, CH₂Cl₂, 98%; (p) K₂CO₃, MeOH, reflux, 65%; (q) BBr₃, CH₂Cl₂, 78%.

【誘導体合成】 ここで確立した新規オキサチアゼピン環形成法を用いて誘導体合成を行った。当研究室

でその全合成が達成された(-)-vindoline の中間体 **27**⁶ に対し、ラジカル環化反応を行うことでインドール **28** を得た。先と同様の工程を経てオキサチアゼピン体 **29** とし、フェノール性水酸基にアルキル化を行い誘導体 **30** を合成した。また、**29** をトリフラート化して **31** へと変換し、鈴木-宮浦カップリング反応や一酸化炭素挿入反応を行うと、それぞれ対応する **32**、**33** が得られた (Scheme 5)。このことは、初期段階で高度に官能基化された基質を用いることなく合成終盤に様々な官能基が導入でき、幅広い誘導体合成が可能であることを示唆している。

Scheme 5



(a) Bu_3SnH , AIBN, CH_3CN , reflux; HCl ; (b) allyl bromide, K_2CO_3 , TBAI, acetone, reflux; (c) TMSCl , NaI , CH_3CN ; (d) Tf_2O , pyridine, CH_2Cl_2 ; (e) $\text{ArB}(\text{OH})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, NaHCO_3 , dioxane/ H_2O , reflux; (f) CO , $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, Et_3N , MeOH/DMF , 80°C .

【参考文献】

- 1) a) Rinehart, K. L., Jr.; Kobayashi, J.; Harbour, G. C.; Hughes, R. G., Jr.; Mizsak, S. A.; Scahill, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1524; b) Rinehart, K. L., Jr.; Kobayashi, J.; Harbour, G. C.; Gilmore, J.; Mascall, M.; Holt, T. G.; Shield, L. S.; Lafargne, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3378.
- 2) Nakagawa, M.; Liu, J.-J.; Hino, T.; Tsuruoka, A.; Harada, N.; Ariga, M.; Asada, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **2000**, 3477.
- 3) Olofson, R. A.; Martz, J. T.; Senet, J.-P.; Piteau, M.; Malfroot, T. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2081.
- 4) Kauffman, J. M.; Litak, P. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, *32*, 1541.
- 5) Macor, J. E.; Oglivie, R. J.; Wythes, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *32*, 8011.
- 6) Kobayashi, S.; Peng, G.; Fukuyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1519.