

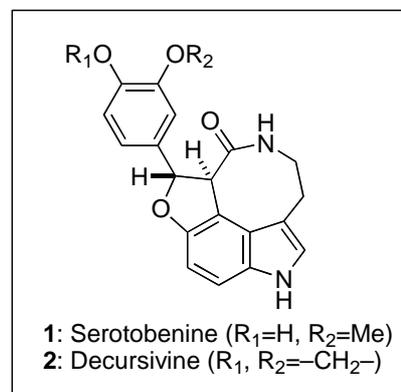
論文の内容の要旨

論文題目 (+)-Decursivine の合成研究

氏名 小林 英樹

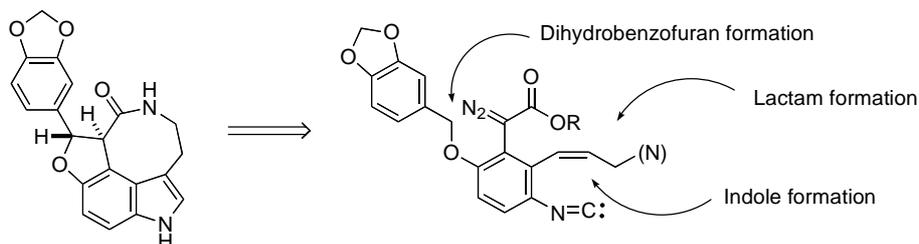
【背景・目的】

近年、ヘテロ原子を有する縮環系の化合物は医薬品のリード化合物として注目を集めている。また、天然物にもその特徴を有する化合物が数多く知られており、その中にはジヒドロベンゾフラン、8員環ラクタムが縮環した特異な構造を有するインドールアルカロイドである Serotobenine (1)や(+)-Decursivine (2)などの化合物が知られている。特に 2 は抗マラリア作用を有しており、さらに強い活性を有する誘導体へと展開可能な化合物である。筆者はこれらの特異な構造および生理活性に興味を持ち、2 の初の全合成を目指して研究に着手した。



【逆合成解析】

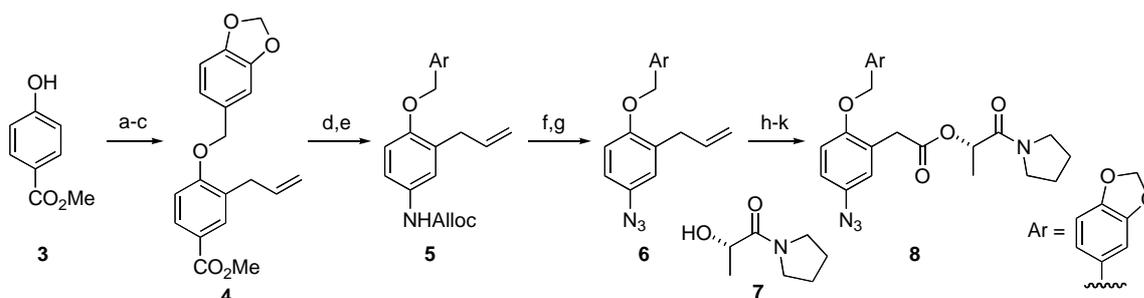
当研究室では Ephedradine A の全合成研究において光学活性なジヒドロベンゾフラン、及びマクロラクタムの効率的な合成法を確立している。これらの方法論を駆使することにより、本化合物の合成が可能であると考えた。



【結果・考察】

まずは、ジヒドロベンゾフランを合成した後に、インドール骨格を構築することとした (Scheme 1)。市販の 4-ヒドロキシ安息香酸メチル (3) のアリル化、Claisen 転位を経て、ピペロニル基を導入することで 4 とした。続いて Curtius 転位を用いてインドール骨格構築の足がかりとなる窒素原子の導入をした後、ジアゾニウム塩経由でアジド 6 へと変換した。さらに末端オレフィンに酸化的に切断し、カルボン酸とした後、不斉補助基となる乳酸アミド 7 を導入してエステル 8 とした。

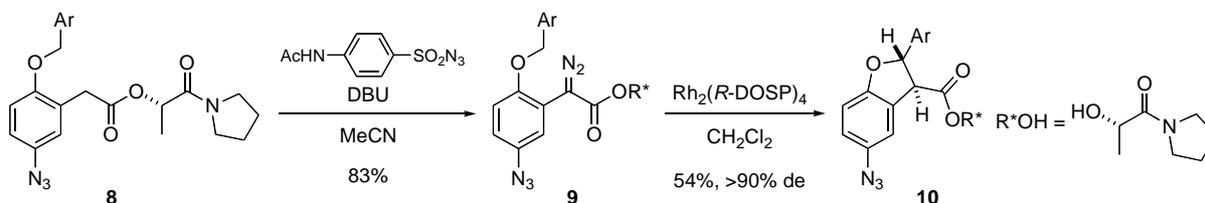
Scheme 1



Reagents and conditions: (a) allyl bromide, K_2CO_3 , DMF, 60 °C, quant.; (b) *N,N*-diethylaniline, 210 °C, 83%; (c) $ArCH_2Cl$, K_2CO_3 , DMF, 60 °C, 98%; (d) LiOH, MeOH-H₂O, 60 °C, 82%; (e) DPPA, Et₃N, toluene; allyl alcohol, 90 °C, 92%; (f) Pd(PPh₃)₄ (1 mol%), pyrrolidine, THF, 79%; (g) NaNO₂, HCl aq; Na₂CO₃, NaN₃, acetone, 81%; (h) OsO₄ (0.5 mol%), NMO, acetone-H₂O; (i) Pb(OAc)₄, K_2CO_3 , benzene; (j) NaClO₂, NaH₂PO₄, 2-methyl-2-butene, *t*-BuOH-H₂O, 60% (3 steps); (k) 7, WSCD-HCl, DMAP, CH₂Cl₂, 86%.

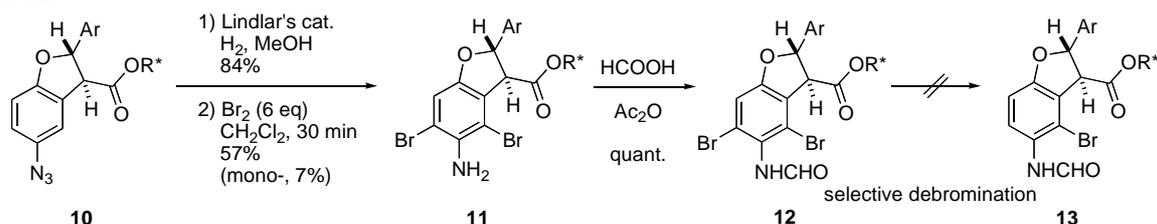
この 8 に対してエステルの α 位をジアゾ化し、0.4 mol% の Davies らの不斉ロジウム触媒を作用させたとこ、立体選択的に分子内 C-H 挿入反応が進行し、望みとする光学活性ジヒドロベンゾフラン 10 を得ることができた (Scheme 2)。本反応では、乳酸アミドエステルと $Rh_2(R-DOSP)_4$ の組み合わせで高い選択性を発現している。

Scheme 2



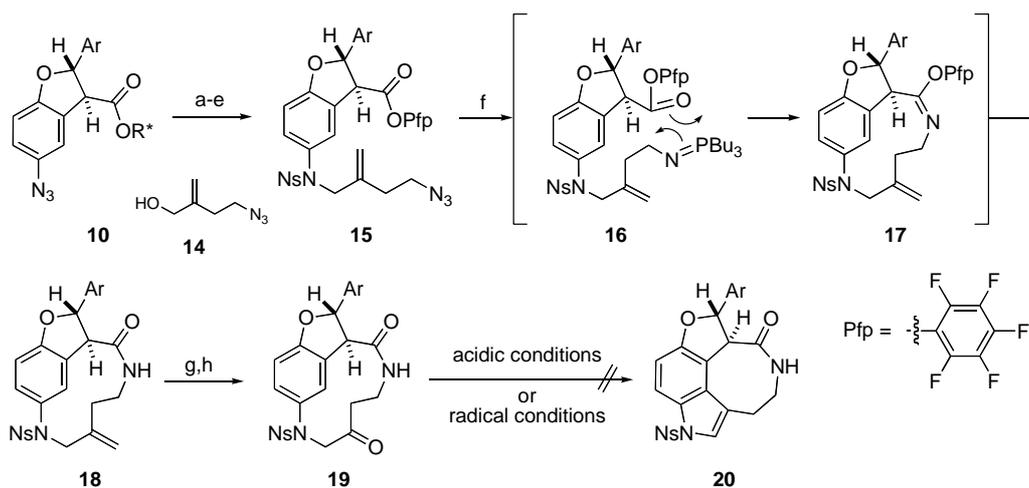
続いてインドール骨格を構築することにした。この際、アニリンの窒素原子の2つのオルト位のうち立体障害の大きい方にインドール骨格を構築する必要がある (Scheme 3)。そこで、両方にハロゲンを導入した後、立体障害の少ない方だけ選択的に脱ハロゲン化し、それを足がかりに炭素-炭素結合を形成しようと考えた。アジド 10 を還元してアニリンとした後、臭素を作用させたところアニリンの窒素原子のオルト位へのジハロゲン化が進行し 11 が得られた。ところが、11 の窒素原子をホルミル化し 12 とした後、立体障害の少ない方のハロゲンのみの選択的な脱ハロゲン化を試みたものの、ラジカル条件、水素添加条件ともに困難であった。

Scheme 3



そこでインドール環構築はラクタム合成の後に行うことにした (Scheme 4)。先にラクタムを合成することで、メタシクロファン骨格となるのでインドール合成の位置も制御できると考えた。10のアジドをNsアニリドに変換した後、β-メタリルアルコールより別途合成したアリルアルコール14と光延反応を行い、エステルをペンタフルオロフェニルエステル15とした。つづいてトリブチルホスフィンを用いるとアジドとのStaudinger反応が進行し、生じるイミノホスホラン16と分子内にある活性エステルによるaza-Wittig反応によってイミノエーテル17が生じ、それを加水分解してメタシクロファン骨格を有する11員環ラクタム18へ変換することができた。そこで次に残るインドール環の構築を行うことにした。ところが、18のオレフィン部分を酸化的に開裂して得られたケトン19に対して、酸性条件、あるいは19を還元してアルコールとした後にキサンテートに変換しラジカル条件でのインドール環構築を試みたものの困難であった。

Scheme 4



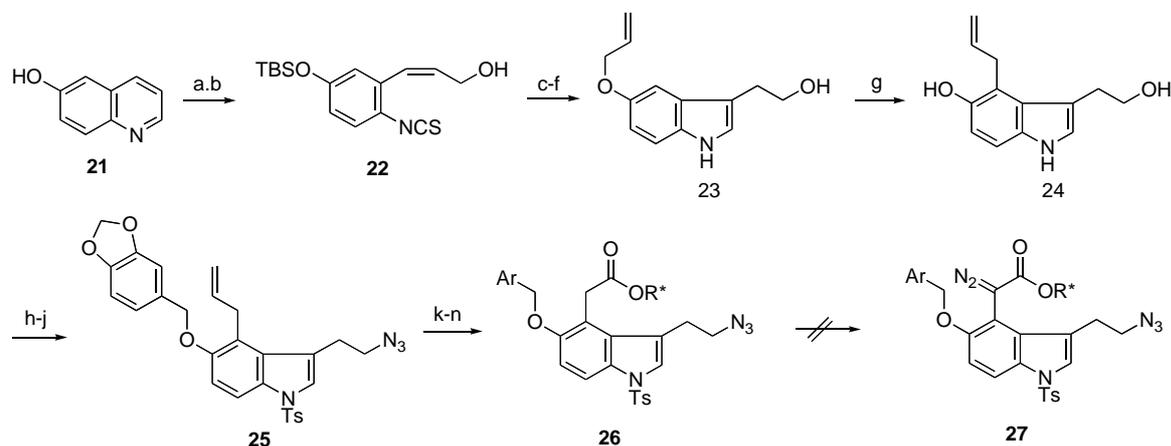
Reagents and conditions: (a) Lindlar's cat., H₂, MeOH, 88%; (b) NsCl, pyr, 80%; (c) 14, PPh₃, DEAD, toluene, 0 °C; (d) Ba(OH)₂, THF-MeOH-H₂O; (e) PfpOH, WSCD-HCl, DMAP, CH₂Cl₂, 58% (3 steps); (f) *n*-Bu₃P, toluene; evaporation; MeCN-H₂O, 80 °C, 74%; (g) OsO₄, NMO, acetone-H₂O; (h) Pb(OAc)₄, K₂CO₃, benzene.

このようにインドール骨格を合成の終盤で構築するのは困難であることがわかったのでインドール骨格を構築した後にジヒドロベンゾフランを合成することにした (Scheme 5)。

当研究室のインドール合成法に従い、市販の6-ヒドロキシキノリン(21)を出発原料に選択し、水酸基をTBS基で保護した後、チオホスゲンを用いてキノリンを開環し、イソチオシアニドとした。続いて系中に水素化ホウ素ナトリウムを加えアルデヒドを還元することでアルコール22を合成した。このイソチオシアニド22をトリブチルスズヒドリドを用いたラジカル条件に付すことで2位にスズスルフィドを有するインドールエタノールを合成した。そこで、ラネーニッケルを用いて2位のC-S結合を切断して23とした。この23に対して、インドールの4位の炭素鎖の導入はクライゼン転位が有効であり、キシレン加熱還流下、位置選択的にクライゼン転位が進行し、24が得られた。続いて、生じた水酸基をピペロニル化した後、インドールの窒素原子をTs基で保護した。この際、エタノール部分の水酸基がクロリドへと変換されるので、アジ化ナトリウムで処理することで、アジド25へと変換した。続き

て、末端オレフィン部位を酸化的に 3 工程でカルボン酸へと変換した後、乳酸アミドを縮合させ、乳酸アミドエステル 26 とした。ところが、このエステルに対してその α 位をジアゾ化しようとしたが、望みのジアゾエステル 27 を得ることはできなかった。その理由として、インドール 3 位と 4 位の置換基による立体障害が考えられたので、次にインドール 3 位に置換基を有していない基質を合成することにした。

Scheme 5



Reagents and conditions: a) TBSCl, Im, DMF, 97%; b) CSCl_2 , Na_2CO_3 , THF- H_2O , -10°C ; NaBH_4 , MeOH, 73%; c) *n*- Bu_3SnH , AIBN, toluene, 100°C ; d) Raney-Ni, EtOH, 72% (2 steps); e) TBAF, AcOH, THF; f) allyl bromide, K_2CO_3 , DMF, 81% (2 steps); g) xylene, reflux, 82%; h) ArCH_2Cl , K_2CO_3 , DMF, 60°C , 83%; i) TsCl, *i*- Pr_2NEt , 49%; j) NaN_3 , TBAI, DMF, 100°C , 72%; k) OsO_4 , NMO, acetone- H_2O ; l) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, K_2CO_3 , benzene; m) NaClO_2 , NaH_2PO_4 , 2-methyl-2-butene, *t*-BuOH- H_2O ; n) 7, WSCD-HCl, DMAP, CH_2Cl_2 , 70% (4 steps);

市販の 4-ニトロ-*m*-クレゾール (28) の水酸基をアリル化し、Leimgruber-Batcho インドール合成法により 5-アリロキシインドール (29) へと変換した (Scheme 6)。続いて Claisen 転位を行い、望みの 4-アリル-5-ヒドロキシインドール (30) を位置選択的に得た。続いて水酸基をピペロニル化し、インドールの窒素原子を Ts 基で保護した後、末端オレフィンを先程と同様の手法で乳酸アミドエステル 32 へと変換した。得られたエステルの α 位をジアゾ化し、続いて Davies らの不斉ロジウム触媒を用いたところ速やかに C-H 挿入反応が進行し、望みとするジヒドロベンゾフラン 34 をジアステレオ選択的に得ることに成功した。

今後は、インドール 3 位から 2 炭素増炭した後、ラクタム環の構築を (15-18) で用いている分子内 Staudinger-aza-Wittig 反応にて行う予定である。

