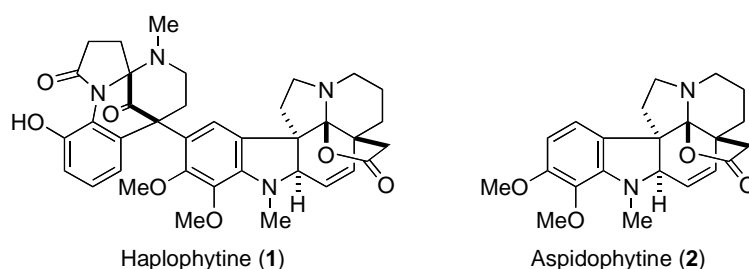


## 論文の内容の要旨

論文題目        (+)-Haplophytine の合成研究  
氏名                松本 幸爾

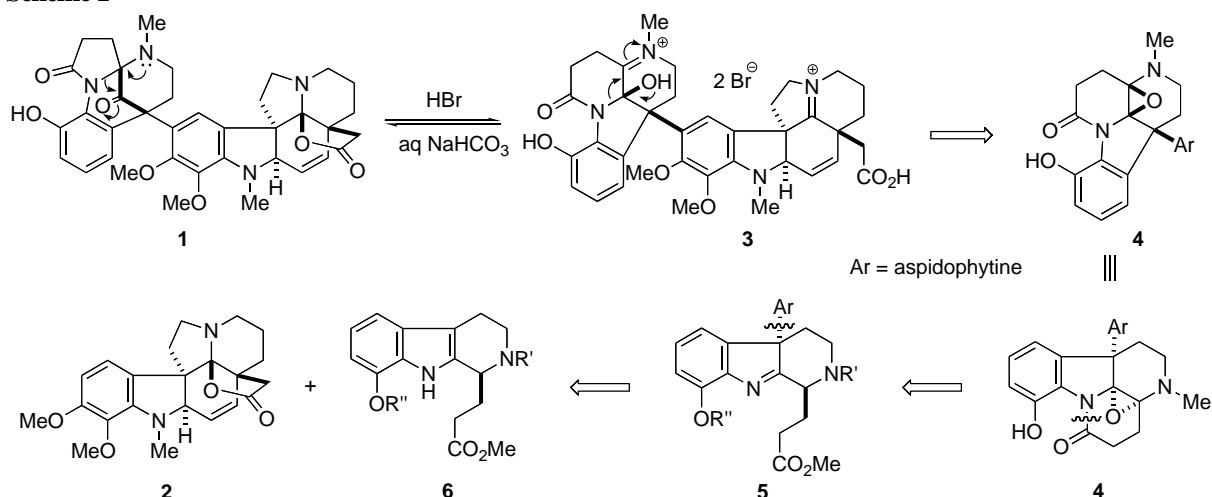
【序】 (+)-Haplophytine (1) は、中南米産の *Haplophyton cimidum* の葉より得られた強力な駆虫作用を有する 2 核性インドールアルカロイドであり、*Haplophyton cimidum* の葉を乾燥させたものは antickroach/insecticidal powder として古くから害虫駆除に用いられてきた (Figure 1)。1952 年に Snyder らのグループによって単離され、さらに 1973 年に Yates, Cava らのグループによって構造決定がなされて以来、その複雑かつ特異な構造から合成化学者の興味を引き付けてきた<sup>1)</sup>。しかしながら、1 の酸分解によって得られる (-)-aspidothytine (2) については、当研究室を含め合成例が報告されているが<sup>2,3)</sup>、特異な上部骨格を含めた 1 の全合成については未だ達成されていない。そこで我々は、(+)-haplophytine (1) の全合成研究に着手することとした。

Figure 1



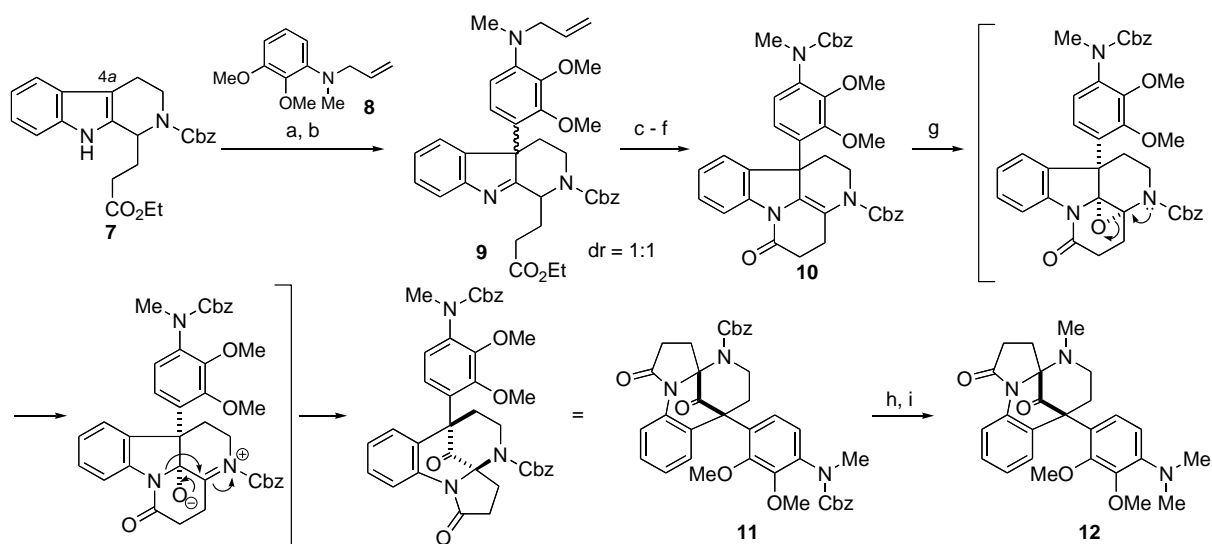
【逆合成解析】 (+)-Haplophytine (1) は可逆的な骨格転位を起こすことが知られており、1 に臭化水素酸を作用させるとジブプロモ塩 3 として存在することが分かっている。そこでエポキシド 4 が合成できればエポキシ環の開環とともに骨格転位が進行し、1 が合成できるのではないかと考えた。4 はインドレニン 5 から導くものとし、5 は (-)-aspidothytine (2) とテトラヒドロ-β-カルボリン 6 とのカップリングにより得られるものとした (Scheme 1)。

### Scheme 1



【基本骨格の構築】 まずはじめにモデル基質での検討を行った(Scheme 2)。7の4a位をヨウ素化後、トリフルオロメタンスルホン酸銀存在下、アニリン 8 とのカップリング反応を行ったところ、低収率ながら4級炭素を有する生成物9を1:1のジアステレオマー混合物として得ることができた。次に9のエステル基を加水分解し、生じたカルボン酸に対し塩化チオニルと塩基を作用させ、ラクタム環を構築した。続いてアリル基の除去を行い、さらに生じたアニリンの窒素原子をCbz基で保護することにより、高収率にて10へと変換した。次に鍵反応である4置換オレフィンのエポキシ化を試みた。10に対し氷冷下、塩化メチレン中で*m*-クロロ過安息香酸を作用させたところ、エポキシ化とそれに続く骨格転位反応が速やかに進行し、ピシクロ[3.3.1]骨格を有する11を収率よく得ることに成功した。最後に保護基の除去と、生じた2級アミンのメチル化を行い、目的のモデル化合物12の合成を完了した。

### Scheme 2

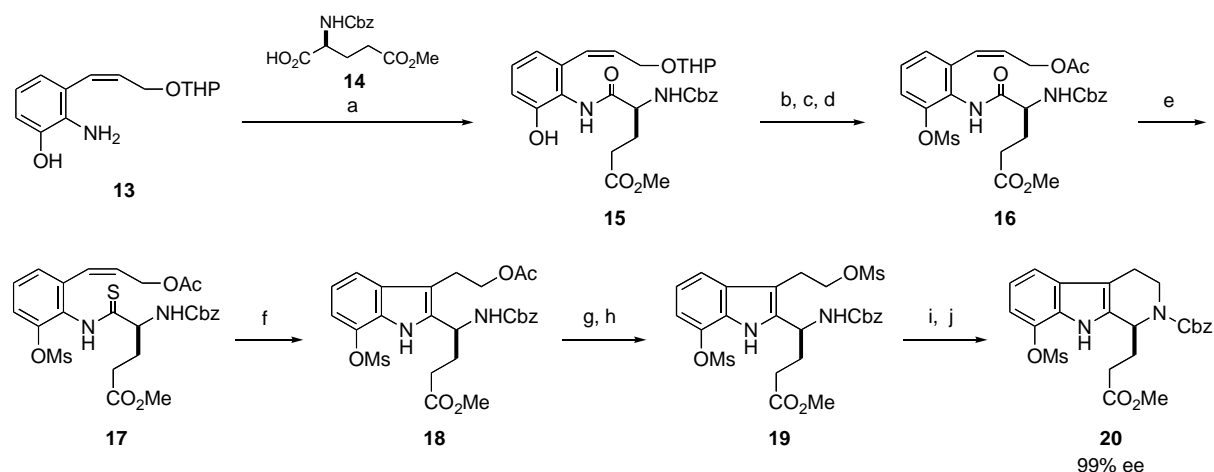


**Reagents and conditions:** (a) NIS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C; (b) 8, AgOTf, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -10 °C, 32% (2 steps); (c) 1 M KOH, EtOH, rt; (d) SOCl<sub>2</sub>, cat. DMF; *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 56% (2 steps); (e) cat. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 1,3-dimethylbarbituric acid, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, reflux, 93%; (f) CbzCl, NaHCO<sub>3</sub>, dioxane, rt, 93%; (g) *m*CPBA, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 82%; (h) H<sub>2</sub>, Pd/C, EtOH, rt, 84%; (i) aq. HCHO, NaBH<sub>3</sub>CN, AcOH, MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C to rt, 69%

【重要中間体の合成】 次に左フラグメント合成における重要中間体 20 の合成を行った(Scheme 3)。まず

*o*-アニシジンより数工程にて得られるアニリン **13** とグルタミン酸誘導体 **14** の縮合を行い、アニリド **15** を得た。次にフェノール性水酸基の保護、及びアリールアルコールの保護基の変換を行い、高収率にて **16** へと導いた。続いてチオアニリド **17** へと変換後、当研究室で開発されたラジカル環化反応によるインドール環構築を試みた<sup>4)</sup>。 **17** を室温にてラジカル条件に付したところ、速やかに環化反応が進行し、2 位に不斉側鎖を持つインドール **18** を得ることができた。続いて 3 位側鎖アルコールのアセチル基をメシル基へと変換して **19** とし、さらに 2 位側鎖の分子内 *N*-アルキル化を行うことで、テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン **20** を光学活性体として得ることができた。

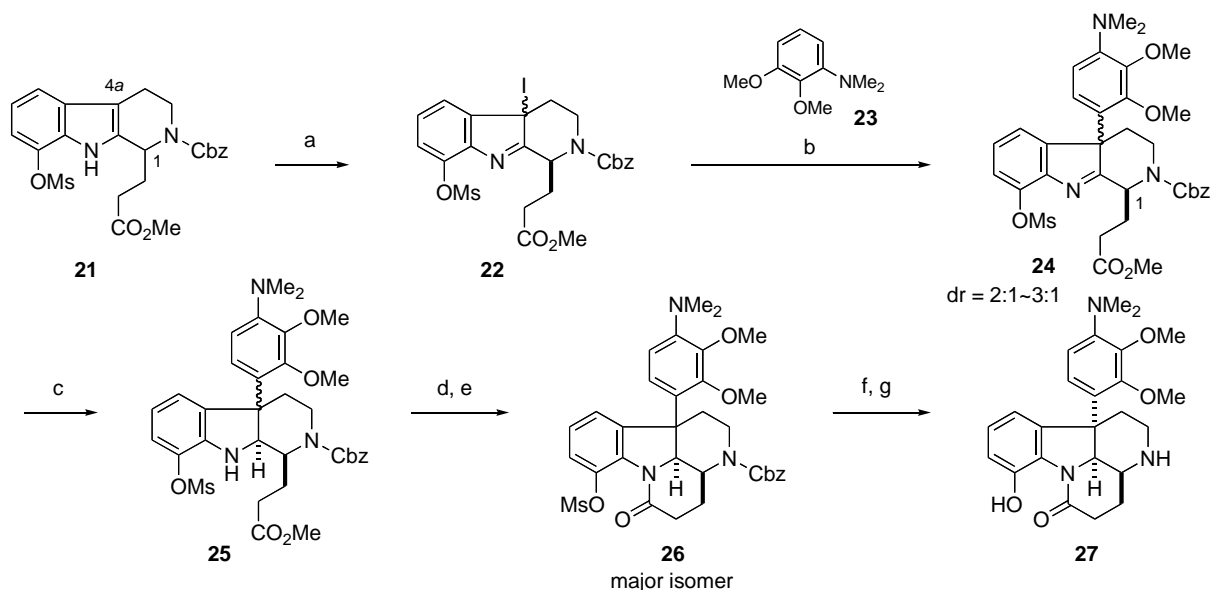
Scheme 3



**Reagents and conditions:** (a) **14**, WSCD·HCl, HOBT, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 64%; (b) MsCl, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 97%; (c) PPTS, MeOH-ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 50 °C; (d) Ac<sub>2</sub>O, Py, rt, 96% (2 steps); (e) Lawesson's reagent, ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 50 °C, 81%; (f) *n*-Bu<sub>3</sub>SnH, Et<sub>3</sub>B, toluene, rt, 84%; (g) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 90%; (h) MsCl, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C; (i) H<sub>2</sub>, Pd/C, EtOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt; (j) CbzCl, NaHCO<sub>3</sub>, dioxane-H<sub>2</sub>O, rt, 57% (3 steps)

【ジアステレオ選択的カップリング】 **1** の不斉全合成を行うにあたり、**20** の 4a 位に生じる 4 級炭素の立体化学を制御する必要がある。そこで、**20** とアリール基とのカップリングの際、**20** の 1 位の側鎖を避けて  $\alpha$  側より反応が起これば、望みの立体配置を有する 4 級炭素が構築できるのではないかと考えた。そこで、ラセミ体 **21** とアニリン **23** を用いたカップリング反応とその生成物の立体配置の決定を行った (Scheme 4)。 **21** に *N*-ヨードスクシンイミドを作用させることによりヨードインドレニン **22** とし、さらに前述の反応条件下アニリン **23** とのカップリングを行い、インドレニン **24** を 2:1 ~ 3:1 のジアステレオマー混合物として得た。次に **24** のイミン部位の還元を行ったところ、1 位側鎖の影響を受け  $\alpha$  側より還元反応が進行し、インドリン **25** を収率よく得ることができた。続いてエステルの加水分解を経てラクタム環の構築を行い、得られた混合物から主生成物のみを単離精製し、ラクタム **26** をえることができた。しかし、4 級炭素の立体化学についてこの時点での決定は困難であった。そこでメシル基及び Cbz 基の脱保護を行ったところ、**27** が単結晶として得られ、X 線結晶構造解析によりアリール基が  $\alpha$  側に配置した望みの立体化学を有していることがわかった。

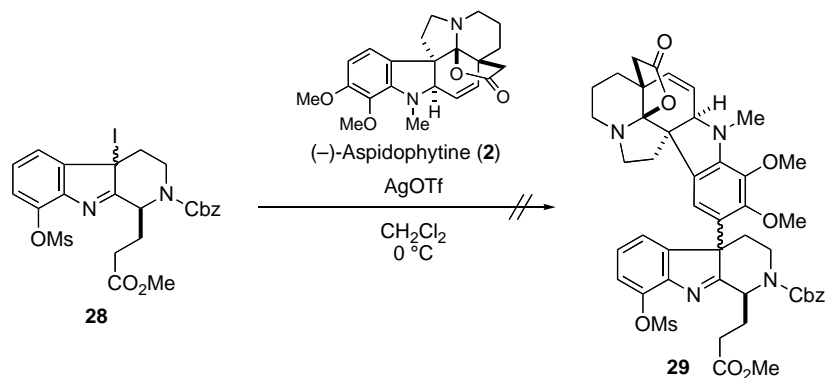
Scheme 4



**Reagents and conditions:** (a) NIS,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt; (b) **23**, AgOTf,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C, 44% (2 steps); (c)  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ , TFA,  $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 90% (d) 2 M LiOH,  $\text{MeOH-THF}$ , rt; (e) WSCD-HCl,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 42% (2 steps); (f) KOH,  $\text{MeOH}$ , reflux, 96%; (g)  $\text{H}_2$ , Pd/C,  $\text{EtOH-CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 98%

【全合成に向けて】 続いて(+)-haplophytine (1) の全合成に向け、(-)-aspidophytine (2) とのカップリングを試みた (Scheme 5)。ヨードインドレニン **28** に対しトリフルオロメタンスルホン酸銀存在下、(-)-aspidophytine (2) を作用させたところ、予想に反し目的のカップリング体 **29** を得ることはできず、種々の条件検討にも関わらず、目的物を得るには至らなかった。今後は、本合成研究で得られた結果を基に(+)-haplophytine (1) の全合成に向けた検討を行っていく予定である。

#### Scheme 5



#### 【参考文献】

- (a) Rogers, E. F.; Snyder, H. R.; Fischer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1987. (b) Rae, I. D.; Rosenberger, M.; Szabo, A. G.; Willis, C. R.; Yates, P.; Zacharias, D. E.; Jeffrey, G. A.; Douglas, B.; Kirkpatrick, J. L.; Weisbach, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3061. (c) Yates, P.; MacLachlan, F. N.; Rae, I. D.; Rosenberger, M.; Szabo, A. G.; Willis, C. R.; Cava, M. P.; Behforouz, M.; Lakshmikantham, M. V.; Zeigler, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7842.
- He, F.; Bo, Y.; Altom, J. D.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6771.
- (a) Sumi, S.; Matsumoto, K.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1891. (b) Sumi, S.; Matsumoto, K.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8571.
- Tokuyama, H.; Yamashita, T.; Reding, M. T.; Kaburagi, Y.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3791.