

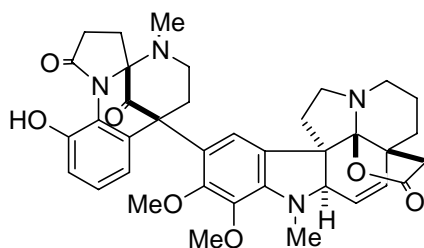
論文の内容の要旨

論文題目 (-)-Aspidophytine の全合成
氏名 鷲見 信二郎

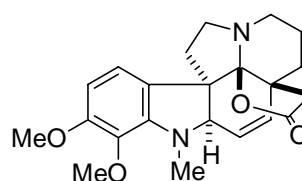
1. 緒言

中南米に産する *Haplophyton camicidum* は、「cockroach plant」と呼ばれ、その葉を乾燥したものは、古くから殺虫剤として用いられてきた。Haplophytine (1)は、1950年代に Snyder らによって、*Haplophyton camicidum* の葉から単離された二核性アルカロイドであり、その構造は、1975年に Cava、Yates らによって、X線構造解析により決定された。Aspidophytine (2)は、haplophytine の酸分解により得られた6環性のインドールアルカロイドであり、ラクトン化されたアスピドスペルマ骨格を有することが、その構造上の特徴である。これら化合物の合成は、その複雑な構造のためか、近年まで達成されなかった。Aspidophytine (2)の合成については、1999年に Corey らによる不斉全合成が報告されたのが唯一の例であり、haplophytine (1)の全合成は、未だ達成されていない。筆者は、これら化合物の複雑な構造に興味を覚え、haplophytine (1)の全合成を最終目標として aspidophytine (2)の合成研究を開始した。

尚、合成にあたっては、筆者が所属した福山研究室で開発されたラジカル的インドール合成法、及び2-ニトロベンゼンスルホニル基 (以下Ns基と略す)を用いる2級アミン合成法を活用することとした。



Haplophytine (1)



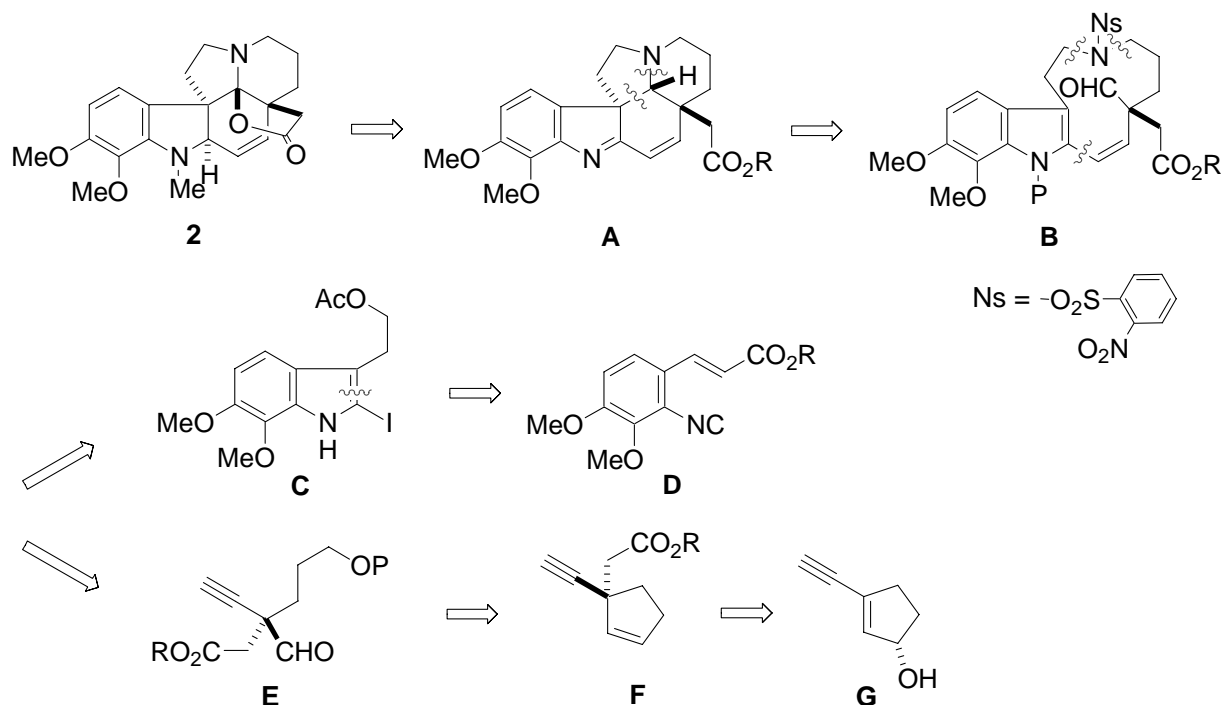
Aspidophytine (2)

2. 合成計画

Aspidophytine (2) の合成研究に着手するにあたり逆合成解析を行った。すなわち、2のラクトン環は、合成の最終段階で閉環することとし、まず5環性化合物Aを合成することとした。この5環性化合物Aは、11員環環状アミンBのアミン保護基の脱保護と同時に生成するイミニウムイオンへの分子内Mannich反応により構築することを計画した。

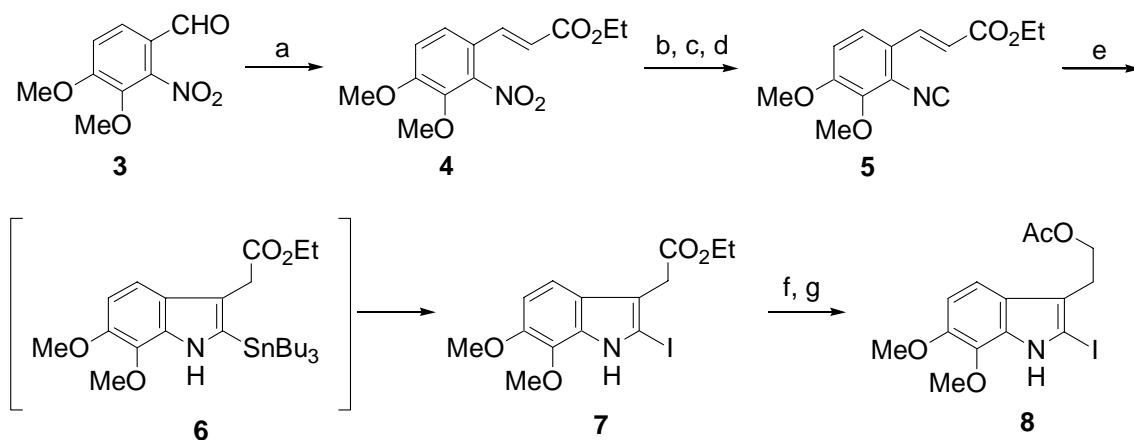
また、この11員環環状アミンBは、インドールユニットCと光学活性なアセチレンユニットEを縮合したのち、Nsアミドを用いる2級アミン合成法により調製することとした。さらに、インドー

ルユニット C については、2-アルケニルフェニルイソシアニド D を用いるラジカル的インドール合成法により合成することとした。一方、光学活性アセチレンユニット E は、光学活性なシクロペンテノール G を用いた Claisen-Johnson 転位によって得られるシクロペンテン F のオレフィン部分の酸化的開裂により合成することとした。



3. インドールユニットの合成

文献既知の方法に従いバニリンより4工程で得られる2-ニトロベラトルアルデヒド 3 を Horner-Emmons 反応により増炭し、桂皮酸エステル 4 を得た。4 のニトロ基を還元し、アニリン誘導体としたのち、アミノ基をホルミル化、続いて脱水し、環化前駆体である 2-アルケニルフェニルイソシアニド 5 とした。5 をアセトニトリル中 AIBN 存在下に、 $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ と加熱することにより、ラジカル的な環化反応が起こり 2-スタンニルインドール 6 が生成した。

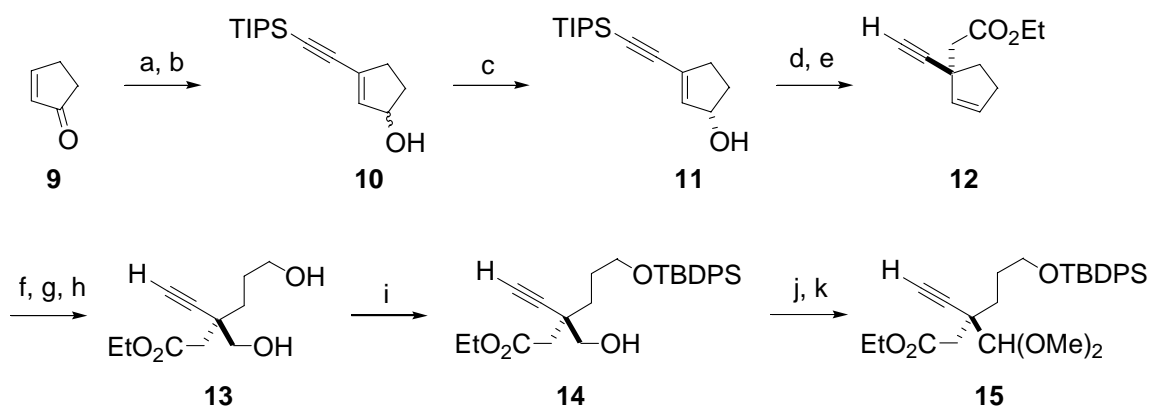


- a) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, $n\text{-Bu}_4\text{NI}$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-aq NaOH}$, 81%; b) Zn , AcOH , CH_2Cl_2 ; c) HCO_2H , Ac_2O , CH_2Cl_2 ; d) POCl_3 , Py , CH_2Cl_2 , 63% (3 steps); e) $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, AIBN, MeCN , reflux; I_2 , 85%; f) DIBAL, toluene; g) Ac_2O , Py , 85% (2 steps).

6を単離することなく、2位スタンニル基をヨウ素で置換し、2-ヨードインドール7を調製した。7のエステル部分を還元したのちアセチル基で保護し、目的とするインドールユニット8を合成した。

4. 光学活性アセチレンユニットの合成

TIPS-アセチリドをシクロペンテノン9に1,2付加して得られるアルコールを酸性条件下に転位反応に付し、ラセミ体のシクロペンテノール10とした。10を酢酸ビニル共存下に、Amano lipase PSを用いてエステル化することにより光学分割を行い、目的とする(S)-シクロペンテノール11を収率48%、光学純度99% eeで調製した。このエステル化の選択性は高く、反応時間を延長しても、収率及び光学純度の低下は見られなかった。得られた11をClaisen-Johnson転位反応に付すことにより、光学活性な4級炭素を構築し、引き続きTIPS基を除去してシクロペンテン12とした。12のオレフィン部分を酸化的に切断し、得られたアルデヒドを還元してジオール13へと導いた。続いて、13の水酸基を位置選択的にTBDPS基で保護しモノオール14とした。14の水酸基をSwern酸化によりアルデヒドとしたのち、このアルデヒドをジメチルアセタールとして保護し、目的とする光学活性アセチレンユニット15を合成した。



a) TIPS-acetylene, *n*-BuLi, CeCl₃, THF; b) 3% H₂SO₄- THF, 94% (2 steps); c) lipase PS, vinyl acetate, *t*-BuOMe, 48% (99% ee); d) MeC(OEt)₃, *t*-BuCO₂H, xylene, reflux; e) TBAF, THF; f) OsO₄, NMO, acetone-H₂O; g) NaIO₄, THF-H₂O; h) NaBH₄, EtOH, 38% (5 steps); i) TBDPSCl, DMAP, Et₃N, CH₂Cl₂, -20°C, 95%; j) (COCl)₂, DMSO, Et₃N, CH₂Cl₂; k) CSA, HC(OMe)₃, MeOH, 78% (2 steps).

5. (-)-Aspidophytine の合成

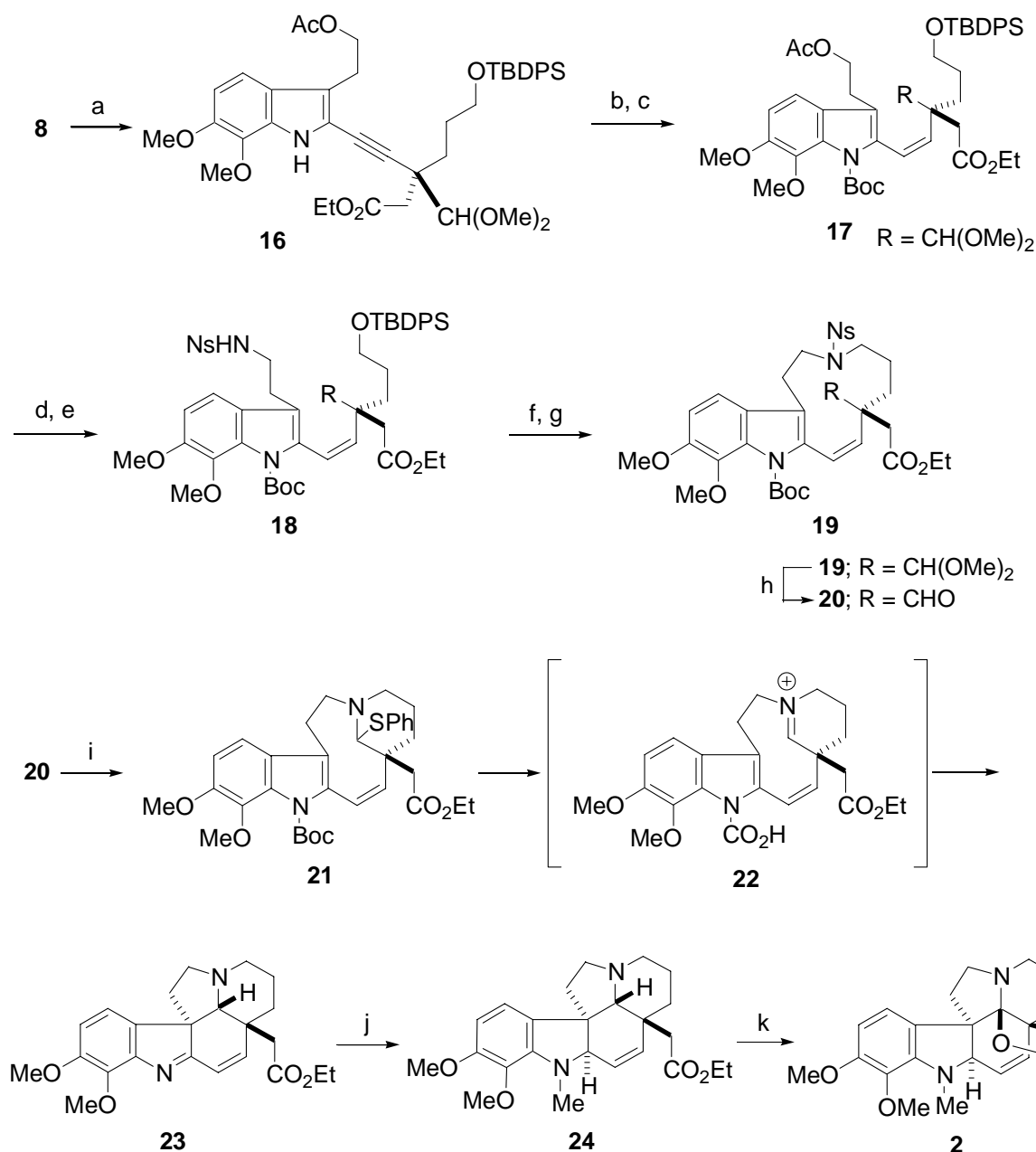
インドールユニット8と光学活性アセチレンユニット15の合成が完了したので、(-)-aspidophytine (2)の合成を開始した。まず、インドールユニット8と光学活性アセチレンユニット15を菌頭反応により結合し、2-アルキニルインドール16を調製した。

16のアミノ基をBoc化したのち、10% Pd/C存在下に接触還元を行ったところ、選択的な部分還元が進行し、目的とするシスオレフィン17のみが良好な収率で得られた。アミノ基無保護のままでは、Lindlar触媒を用いてもアルカンまで還元された事から、Boc基の立体的な効果または電子求引性が原因ではないかと考えている。

得られたシスオレフィン17のアセチル基を除去し、Nsアミドとの光延反応によりNsアミド基を導入し化合物18とした。引き続き、18のTBDPS基を除去し、再度、光延反応に付すことにより、11員環状アミン19を4工程77%の収率で合成した。続いて、アセタールを脱保護しアルデヒド20へと導いた。20のNs基を炭酸セシウム、チオフェノールの条件で除去したところ、Ns基の除去と同時にチオアミナル21が主生成物として得られた。21を単離することなくTFAで処理し、続

いてリン酸緩衝液中で攪拌することにより、Boc 基の脱保護を行った。その結果、Boc 基の除去と同時に環化が進行し、目的とする 5 環性化合物 23 が単一異性体として得られた。酸処理を行った段階で、22 に示したようなイミニウムイオンが生成し、脱炭酸と同時に分子内 Mannich 反応が起こり、23 が生成したものと推定している。

23 の共役イミン部分の立体選択的 1,2 還元とアミノ基の還元的メチル化を同時に行い、最終中間体 24 を得た。最後に、24 のエステル部分を加水分解したのち、Corey らの方法に準じて酸化的ラクトン化を行い、(-)-aspidophytine (2) を合成した。得られた化合物の物理化学的データは、旋光度を含め文献値と一致し、(-)-aspidophytine (2) の不斉全合成を終了した。



a) **15**, Pd(PPh₃)₄, CuI, Et₃N, 78%; b) Boc₂O, cat. DMAP, MeCN; c) Pd/C, H₂, EtOH, 92% (2 steps); d) K₂CO₃, MeOH; e) NsNH₂, DEAD, PPh₃, PhH, 89% (2 steps); f) TBAF, THF, g) DEAD, PPh₃, PhH, 86% (2 steps); h) TMSBr, CH₂Cl₂, -78°C, 92%; i) PhSH, Cs₂CO₃; TFA, Me₂S; pH7.8 buffer, 56%; j) HCHO, NaBH₃CN, MeOH-pH7.0 buffer, -78°C ~ rt, 67%; k) NaOH, EtOH; K₃Fe(CN)₆, NaHCO₃, *t*-BuOH-H₂O, 39%.