

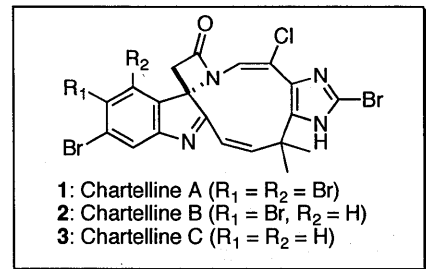
論文の内容の要旨

論文題目 Chartelline 類の合成研究

氏名 森元 俊晴

【背景・目的】

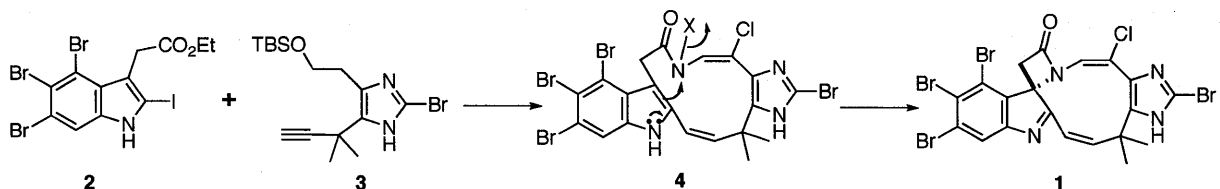
Chartelline 類(1-3)は 1985 年、Cristphersen らにより海洋コケムシ *Chartella papyracea* から単離された海洋性アルカロイドである¹⁾。本化合物は中心となる十員環骨格に加え、イミダゾール、インドレニン、スピロ β -ラクタム環といった複素環骨格を有している。さらに、高度にハロゲン化された特異な構造を有しているため、様々な生理活性が期待されているが、その詳細は未だ明らかとなっていない。Chartelline 類の合成研究は数例報告されているが、全合成の報告は Baran らによる一例のみである²⁾。演者は、この特異な構造と未知の生理活性に興味を持ち、Chartelline 類の合成研究に着手した。



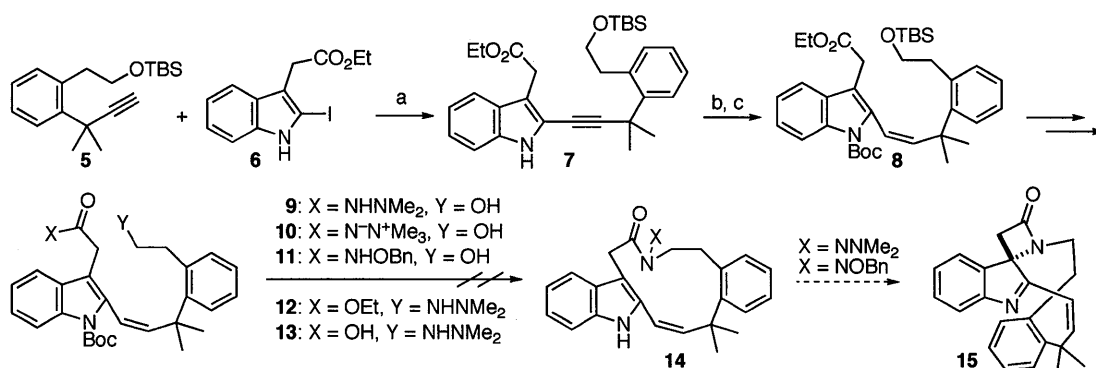
【結果・考察】

合成戦略として、アミド窒素上に脱離基を有する大環状ラクタム **4** をインドール **2** とイミダゾール **3** から合成し、インドール環との反応を利用してスピロ β -ラクタム環を合成しようと考えた(Scheme 1)。まず、イミダゾール環をベンゼン環へと置き換えたモデル化合物 **5** を用いて、十二員環ラクタムの構築の検討を行った(Scheme 2)。当研究室で開発されたイソニトリルのラジカル環化反応を用いて合成した 2-ヨードインドール **6** に β -テトラロンから 8 工程を経て合成したアルキン **5** を菌頭反応により導入し、カップリング体 **7** を合成した。インドール窒素を Boc 基で保護、接触水素化反応により、アルキン部位をシス-オレフィン **8** へと変換した。得られた **8** からエステル部位をヒドラジド **9**、ヒドラジニウム塩 **10** へと変換し、光延反応などにより、十二員環ラクタムの環化を試みたが望む環化は進行しなかった。そこで、反応性の高いヒドロキサム酸エステル **11** とした後、同様に光延反応を行ったところ、複雑な混合物を与えるのみであった。次に、TBS 基を除去、得られたアルコール部位をヒドラジン **12** へと変換後、トリメチルアルミニウムによる環化やエステルをカルボン酸 **13** へと変換し、縮合反応を行った。しかしながら、ヒドラジン **12**、**13** は非常に不安定であったため、マクロラクタム環を構築することはできなかった。

Scheme 1



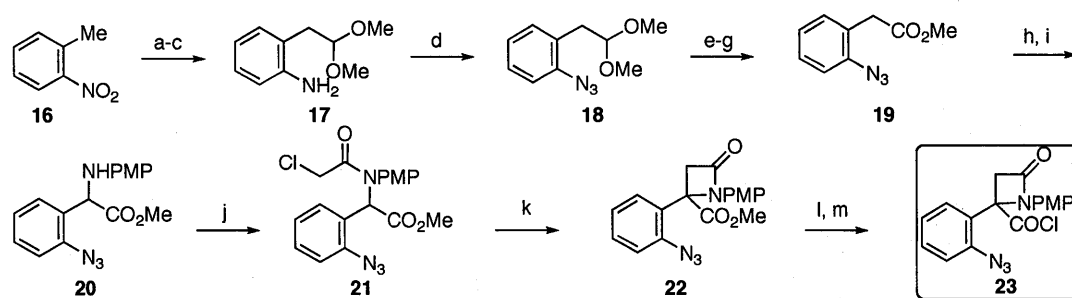
Scheme 2



Reagents and Conditions: (a) Pd-C, PPh₃, CuI, Et₃N, DME-H₂O, 80 °C, 69%; (b) Boc₂O, DMAP, MeCN, 91%; (c) Pd-C, H₂, MeOH, quant.

前述の合成ルートでは、望む反応を行うことはできなかった。そこで、合成序盤にβ-ラクタム環を構築後、アルキンユニットの導入、十員環ラクタム形成を行うことで、Chartelline 類の母骨格を構築しようと考えた。2-ニトロトルエン(16)を出発原料として Leimgruber-Batcho 法³⁾により増炭を行った後、エナミンの加メタノール分解、ニトロ基の還元を行いアニリン 17 へと変換した(Scheme 3)。続いて、アセタール存在下に亜硝酸アミルとアジ化ナトリウムで処理することで中性条件下アニリン窒素部位にアジド基を導入し、フェニルアジド 18 を得た。さらに、アセタールの除去、Kraus 酸化、カルボン酸のメチル化によりメチルエステル 19 へと変換した。ベンジル位をプロモ化、*p*-アニシジンとの反応により窒素の導入を行い、20 を合成した。さらに、クロロアセチルクロライドによりアミド 21 とした後、炭酸カリウムで処理することにより、β-ラクタム環 22 の合成に成功した。最後にメチルエステルをカルボン酸とした後、酸塩化物 23 へと変換しアルキンユニット導入の前駆体とした。

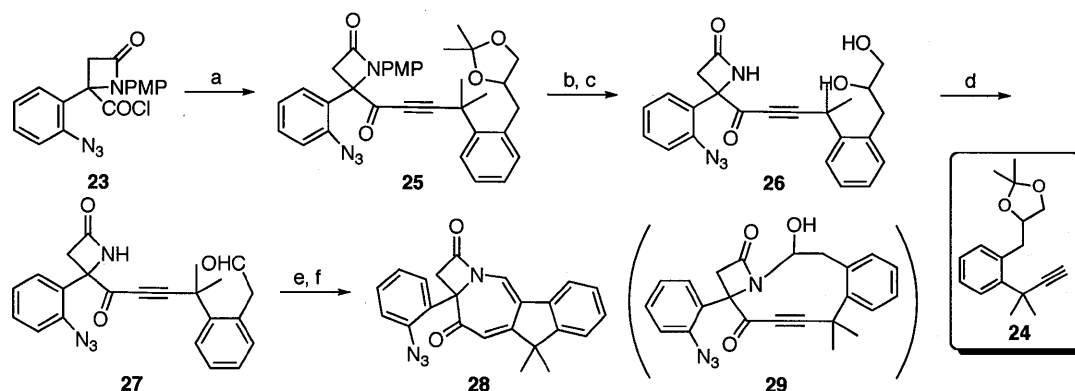
Scheme 3



Reagents and Conditions: (a) Me₂NCH(OMe)₂, DMF, reflux; (b) CSA, MeOH; (c) Pd-C, H₂, EtOH; (d) *i*-AmONO, NaN₃, *t*-BuOH-H₂O, 50 °C; (e) TsOH-H₂O, acetone-H₂O, 50 °C; (f) NaClO₂, NaH₂PO₄·2H₂O, 2-methyl-2-butene, *t*-BuOH-H₂O; (g) K₂CO₃, MeI, acetone; (h) NBS, AIBN, CCl₄, reflux; (i) *p*-anisidine, benzene, reflux; (j) chloroacetyl chloride, benzene, 50 °C, 92% (10 steps); (k) K₂CO₃, DMF, 80 °C, 54%; (l) LiI, AcOEt, reflux, 90%, (m) (COCl)₂, DMF, benzene, 0 °C.

次に、β-ラクタムユニットとアルキンとのカップリングを行った(Scheme 4)。アルキンユニットとして、酸化的開裂によって温和な条件下アルデヒドへと変換可能なジオールユニットをもつアルキンユニット 24 を合成した。酸塩化物 23 とアルキン 24 とのカップリング反応を行い不飽和ケトン 25 を合成した。*p*-メトキシフェノールおよび、アセトナイドの除去を行いジオール 26 を得た。得られたジオール 26 を酸化的に切断することで望むアルデヒド 27 へと変換し、所望の十員環ラクタムの形成を試みた。27 をトリエチルアミンで処理した後、アセチル化を行い生成物を単離した。その結果、望む十員環化合物 29 ではなく、エノールのアルキンへの Michael 反応が起こった後、β-ラクタムの窒素原子と反応した四環性化合物 28 が得られたことが明らかとなった。

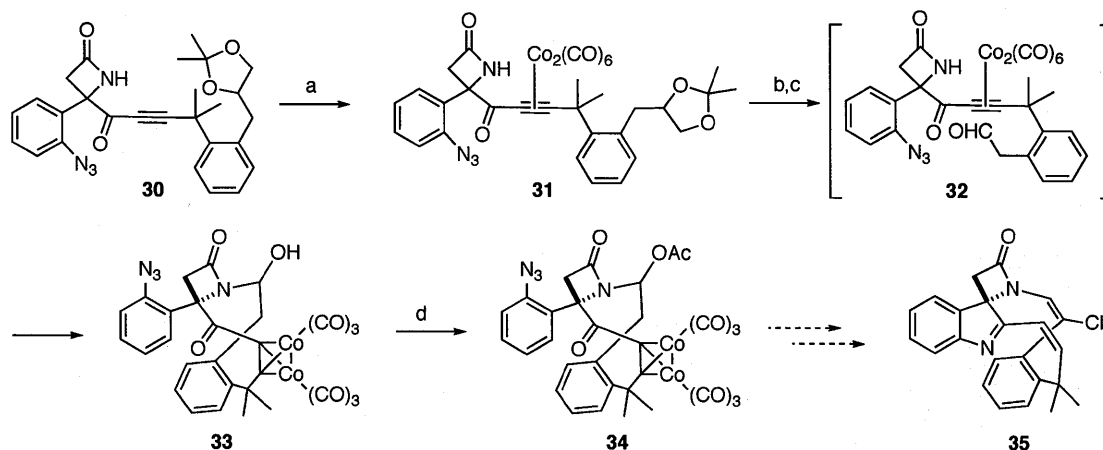
Scheme 4



Reagents and Conditions: (a) **24**, *n*-BuLi, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 55% (2 steps); (b) CAN, MeCN- H_2O , $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 60%; (c) CSA, MeOH, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 56%; (d) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, benzene, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$; (e) Et_3N , toluene; (f) Ac_2O , pyridine, CH_2Cl_2 .

Michael 反応の抑制と、直線的なアルキン部位の角度を変化させるために、不飽和ケトン **30** をコバルト錯体として保護することを考えた(Scheme 5)。近傍の立体障害のために形成反応は、長時間を必要としたが望みとするコバルト錯体 **31** を得ることができた。続いて、アセトナイドの除去、及びジオールの切断を行った。生成したアルデヒド **32** は、反応系中で β -ラクタムの窒素と反応し望みとする十員環化合物と思われる化合物 **33** が得られた。現在、水酸基をアセチル化した後、ジアステレオマーを分離し構造解析を行っているところである。

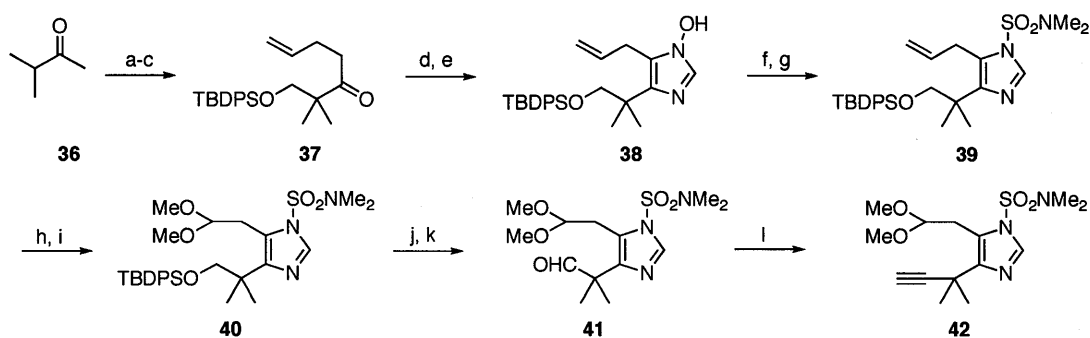
Scheme 5



Reagents and Conditions: (a) $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, CH_2Cl_2 ; (b) CSA, MeOH; (c) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, benzene, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$; (d) Ac_2O , Pyr, CH_2Cl_2 .

また、Chartelline 類合成に必要な 4,5-二置換イミダゾールユニットの合成を行った(Scheme 6)。イソプロピルメチルケトン (**36**)を出発原料とし、3 工程を経てケトン **37** へと変換した。続いて、 α -ケトオキシムへと変換後、Gallagher らの方法⁴⁾に従い酢酸中、ホルマリンと酢酸アンモニウムで処理することにより *N*-ヒドロキシイミダゾール誘導体 **38** を得た。さらに、*N*-O 結合の切断、イミダゾール窒素の保護を行った後、5 工程を経て側鎖部分に必要な官能基の導入を行い **42** とし、イミダゾールユニットの合成を達成した。

Scheme 6



Reagents and Conditions: (a) $(\text{CH}_2\text{O})_n$, TFA, reflux, 67%; (b) TBDPSCl, imidazole, DMF, 91%; (c) LHMDS; allyl iodide, THF, 0 °C, 95%; (d) *i*-AmONO, *t*-BuOK, THF, 90%; (e) NH_4OAc , formalin, AcOH, 40 °C, 55%; (f) Zn, NH_4Cl , EtOH, 50 °C, 70%; (g) NaH; $\text{Me}_2\text{NSO}_2\text{Cl}$, THF, 39%; (h) OsO_4 , NaIO_4 , acetone- H_2O ; (i) CSA, $\text{HC}(\text{OMe})_3$, MeOH, 38% (2 steps); (j) TBAF, THF, reflux; (k) TPAP, NMO, $\text{MS4}\text{\AA}$, CH_2Cl_2 , 44%; (l) $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{N}_2)\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$, K_2CO_3 , MeOH, 60%.

今後は、インドレニンの構築、コバルト錯体の除去、シス-オレフィンへの変換を行いモデル化合物を合成した後、イミダゾールユニット **37** を用いて Chartelline A(**1**)の合成を行っていく予定である。

【参考文献】

1) Chevolut, L.; Chevolut, A.-M. H.; Gajhhede, M.; Larsen, C.; Anthoni, U.; Christophersen, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4542. 2) Baran, P. S.; Shenvi, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14028. 3) Batcho, A. D.; Leimgruber, W. *Org. Synth., Coll. Vol. VII* **1990**, 34. 4) Gallagher, T. F.; Fier-Thompson, S. M.; Garigipanti, R. S.; Sorenson, M. E.; Smietana, J. M.; Lee, D.; Bender, P. E.; Lee, J. C.; Laydon, J. T.; Griswold, D. E.; Chabot-Fletcher, M. C.; Breton, J. J.; Adams, J. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 1171.