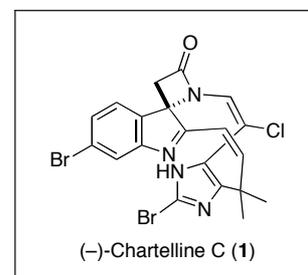


論文の内容の要旨

論文題目 (-)-Chartelline C の合成研究

氏名 岩崎 浩太郎

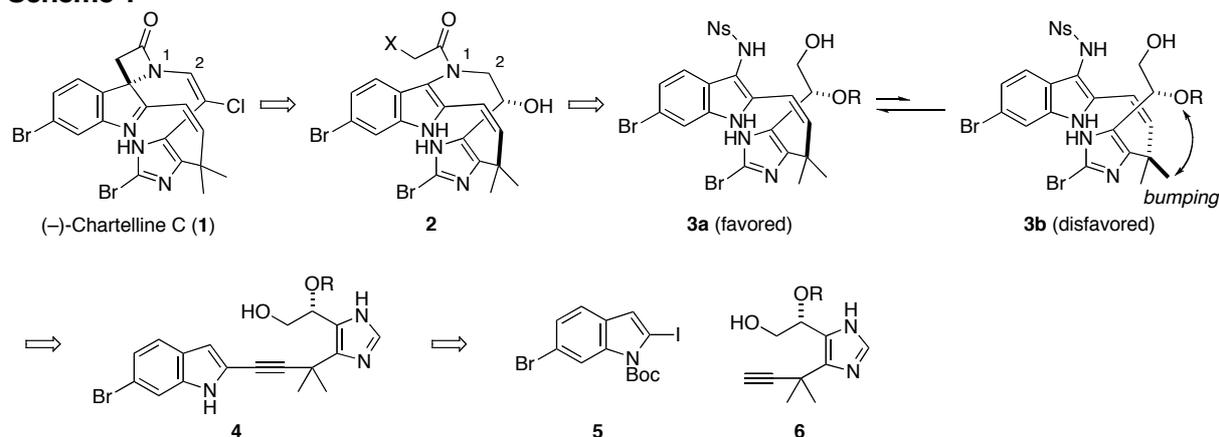
【背景・目的】 (-)-Chartelline C (**1**) は 1985 年 Christophersen らによって北海近辺のホヤ群 *Chartella papyracea* より単離された天然物である¹。本天然物は顕著な生理活性を示すという報告はなされていないが、中心となる 10 員環骨格にイミダゾール、インドレニン、スピロ β -ラクタムといった複素環を有しており、その特異な分子構造により多くの合成化学者の興味を引きつけてきた。しかしながら全合成の報告は Baran らによるラセミ体での合成の一例に留まっている²。筆者は不斉合成へと展開可能な効率的な **1** の合成法を確立すべく研究を行った。



【逆合成解析】 逆合成解析を **Scheme 1** に示す。本天然物はインドレニンとイミダゾールとが π 積層相互作用しているためその立体配座は「コ」の字型をとっていることが X 線結晶構造解析によって明らかにされている¹。我々はこの特徴に着目し、天然物の 1 位と 2 位とを逆合成的に切断し、Ns 基を利用した光延反応によって 10 員環を構築しようと考えた。環化反応の際にインドールとイミダゾールとの間に同様の相互作用があると仮定した場合、インドールが紙面手前側に位置する配座(**3a**)と、紙面奥側に位置する配座(**3b**)とが考えられる。**3b** に関してはメチル基とアルコキシ基との立体反発が大きいことから環化反応はより安定な立体配座 **3a** を経由すると予想できる。そして 10 員環に対し、凸面からのアルキル化反応によってスピロ β -ラクタムの構築を行えば立体選択的な主骨格の構築が可能であると期待した。インドール 3 位への窒素官能基の導入は、当研究室での(-)-Mersicarpine の全合成³で見いだされた条件を参考に行うものとし、その前駆体 **4** はインドール **5** とイミダゾール **6** との

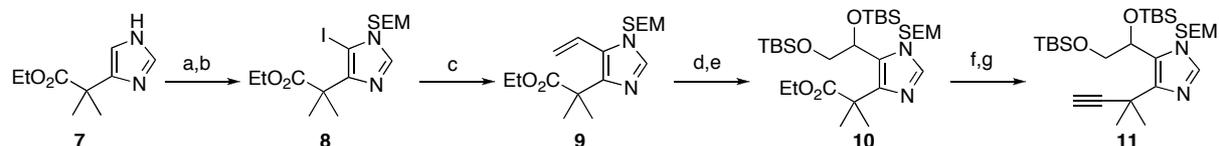
カップリング反応を経て導けるものと考え研究に着手した。

Scheme 1



【結果・考察】 ラセミ体のイミダゾールユニットを用いた検討結果を以下に記す (**Scheme 2**)。文献既知のイミダゾール **7**⁴ に対し、二当量の NIS を作用させることでイミダゾールの 2,5 位をヨウ素化した後、亜硫酸ナトリウムを作用させることで 2 位の選択的な還元を行い **8** を得た。窒素原子の保護に引き続き Stille カップリングによってイミダゾール 5 位にビニル基を導入した後、四酸化オスmiumを用いたオレフィンのジヒドロキシ化、生じた 1,2-ジオールの TBS 基による保護を経て **10** へと変換した。最後にエステルを足掛かりとして末端アルキンへと導きイミダゾールユニット **11** の合成を完了した。

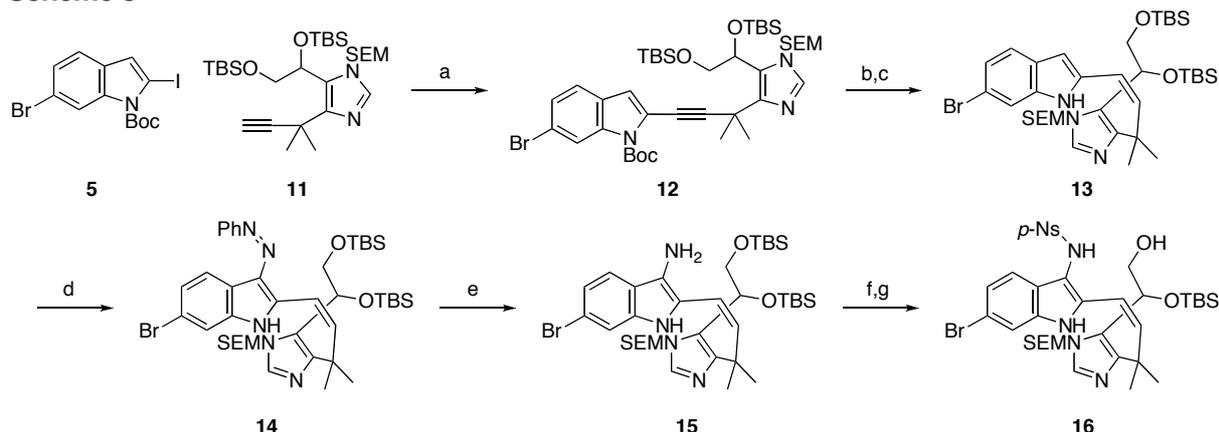
Scheme 2



Reagents and conditions: (a) NIS, DCE, rt; Na₂SO₃, EtOH-H₂O, reflux; (b) SEMCl, *i*-Pr₂NEt, TBAI, DCE-THF, 80°C, 94% (2 steps); (c) H₂C=CHSn*n*-Bu₃, Pd(PPh₃)₄, *o*-xylene, reflux, 96%; (d) OsO₄, NMO, acetone-H₂O, rt, 93%; (e) TBSOTf, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C, 91%; (f) DIBAL, CH₂Cl₂, -78 °C; (g) Bestmann's reagent, K₂CO₃, MeOH, rt, 87% (2 steps).

合成したイミダゾール **11** と別途調製したインドール **5**⁵ との菌頭カップリングはインドール 2 位選択的に進行し、高収率にて **12** を与えた。得られたカップリング成績体 **12** を Boc 基の除去と内部アルキンの部分還元を経て **13** へと変換した (**Scheme 3**)。インドール 3 位への窒素官能基の導入はジアゾカップリングを用いる方法が有効であり、アゾ基の還元、アミノ基のノシル化を経てノシルアミドを得た。最後に酸性条件下第一級水酸基選択的な脱保護を行い光延反応前駆体 **16** へと導いた。なお、アゾ化合物 **14** 及びアミノインドール **15** は不安定ではあるものの中性シリカゲルによる精製が可能であり、導入したアミノ基をノシルアミドとすれば室温で長期保存可能であることが分かった。

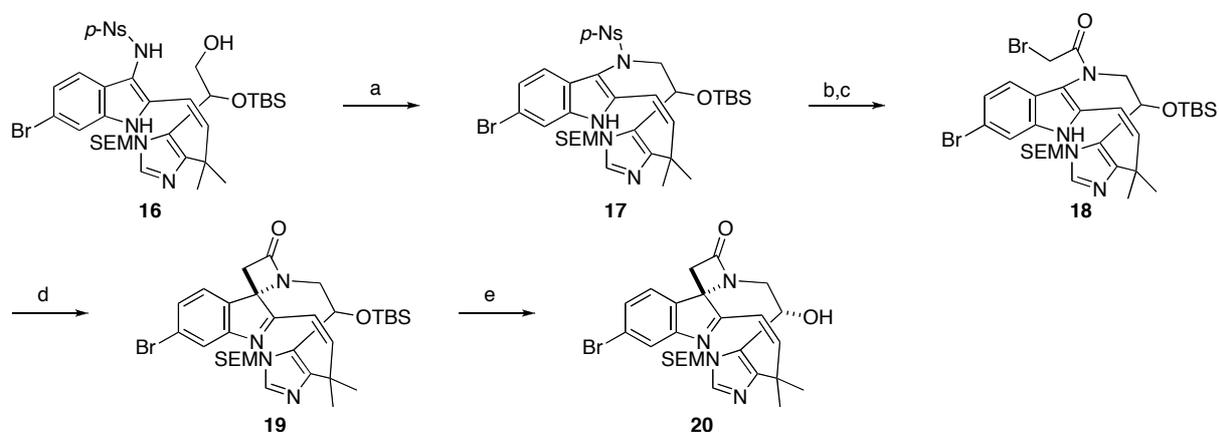
Scheme 3



Reagents and conditions: (a) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$, Ph_3P , CuI , $n\text{-BuNH}_2$, toluene, reflux, 87%; (b) NaH , THF-MeOH, 0 °C, 79%; (c) Zn , conc. HCl , MeOH, reflux, 72%; (d) PhNBNF_4 , NaH , THF-DMF, 0 °C; (e) Zn , NH_4Cl , EtOH, rt, 62% (2 steps); (f) $p\text{-NsCl}$, pyridine, CH_2Cl_2 , 0 °C, 81%; (g) CSA, MeOH, 50 °C, 89%.

続いて Ns 基を用いた 10 員環への変換を経て主骨格の構築を行った (**Scheme 4**)。検討の結果、環化前駆体 **16** を角田らによって開発された光延反応の条件⁶に付すことで良好な収率にて 10 員環化合物 **17** を得ることに成功した。得られた環化体 **17** は Ns 基を除去した後、ブロモ酢酸と縮合することで **18** へと導いた。このものを塩基性条件下加熱すると速やかに β -ラクタム **19** へと変換することができた。そして TBAF を用いて TBS 基を除去しアルコール **20** を得た。なお、 β -ラクタム **19** は単一の異性体として得られており、アルコール **20** に対する NMR 及び計算化学を用いた解析結果からその立体化学は下記のもの最も妥当であると考えている。

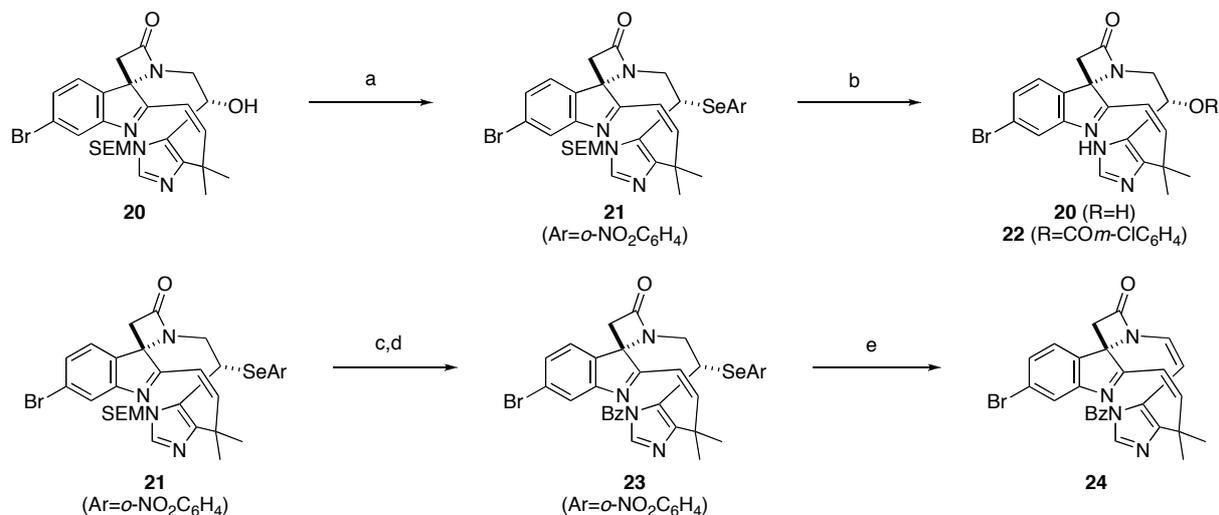
Scheme 4



Reagents and conditions: (a) TMAD, $n\text{-Bu}_3\text{P}$, toluene, reflux, 75%; (b) $\text{HSCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, DBU, MeCN, rt; (c) $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, EDCI, rt, 95% (2 steps); (d) Cs_2CO_3 , MeCN-THF, 50 °C; (e) TBAF, THF, rt, 74% (2 steps).

次に二級水酸基を足掛かりとし、脱水反応に続く求電子的な塩素化反応により β -クロロエナミドを得るべくエナミドへの変換を検討した (**Scheme 5**)。常法に従いアリルセレニル基を導入した後、セレニド **21** を酸化条件に付したが予想に反し元のアルコール **20** と、メタクロロ安息香酸置換体 **22** の混合物が得られるのみだった。その理由としてイミダゾールからの電子供与がエナミドへの変換を妨げているものと考え、イミダゾールの窒素原子の保護基を SEM 基から電子吸引性の Bz 基へと交換することとした。その結果、**23** に対するセレノキシド脱離反応は円滑に進行し、所望のエナミド体 **24** を高収率にて得ることに成功した。

Scheme 5



Reagents and conditions: (a) *o*-NO₂C₆H₄CN, *n*-Bu₃P, THF, rt, 82%; (b) *m*CPBA, CH₂Cl₂, rt; (c) TfOH, CH₂Cl₂, -78 to 0 °C; (d) BzCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, rt, 52% (2 steps); *m*CPBA, CH₂Cl₂, rt, 80%.

【参考文献】

- 1) (a) Chevolut, L.; Chevolut, A.-M.; Gajhhede, M.; Larsen, C.; Anthoni, U.; Christophersen, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4542. (b) Anthoni, U.; Chevolut, L.; Larsen, C.; Nielsen, P. H.; Christophersen, C. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4709.
- 2) Baran, P. S.; Shenvi, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14028.
- 3) Nakajima, R.; Ogino, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1236.
- 4) Korakas, P.; Chaffee, S.; Shotwell, J. B.; Duque, P.; Wood, J. L. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 12054.
- 5) Farahat, A. A.; Paliakov, E.; Kumar, A.; Barghash, A.-E. M.; Goda, F. E.; Eisa, H. M.; Wenzler, T.; Brun, R.; Liu, Y.; Wilson, W. D.; Boykin, D. W. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 2156.
- 6) Tsunoda, T.; Ohtsuka, J.; Yamamiya, Y.; Itô, S. *Chem. Lett.* **1994**, 539.