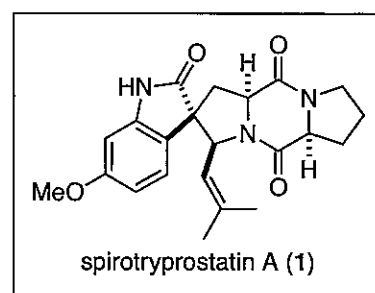


## 論文内容の要旨

論文題目      スピロトリプロスタチン A の全合成

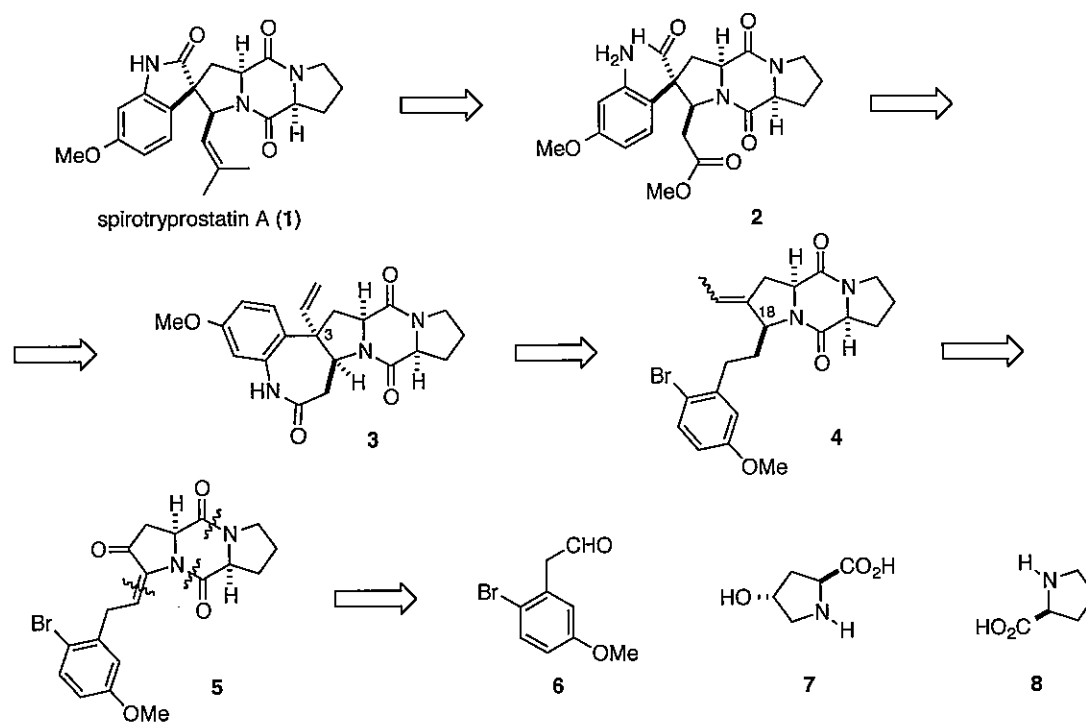
氏   名      北原 克志

【背景・目的】 スピロトリプロスタチン A (1) は 1996 年に *Aspergillus fumigatus* BM939 の発酵培養株から単離、構造決定されたアルカロイドであり、その生理活性として *tsFT210* 細胞の細胞周期を G2/M 期において阻害する作用が報告されている<sup>1</sup>。また、1 はインドリノンとピロリジン環がスピロ構造を介して連結した特異な構造的特徴を有している。トリプトファンとプロリンに由来するジケトピペラジン環を持つ天然物は多く存在するが、このようなスピロ構造を有する化合物は非常に稀であり、合成化学的にも非常に興味深い。このような背景から本化合物の合成研究が世界中で広く行われており、現在までに 3 例の全合成が報告されている<sup>2</sup>。しかしながら、いずれの筆者もまた、独自の合成戦略による本化合物の高収率かつ高立体選択的な合成を目指して研究に着手した。



【逆合成解析】 逆合成解析を **Scheme 1** に示す。天然物の有するインドリノン、イソプロピリデン部位は合成の終盤にそれぞれ構築することとし、その前駆体としてアニリン **2** を設定した。さらに **2** のアニリン窒素原子とエステルカルボニル部位を逆合成的に結合することで7員環ラクタム **3** へと導き、本合成の鍵中間体として設定した。ここで、合成上最も困難が予想される **3** の不斉四級炭素はアリールプロミド **4** に対する分子内 Heck 反応により構築することを計画した。これにより、あらかじめ構築した 18 位の不斉中心をもとに 3 位不斉四級炭素を立体選択的に構築することが可能だと考えられる。**4** は対応する  $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン **5** の二重結合部位を還元することにより導くこととし、さらに **5** は波線で示した部位で逆合成的に切断することで、アルデヒド **6** および 2 つのアミノ酸 **7**、**8** から合成できると考えた。

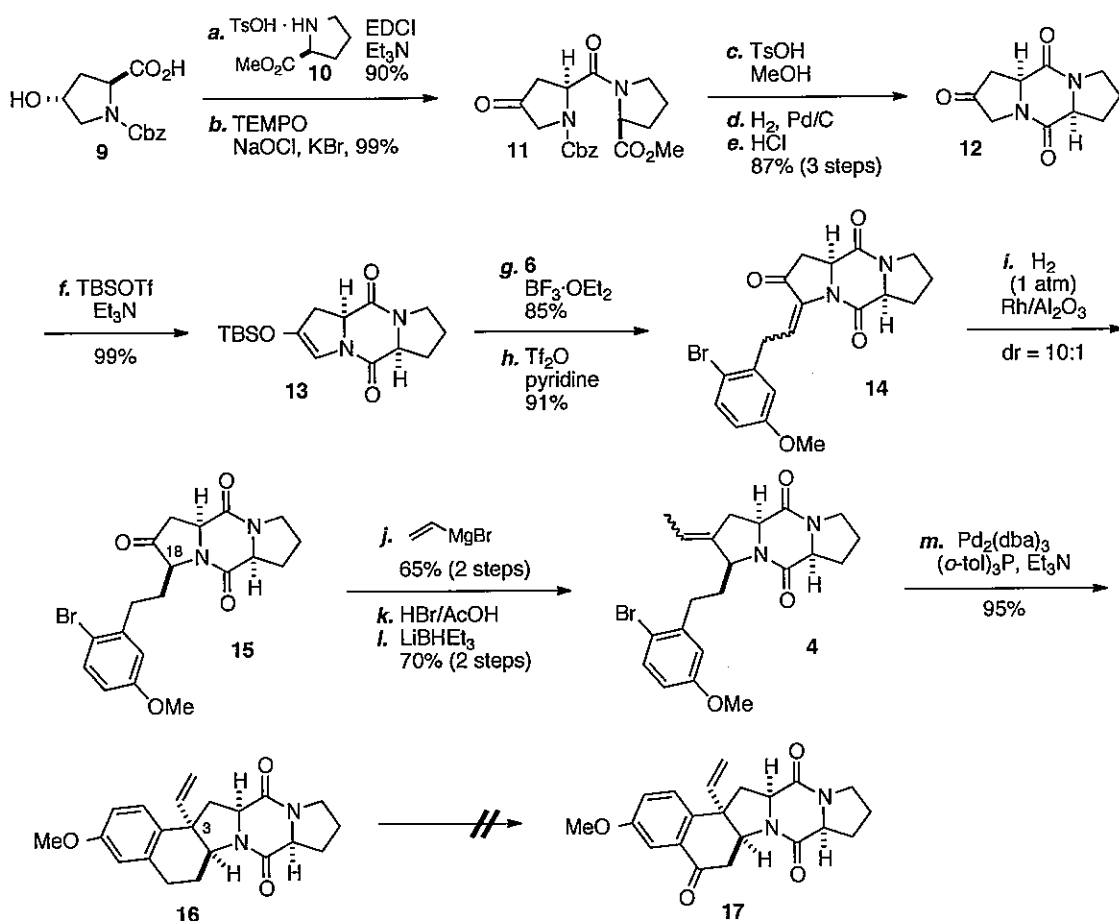
**Scheme 1**



【結果・考察】 *N*-Cbz-L-ヒドロキシプロリン (**9**) と L-プロリンメチルエステルトシル酸塩 (**10**) との縮合反応と第二級水酸基の酸化を行うことでジペプチド **11** とした (**Scheme 2**)。続いてカルボニル基をケタールとして一時的に保護し、Cbz 基の除去、ケトンの再生を順次行うことでジケトピペラジン骨格を有するケトン **12** を合成した。次に、得られた基質に対する炭素鎖の伸長を試みた。**12** から位置選択的に調製したシリルエノールエーテル **13** と別途調製したアルデヒド **6** との向山アルドール反応、生じた第二級水酸基の脱水反応を行うことで  $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン **14** へと導いた。得られた **14** に対してロジウム触媒を用いた接触還元を試みたところ、二重結合の還元反応は高い立体選択性で進行し、望みの立体化学を有するケトン **15** を主生成物として与えた ( $dr=10:1$ )。続いて得られた **15** から Heck 反応前駆体である三置換オレフィン **4** への変換を試みた。Wittig 反応に代表される 1 段階でのオレフィン化を種々検討したが、18 位不斉点の異性化のみが観測され **4** を得ることはできなかつ

た。検討の結果、**15** はアリル位プロモ化体を經由する3段階の変換により目的の**4**へ導くことができ、これにより分子内 Heck 反応前駆体の合成に成功した。得られた**4**に対する分子内 Heck 反応は円滑に進行し、望みの五環性化合物**16**を高収率かつ単一の異性体として与えた。以上で3位不斉四級炭素を有する基質を合成することに成功した。ここで、得られた**16**から鍵中間体である7員環ラクタム**3**へと導くには**16**に対してベンジル位酸化と芳香環上への窒素原子の導入を行う必要がある。そこで**16**のベンジル位酸化を種々検討したが目的のケトン**17**を得ることはできなかった。

**Scheme 2**

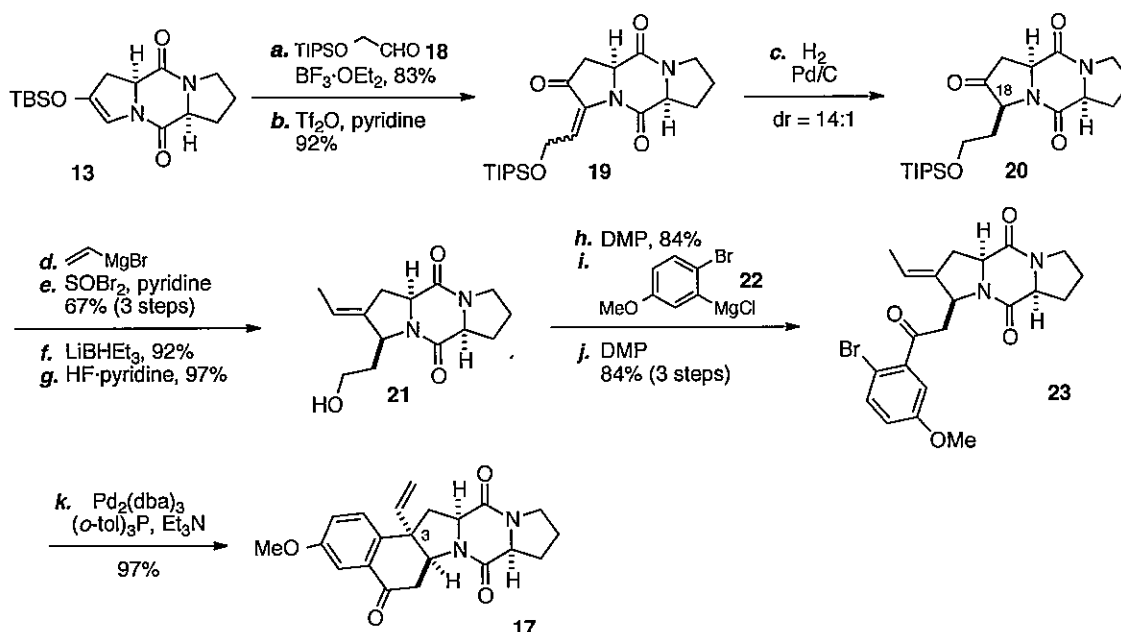


**Reagents and conditions:** (a) L-Pro-OMe-TsOH (**10**), EDCI-HCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 90%; (b) TEMPO, NaOCl aq., KBr, sat. NaHCO<sub>3</sub> aq., CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 91%; (c) TsOH·H<sub>2</sub>O, CH(OMe)<sub>3</sub>, MeOH, 40 °C; (d) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH, rt; (e) 4 M HCl/1,4-dioxane, acetone, rt, 87% (3 steps); (f) TBSOTf, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 99%; (g) **6**, BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -40 °C, 85%; (h) Tf<sub>2</sub>O, pyridine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 91%; (i) H<sub>2</sub>, Rh/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, EtOAc, rt; (j) CH<sub>2</sub>=CHMgBr, THF, -78 °C, 65% (2 steps); (k) HBr/AcOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt; (l) LiBHET<sub>3</sub>, THF, -78 °C, 70% (2 steps); (m) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, (o-tol)<sub>3</sub>P, Et<sub>3</sub>N, 1,4-dioxane, reflux, 95%

先の結果から合成途中でのベンジル位酸化は困難であることが示唆されたため、あらかじめ酸素官能基を側鎖に有する基質を改めて合成することとした (**Scheme 3**)。先に合成したシリルエノールエーテル**13**と  $\alpha$ -シロキシアセトアルデヒド**18**との向山アルドール反応と続く脱水反応により側鎖に酸素官能基を有する  $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン**19**を合成した。**19**に対する接触還元は**14**の還元と同様円滑に進行し、高い立体選択性で望みのケトン**20**を与

えた (dr = 14:1)。続くケトンから三置換オレフィンへの変換では、三級アリルアルコールの転位反応を臭化チオニルを用いて行うことによりアリルブロミドを単一の幾何異性体として得ることに成功し、さらにアリル位臭素原子とシリル基の除去を経てアルコール **21** へと変換した。**21** を酸化しアルデヒドとしたのち、アリール金属種 **22**<sup>3</sup> の付加反応と生じた水酸基の酸化を行うことで分子内 Heck 反応前駆体 **23** へと導いた。鍵となる **23** からの分子内 Heck 反応は円滑に進行し、望みの五環性化合物 **17** を完全な選択性で与えた。これにより 3 位不斉四級炭素を構築するとともに、ベンジル位に適切な酸化段階を有する基質の合成に成功した。

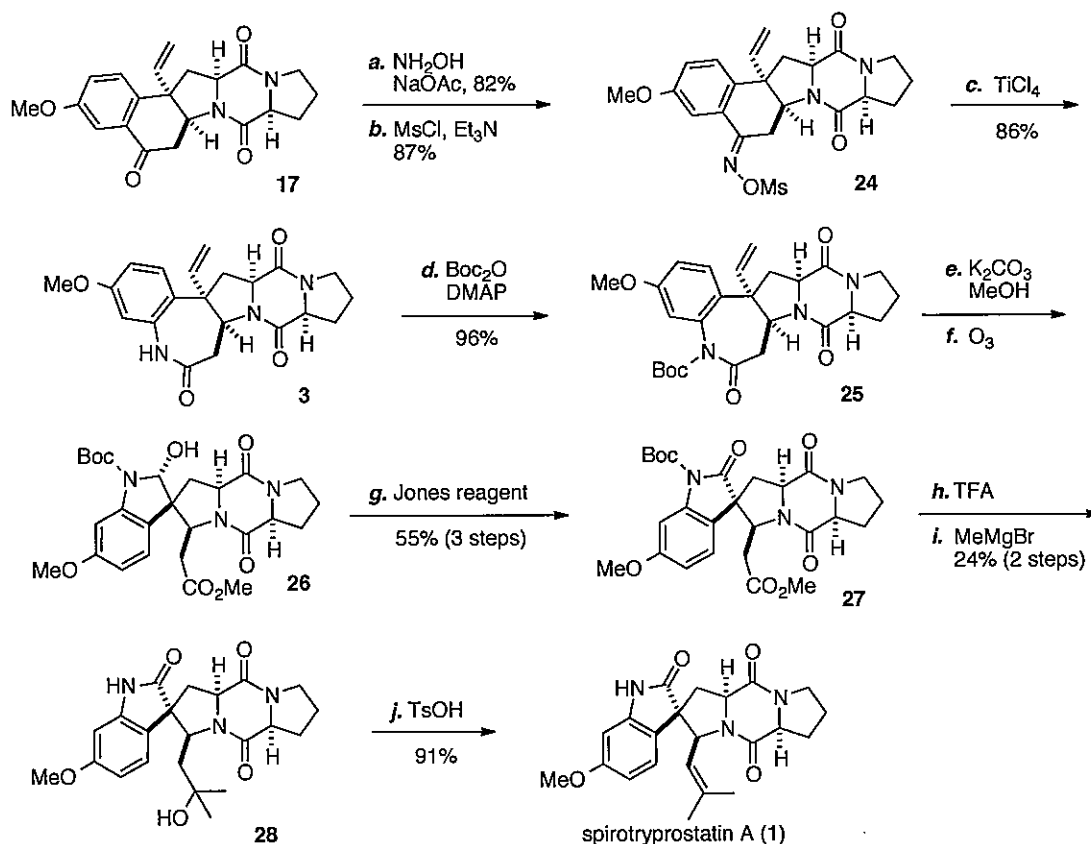
**Scheme 3**



**Reagents and conditions:** (a) 2-((triisopropylsilyloxy)acetaldehyde (**18**),  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-40^\circ\text{C}$ , 83%; (b)  $\text{Tf}_2\text{O}$ , pyridine,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 92%; (c)  $\text{H}_2$ , Pd/C, EtOAc, rt; (d)  $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$ , THF,  $-78^\circ\text{C}$ ; (e)  $\text{SOBr}_2$ , pyridine,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-20^\circ\text{C}$ , 67% (3 steps); (f)  $\text{LiBHET}_3$ , THF,  $-20^\circ\text{C}$ , 92%; (g) HF-pyridine, THF, rt, 97%; (h) Dess-Martin periodinane,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 84%; (i) 2-bromo-5-methoxyiodobenzene, *i*-PrMgCl-LiCl, THF,  $-78^\circ\text{C}$ ; (j) Dess-Martin periodinane,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , reflux, 84% (2 steps); (k)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , (*o*-tol)<sub>3</sub>P,  $\text{Et}_3\text{N}$ , toluene, reflux, 97%

**17** に対する窒素原子の導入には Beckmann 転位を用いることを計画し、2段階の変換によりオキシムメシラート **24** を調製した (**Scheme 4**)。種々条件を検討したところ、Beckmann 転位は四塩化チタンを用いた場合に進行することを見出し、望みの 7 員環ラクタム **3** を得ることに成功した。アミド窒素原子への Boc 基の導入と 7 員環ラクタムに加メタノール分解ののち、二重結合のオゾン分解によりヘミアミナル **26** へと導き、続く酸化によりスピロインドリノン部位を構築した。続いて **27** の Boc 基の除去とエステル部位へのメチル基の付加反応により三級アルコール **28** としたのち、最後に酸性条件下での脱水反応を行うことで天然物スピロトリプロスタチン A (**1**) の全合成を達成した。

**Scheme 4**



**Reagents and conditions:** (a)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{NaOAc}$ ,  $\text{EtOH}$ ,  $50\text{ }^\circ\text{C}$ , 82%; (b)  $\text{MsCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 87%; (c)  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 86%; (d)  $\text{Boc}_2\text{O}$ ,  $\text{DMAP}$ ,  $\text{MeCN}$ , rt, 96%; (e)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeOH}$ , reflux; (f)  $\text{O}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ;  $\text{Me}_2\text{S}$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  to rt; (g) Jones reagent, acetone,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 55% (3 steps); (h) TFA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ ; (i)  $\text{MeMgBr}$ ,  $\text{THF}$ , rt, 24% (2 steps); (j)  $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , toluene, reflux, 91%

**【参考文献】** 1) (a) Cui, C.-B.; Kakeya, H.; Osada, H. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 832. (b) Cui, C.-B.; Kakeya, H.; Osada, H. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12651. 2) (a) Edmondson, S. D.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *122*, 5666. (b) Onishi, T.; Sebahar, P. R.; Williams, R. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3135. (c) Miyake, F. Y.; Yakushijin, K.; Horne, D. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4249. 3) Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333