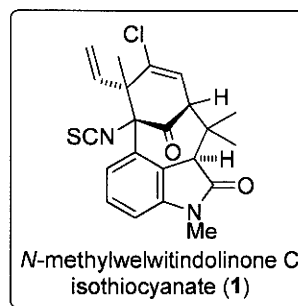


## 論文の内容の要旨

論文題目 *N*-Methylwelwitindolinone C isothiocyanate の合成研究

氏 名 千代田 幸治

【序論】 *N*-methylwelwitindolinone C isothiocyanate (**1**)は、1994年に Moore らによって藍藻 *Hapalosiphon welwitschii* 及び *Westiella intricata* から単離、構造決定されたインドリノンアルカロイドである<sup>1</sup>。本化合物は、P-糖タンパクに起因する多剤耐性を無効化し、また微小管の重合阻害作用を有しており、ビンブラスチンなどの抗癌剤に対して耐性を獲得した癌細胞に対しても有効であるなど、その生物活性は非常に興味深い<sup>2</sup>。また本化合物は、連続する4置換炭素と4級炭素を含むビシクロ[4.3.1]デセノン骨格を主骨格とし、イソチオシアナート及び



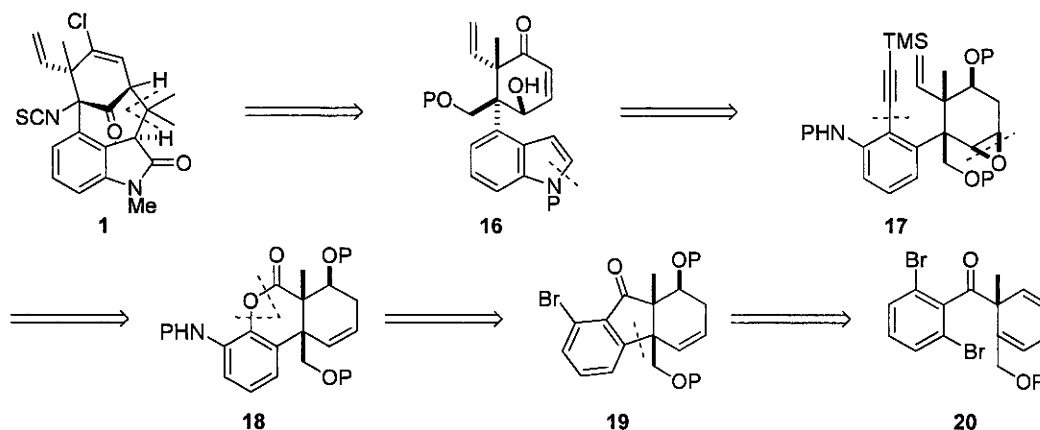
ビニルクロリド、インドリノンといった特異な官能基を有する、合成化学的にも非常に興味深い化合物である。このような特徴をもっているために、これまでに数多くの合成研究が行われており、最近になって2例の全合成と1例の形式全合成が報告された<sup>3-5</sup>。筆者もまた、**1**の強力な生物活性と特異な構造に興味を抱き、連続する4置換炭素と4級炭素を独自の手法により構築することを目指し、**1**の合成研究に着手した。

【逆合成解析】 逆合成解析を **Scheme 12** に示した。インドリノン及びイソチオシアナート、ビニルクロリドは合成の終盤にそれぞれインドール、エステル、ケトンから導くものとし、インドール3位とケトン $\alpha$ 位とを1炭素を介して結合させることとすると、インドール**2**へと逆合成できる。また、ビニルエポキシドを $\pi$ アリルパラジウム前駆体とする分子内辻-Trost反応によって、**2**のC11位とC12位を結合させ、連続する4級炭素を一挙に構築することを考えた。さらに、インドール酢酸エステル**4**と、Weinrebアミド**5**との縮合反応によって $\beta$ -ケトエステル部位は構築でき、Weinrebアミド**5**のビニルエポキシド部位は、Sharpless不斉エポキシ化により、容易に光学活性体として調製可能である。



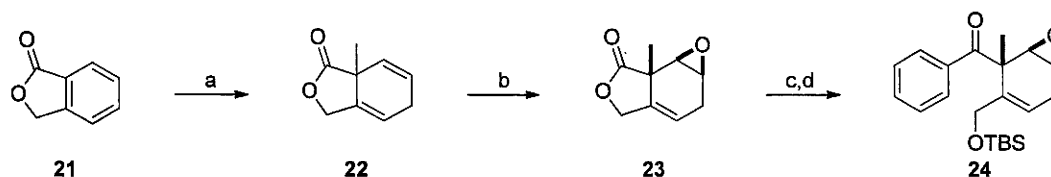
そこで、新たな逆合成解析を設定した(**Scheme 4**)。先の逆合成同様、インドリノン、イソチオシアナート、ビニルクロリドは合成終盤で構築するものとし、**16**のエノン部位へイソプロペニル基を1,4-付加反応によって導入した後、酸性条件下でインドール3位からの求核付加反応によってビシクロ[4.3.1]デカノン骨格を構築することとした。**16**のインドール部位は、2-アルキニルアニリンに対し、金触媒を作用させることで構築することとし、アニリン**17**のアルキン部位は、フェノールをトリフラートへと変換した後に菌頭カップリング反応によって導入することを考え、ラクトン**18**へと逆合成した。また、ラクトン**18**はBaeyer-Villiger酸化によってケトン**19**から誘導でき、**19**のベンジル位4級炭素は、分子内Heck反応によってジアステレオ選択的に構築可能であると考えた。

**Scheme 4**



実際に行った検討を **Scheme 5** に示す。まずはラセミ体での全合成を目指し、フタリド(**21**)のBirch還元と続くメチル化により4級炭素を構築した。**22**に対し、*m*CPBAを作用させることで、コンベックス面からエポキシ化が進行し、**23**を単一の異性体として与えた。フェニルリチウムによるラクトンの開環は円滑に進行し、生じた水酸基をTBS基によって保護することで**24**へと導いた。分子内Heck反応によりベンジル位4級炭素の構築を目指し、芳香環オルト位にプロモ基を導入した基質の合成を試みたが、ついに合成することができなかった。

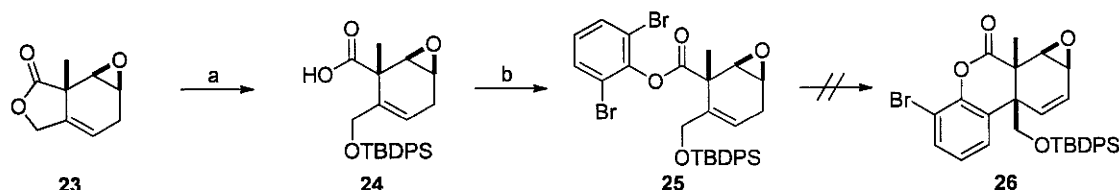
**Scheme 5**



**Reagents and conditions:** (a) Li, *t*-BuOH, THF-liq. NH<sub>3</sub>, -78 °C; MeI, -78 °C to rt; aq. HCl, reflux, 64%; (b) *m*CPBA, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 59%; (c) PhLi, THF, -78 °C, 64%; (d) TBSCl, imidazole, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 64%.

そこで、6員環を形成する形でHeck反応を行うことを考え、検討を行った(**Scheme 6**)。ラクトン部位の加水分解と続く水酸基の保護によりカルボン酸**24**へと導き、2,6-ジブロモフェノールとの縮合により、Heck反応前駆体**25**を合成した。**25**に対し、分子内Heck反応の検討を行ったが、種々の反応条件において反応が進行しないか、基質が損壊するのみであり、目的の連続する4級炭素の構築を行うことが出来なかった。これまでの検討から、分子内Heck反応によって連続する4級炭素の構築を行うことは困難であると考え、**26**のような連続する4級炭素を有する3環性ラクトンを合成するための新たな合成戦略を練ることとした。

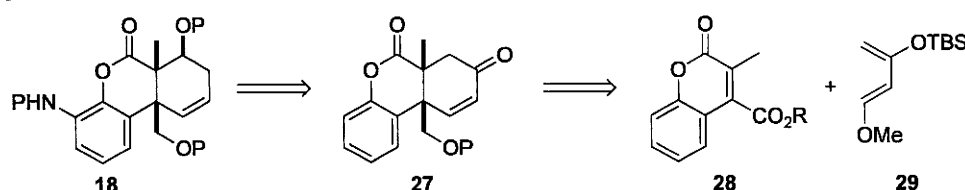
## Scheme 6



**Reagents and conditions:** (a) LiOH·H<sub>2</sub>O, THF-H<sub>2</sub>O; evap.; TBDPSCl, imidazole, DMF, rt, 51%; (b) 2,6-dibromophenol, DCC, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 38%

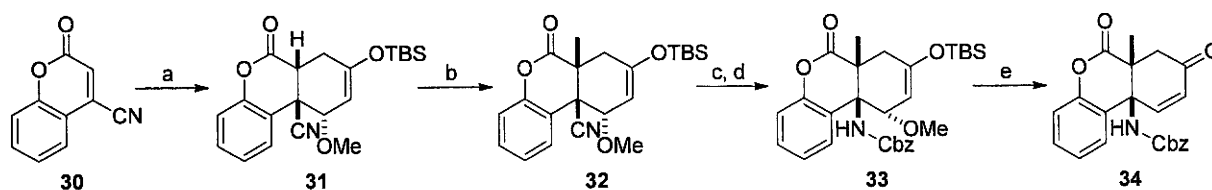
後にビニルクロリド部位を構築するための足掛かりとして、**18**には水酸基を導入していたが、隣の炭素原子にカルボニル基を有するものでもビニルクロリド部位の構築を行うことができるため、ラクトン**27**を合成することを考えた(**Scheme 7**)。すると、4位に電子吸引性基を有するクマリン**28**と、Danishefsky-Kitahara ジエン**29**との Diels-Alder 反応によって、一挙に連続する4級炭素の構築を行うことができると考えた。

## Scheme 7



Jung らの報告<sup>7</sup>を基に、4-シアノクマリン(**30**)と Danishefsky-Kitahara ジエン**29**との Diels-Alder 反応を行ったところ、反応は円滑に進行し、定量的に Diels-Alder 反応成積体**31**を与え、再結晶によりエンド体のみをほぼ単一の生成物として得ることができた(**Scheme 8**)。続いて、ヨードメタンと HMPA 存在下で LHMDS を作用させることでラクトンα位のメチル化は円滑に進行し、連続する4級炭素を構築した。**32**に対し、ニトリルの水和と続く Hofmann 転位を行うことで、4 置換炭素上に窒素原子を導入することに成功した。最後に、低温下で TMSOTf を作用させることでメトキシ基の脱離が進行し、エノン**34**へと導いた。

## Scheme 8



**Reagents and conditions:** (a) **29**, toluene, reflux, 56%; (b) MeI, HMPA, THF, -40 °C; LHMDS, 96%; (c) acetaldoxime, RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, toluene, reflux, 74%; (d) DAIB, BnOH, toluene, 60 °C, 80%; (e) TMSOTf, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 to 0 °C, 91%.

【参考文献】(1) Stratmann, K.; Moore, R. E.; Bonjouklian, R.; Deeter, J. B.; Patterson, G. M. L.; Shaffer, S.; Smith, C. D.; Smitka, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9935. (2) (a) Smith, C. D.; Zilfou, J. T.; Stratmann, K.; Patterson, G. M. L.; Moore, R. E. *Mol. Pharmacol.* **1995**, *47*, 241. (b) Zhang, X.; Smith, C. D. *Mol. Pharmacol.* **1996**, *49*, 288. (3) Hutters, A. D.; Quasdorf, K. W.; Styduhar, E. D.; Garg, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15797. (4) Allan, K. M.; Kobayashi, K.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1392. (5) Fu, T.; McElroy, W. T.; Shamszad, M.; Martin, S. F. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3834. (6) Corey, E. J.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 226. (7) Jung, M. E.; Allen, D. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 757.