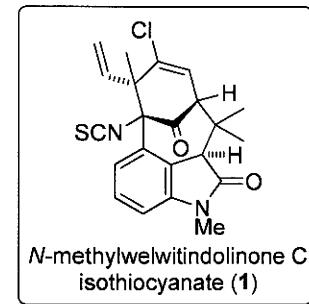


論文の内容の要旨

論文題目 *NMethylwelwitindolinone C isothiocyanate* の合成研究

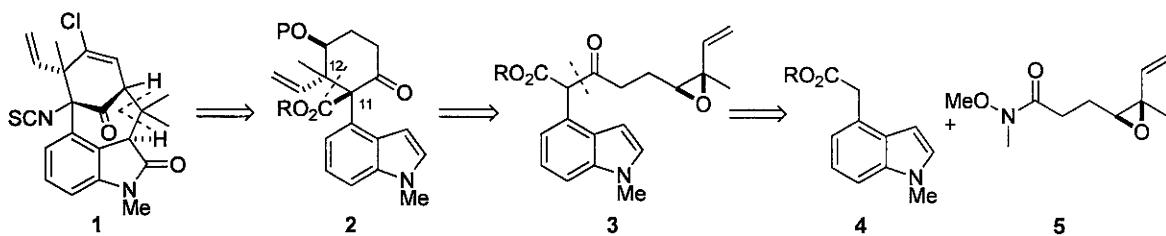
氏名 千代田 幸治

【序論】*Nmethylwelwitindolinone 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¹。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、ビンプラスチック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²。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つてするために、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³⁻⁵。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 級炭素を独自の方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。



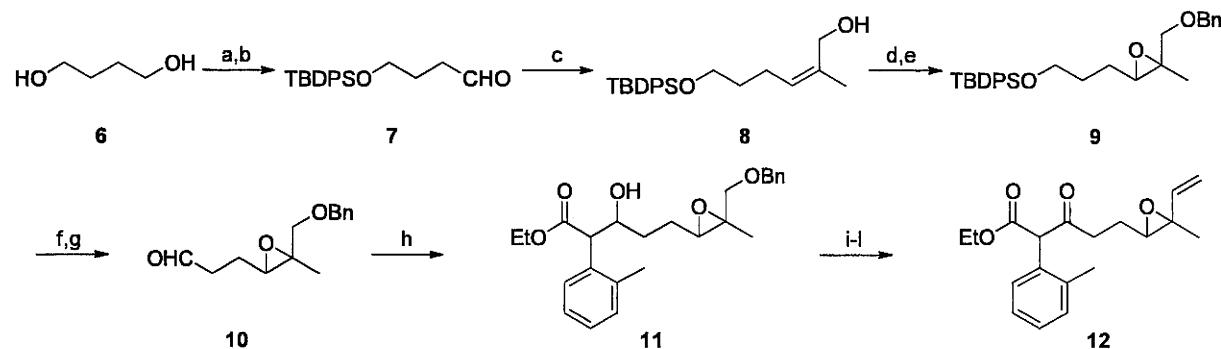
【逆合成解析】逆合成解析を Scheme 12 に示した。インドリノン及びイソチオシアナート、ビニルクロリドは合成の終盤にそれぞれインドール、エステル、ケトンから導くものとし、インドール 3 位とケトン α 位とを 1 炭素を介して結合させることとすると、インドール 2 へと逆合成できる。また、ビニルエポキシドを π アリルパラジウム前駆体とする分子内辻-Trost 反応によって、2 の C11 位と C12 位を結合させ、連続する 4 級炭素を一挙に構築することを考えた。さらに、インドール酢酸エステル 4 と、Weinreb アミド 5 との縮合反応によって β -ケトエステル部位は構築でき、Weinreb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

Scheme 1



【結果・考察】 鍵反応である辻-Trost 反応の検討を行うため、モデル基質として **12** を設定した。実際に行った合成経路を **Scheme 2** に示す。すなわち、1,4-ブタンジオール(**6**)の一方の水酸基のみを TBDPS 基によって保護した後、他方の水酸基を酸化してアルデヒド **7**を得た。これに対し、Corey-山本らの方法⁶を用いることで Z 体のアリルアルコール **8** のみを選択的に合成した。生じたオレフィン部位をエポキシ化し、水酸基をベンジルエーテルとして保護して **9** へと導いた。続いて、TBDPS 基を除去し、生じた水酸基を IBX を用いて酸化することでアルデヒド **10** を得た。オルトトリル酢酸エチルとのアルドール反応により β -ヒドロキシエステル **11** とし、Dess-Martin 試薬によって β -ケトエステルへと導いた。その後、ベンジル基の除去、水酸基の酸化、Wittig 反応によるビニル基の導入を経て鍵反応前駆体 **12** を合成した。

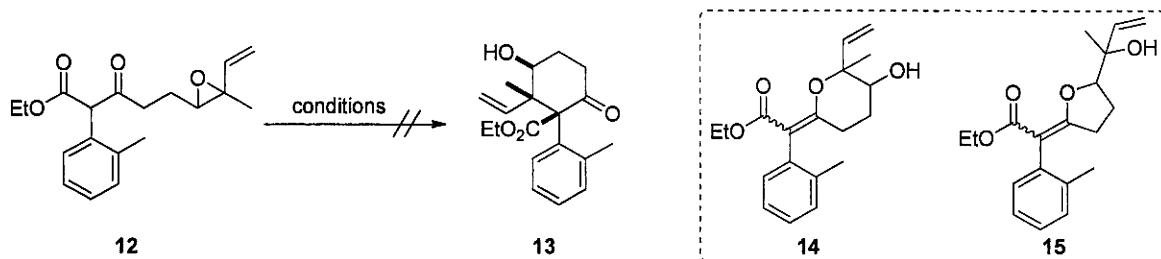
Scheme 2



Reagents and conditions: (a) NaH, TBDPSCl, THF, 0 °C to rt, 92%; (b) TEMPO, NaClO, KBr, CH₂Cl₂-aq. NaHCO₃, 0 °C, 92%; (c) EtPPh₃Br, *n*-BuLi, THF, -78 °C; *n*-BuLi, -78 to 0 °C; (d) mCPBA, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 0 °C, 86%; (e) NaH, BnBr, DMF, 0 °C, 62%; (f) TABF, THF, 0 °C to rt, 91%; (g) IBX, DMSO, rt, 88%; (h) Ethyl *o*-tolylacetate, LHMDS, THF, -78 °C; 13, 84%; (i) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 0 °C to rt, 77%; (j) H₂, Pd(OH)₂/C, EtOH, rt; (k) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, rt; (l) MePPh₃Br, *n*-BuLi, toluene, 0 °C, 26% (3 steps).

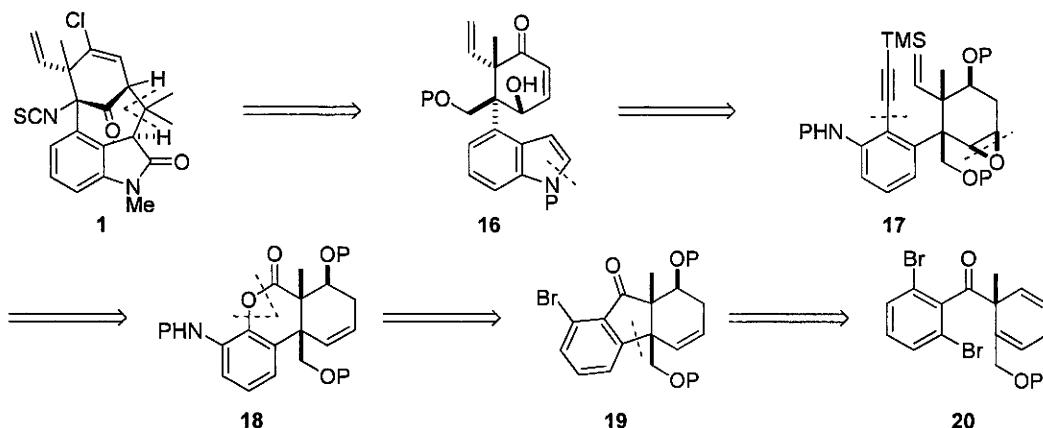
12 に対し、鍵反応である分子内辻-Trost 反応の検討を行った(**Scheme 3**)。その結果、ホスフィン配位子を用いた条件においては、 π アリルパラジウム中間体は生成しているものの、望みの炭素–炭素結合を形成することは出来ず、エノラート酸素原子からの求核攻撃が進行した **14** や **15** が得られるのみであった。また、他の遷移金属触媒を用いる条件等も検討したが、連続する 4 級炭素を構築することが出来ず、本合成経路での合成は断念することとした。

Scheme 3



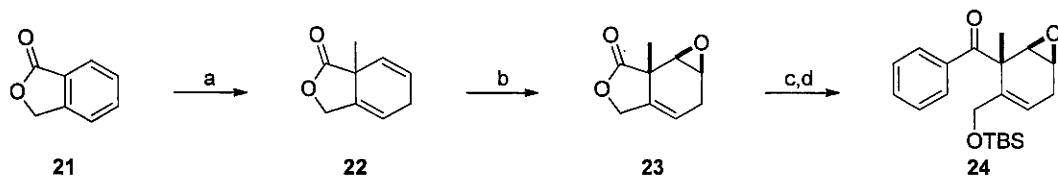
そこで、新たな逆合成解析を設定した(**Scheme 4**)。先の逆合成同様、インドリノン、イントシアナート、ビニルクロリドは合成終盤で構築するものとし、**16** のエノン部位へイソプロペニル基を 1,4-付加反応によって導入した後、酸性条件下でインドール 3 位からの求核付加反応によってビシクロ[4.3.1]デカノン骨格を構築することとした。**16** のインドール部位は、2-アルキニルアニリンに対し、金触媒を作用させることで構築することとし、アニリン **17** のアルキン部位は、フェノールをトリフラートへと変換した後に菌頭カップリング反応によって導入することを考え、ラクトン **18** 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** を单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 紧密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。

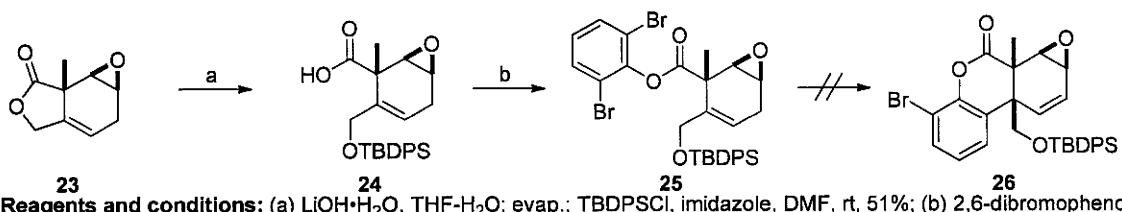
Scheme 5



Reagents and conditions: (a) Li, *t*-BuOH, THF-liq. NH₃, -78 °C; MeI, -78 °C to rt; aq. HCl, reflux, 64%; (b) *m*CPBA, NaHCO₃, CH₂Cl₂, rt, 59%; (c) PhLi, THF, -78 °C, 64%; (d) TBSCl, imidazole, CH₂Cl₂, 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。

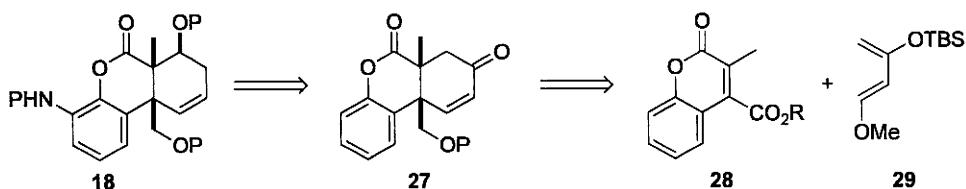
Scheme 6



Reagents and conditions: (a) LiOH·H₂O, THF-H₂O; evap.; TBDPSCl, imidazole, DMF, rt, 51%; (b) 2,6-dibromophenol, DCC, DMAP, CH₂Cl₂, rt, 38%

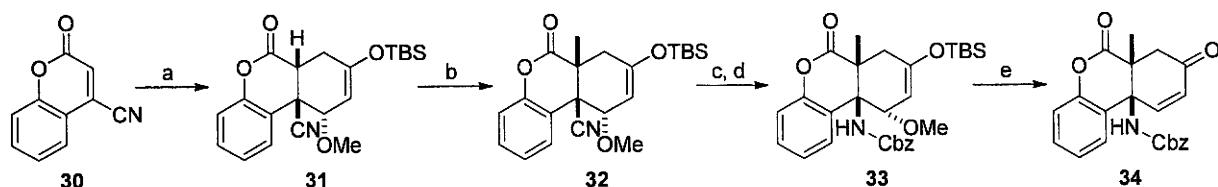
後にビニルクロリド部位を構築するための足掛かりとして、**18**には水酸基を導入していたが、隣の炭素原子にカルボニル基を有するものでもビニルクロリド部位の構築を行うことができるため、ラクトン**27**を合成することを考えた(**Scheme 7**)。すると、4位に電子吸引性基を有するクマリン**28**と、Danishefsky-Kitahara ジエン**29**とのDiels-Alder反応によって、一挙に連続する4級炭素の構築を行うことができると考えた。

Scheme 7



Jung らの報告⁷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**を与える。再結晶によりエンド体のみをほぼ单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(PPh₃)₃, toluene, reflux, 74%; (d) DAIB, BnOH, toluene, 60 °C, 80%; (e) TMSOTf, CH₂Cl₂, -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) Huters, 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.