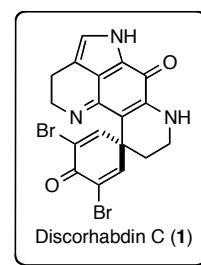


論文の内容の要旨

論文題目 Discorhabdin 類の合成研究
氏 名 落合 秀紀

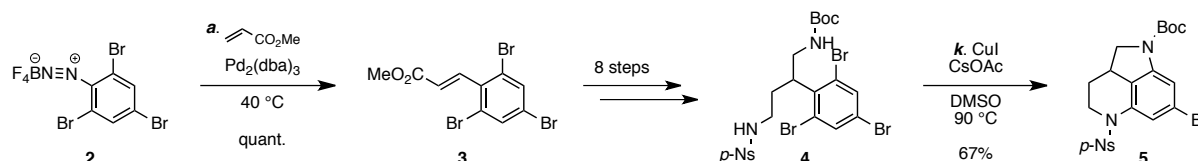
【序論】 Discorhabdin C (**1**)は1986年にニュージーランド産海綿 *Latrunclia du Bocage* より単離・構造決定された海洋生アルカロイドである。本化合物は抗ウイルス性化合物、抗腫瘍生化合物のスクリーニングにおいて見いだされた化合物であり、*in vitro*において強い生理活性を有している。特に白血病L1210、P388細胞に対し低濃度で強い細胞毒性を示す。**1**の構造に関しては、ピロロイミノキノン環、スピロジェノン環など特徴的な骨格を有しており、小分子ながら酸化度の高い複雑な構造となっている。**1**はこれまで3例の全合成が報告されている。筆者は複雑な構造を有する**1**に興味を抱き、本学博士課程において、本化合物の効率的合成手法の確立を目指し研究に着手した。



【合成研究】 以下にこれまでの結果を順次示す。

《嵩高いジアゾニウム塩のHeck反応と銅を用いた芳香族ダブルアミノ化反応》筆者は、ほとんど反応性が知られていない**2**に対して、温和な条件下、臭素原子の脱落を伴うことなく、Heck反応が高収率で進行することを見いだした。また所属研究室で開発された銅を用いた芳香族アミノ化反応を巧みに用いて、ピロロイミノキノン骨格の構築に必要な三環性骨格**5**を臭素原子の脱落を伴うことなく効率よく合成した (Scheme 1)。

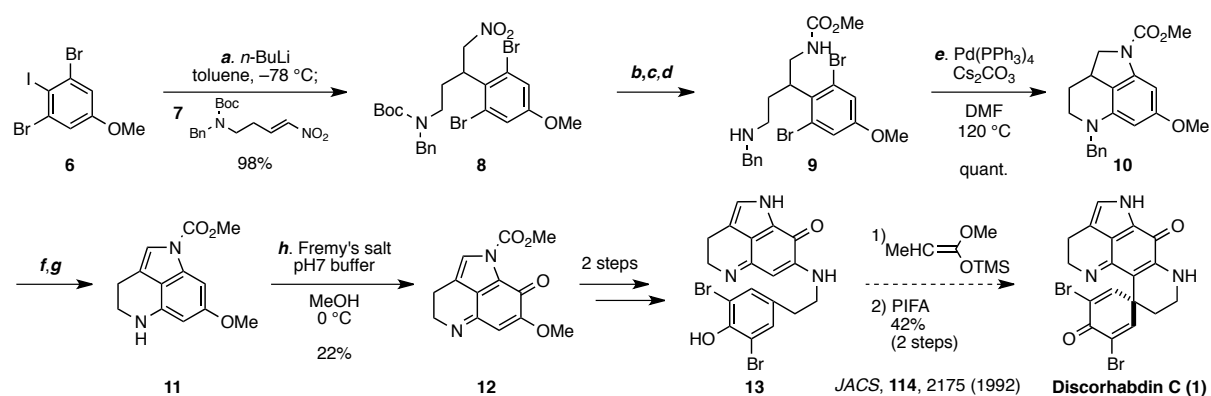
Scheme 1



Reagents and conditions: (a) Methyl acrylate, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 40°C , quant.; (b) CuI, CsOAc, DMSO, 90°C , 67%.

《芳香族ダブルアミノ化反応を用いた骨格構築》芳香族ダブルアミノ化のコンセプトを基軸としてピロロイミノキノン**12**の合成の短行程化を行い、そこから更に変換を進めた。以下はその結果を示す(Scheme2)。アニシジンより容易に調製可能な**6**に対し、低温下ブチリチウムを作用させたところ、ベンザインを発生すること無くヨウ素選択的なハロゲンメタル交換が成功した。これに対し別途調製したニトロオレフィン**7**を作用させたところ、リチウム種の**7**への付加が円滑に進行し高収率で**8**を得た。ニトロ基の還元、生じたアミン窒素原子へのメトキシカルボニル基の導入、Boc基の除去を行い環化前体**9**へと導いた。**9**に対しパラジウム触媒存在下加熱を行ったところ、芳香族アミノ化反応が円滑に進行し、目的の3環性骨格**10**を定量的に与えることに成功した。ここからベンジル基の除去ならびにインドリンのインドールへの酸化を行い**11**へと誘導した。これに対しFremy塩を用いたところ、低収率ながら目的の酸化が進行し**12**を与えた。ここからジブromoチラミンの付加阻害反応、メトキシカルボニル基の除去を行い**13**を合成した。これは北らの報告する合成経路における**1**の中間体であり、ここから2段階の変換を経て**1**へと誘導可能である。

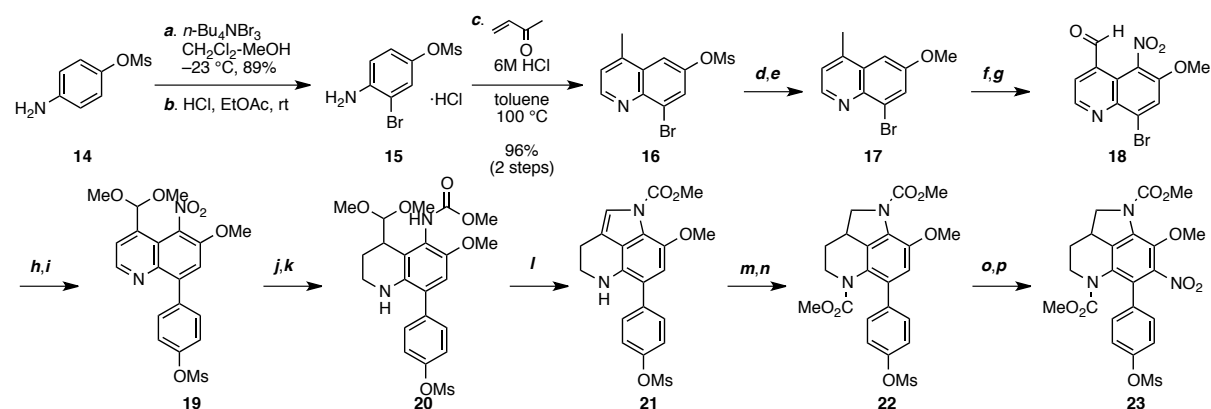
Scheme2



Reagents and conditions: (a) *n*-BuLi, toluene, -78 °C; **7**, 98%; (b) Fe, NH_4Cl , *i*-PrOH, H_2O , reflux; (c) ClCO_2Me , Et_3N , CH_2Cl_2 , rt, 66% (2 steps); (d) TFA, CH_2Cl_2 , rt, 83%; (e) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Cs_2CO_3 , DMF, 120 °C, quant.; (f) H_2 , Pd/C, MeOH, rt, 70%; (g) Chloranil, THF, rt, 91%; (h) Fremy's salt, pH7 buffer, MeOH, 0 °C, 22%.

《キノリン合成を基軸とした合成ルート》一方、結晶性の良いキノリンに着目し、キノリン合成を基軸とする合成ルートについても検討した(Scheme3)。

Scheme3

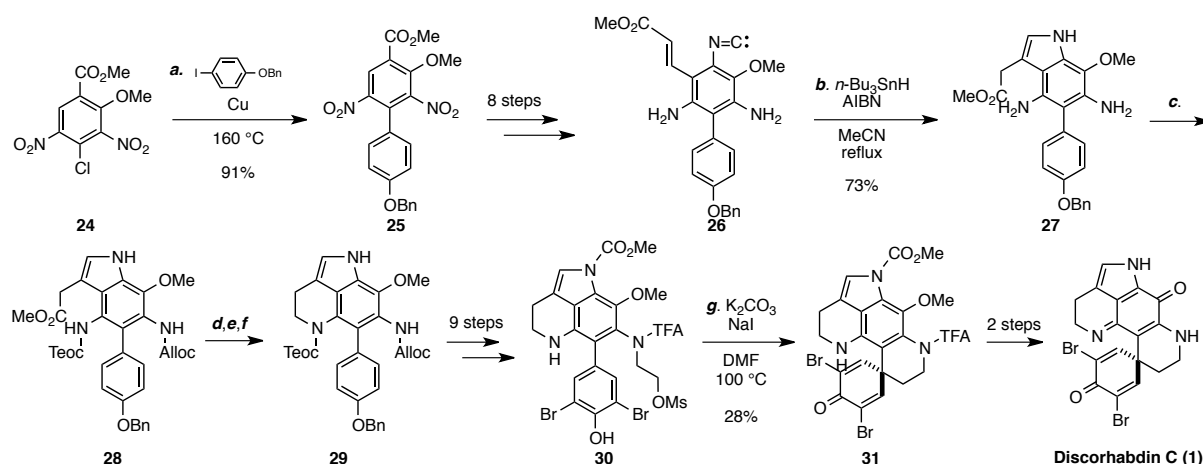


Reagents and conditions: (a) *n*-Bu₄NBr₃, CH_2Cl_2 , MeOH, -23 °C, 89%; (b) HCl, EtOAc, rt, 91%; (c) Methyl vinyl ketone, 6M HCl, toluene, 100 °C, 96% (2 steps); (d) KOH, CH_2Cl_2 , MeOH, rt, quant.; (e) MeI, K_2CO_3 , DMF, 50 °C, 74%; (f) I_2 , TFA, *t*-BuI, FeCl₂, DMSO, 120 °C, 99%; (g) HNO_3 , 0 °C, 95%; (h) $\text{MsOC}_6\text{H}_4\text{B}(\text{Pin})$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Na_2CO_3 , DME, H_2O , reflux; (i) HCl, MeOH, reflux, 65% (2 steps); (j) H_2 , Pt/C, EtOAc, rt; (k) ClCO_2Me , MeCN, rt; (l) CSA, quinoline, toluene, reflux, 85% (3 steps); (m) H_2 , Pd/C, EtOAc; (n) ClCO_2Me , MeCN, rt, 54% (2 steps); (o) BBr_3 , CH_2Cl_2 , 0 °C; (p) *i*-AmONO, AcOH, DMF, 90 °C; evap.; MeI, K_2CO_3 , DMF, 50 °C, 69% (2 steps).

ニトロフェノールより容易に調製可能な**14**に対し、低温下モノブロモ化を行った。これを塩酸塩として**15**とした。一般的に低収率な変換とされるSkraup反応は二相溶媒系で行う改良法を用いることにより**16**を純度、収率良く合成した。メシル基の除去、メチル基の導入を行い**17**とした。ここまでシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離を行なうことなく精製が可能である。キノリン4位メチル基のアルデヒドへの酸化、5位のニトロ化を行い**18**とした。鈴木宮浦クロスカップリングの後、アルデヒドを保護して**19**とした。白金を用いてキノリンとニトロ基の還元を同時に行い、生じたアニリン窒素原子を選択的に保護することで**20**へと導いた。これを脱水条件で付すことで3環性骨格**21**の合成を完了した。インドールをインドリンへと還元し、アニリン窒素原子を保護して**22**とした。メチルエーテルを切断しフェノールとして、これをニトロ化条件で付すことで今後の変換への足がかりとなる窒素原子の導入に成功し、**23**を良好な収率で合成した。

《インドール合成を基軸とした合成ルート》所属研究室で開発されたオルトアルケニルイソシアニドのラジカル環化を用いたインドール合成を基軸とした合成ルートについて検討した(Scheme 4)。本ルートを用いることにより独自性の高くしてピロロイミノキノン合成に必要な三環性骨格の構築に成功した。またこれまでに無いスピロ環構築法を用いて新規性高くして全合成を達成することに成功した。

Scheme 4



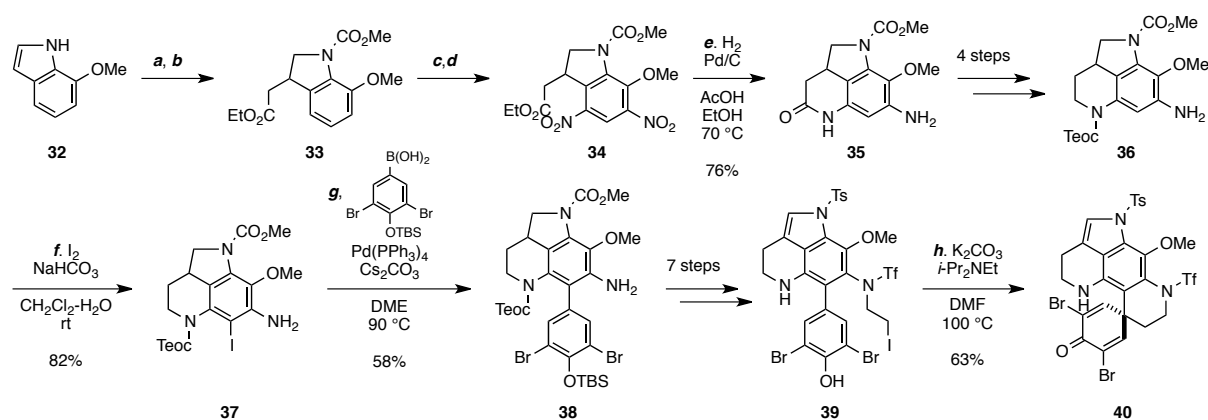
Reagents and conditions: (a) 4-benzyloxyiodobenzene, copper, 160 °C, 91%; (b) *n*-Bu₃SnH, AIBN, MeCN, reflux, 73%; (c) TeocCl, PhNMe₂, CH₂Cl₂, rt; AllocCl, pyridine, 86%; (d) DIBAL, THF, 0 °C, quant.; (e) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, rt, 85%; (f) *t*-KOBu, THF, rt, 80%; (g) K₂CO₃, NaI, DMF, 100 °C, 28%.

市販のクロロサリチル酸より容易に調製可能な**24**に対し、パラベンジルオキシヨードベンゼンを銅粉末存在下加熱したところUllmannカップリングが円滑に進行し**25**を高収率で与えた。ここから8段階の変換を経て環化前駆体**26**へと導いた。**26**におけるラジカル環化反応が円滑に進行し、インドール**27**を良好な収率で与えた。続いて2つのアニリン窒素原子を区別して順次保護することにより**28**へと導いた。エステル還元、生じた水酸基へのメシル基の導入、塩基性条件下の環化を経て3環性骨格**29**の合成を完了した。ここから9段階の変換を経てスピロ環化前駆体**30**へと導いた。**30**を塩基性条件下加熱したところフェノール性水酸基、パラ位からのアルキル化が進行し、低収率ではあるものの目的のスピロ体**31**を得ることに成功した。CANによるピロロイミノキノンへの酸化ならびにメトキシカルボニル基の除去を行い**1**の全合成を達成した。

《インドールの増炭を基軸とするルート》以上のように所属研究室で開発されたオルトアルケニルイソシアニドのラジカル環化反応を用いることで、独自性高くしてDiscorhabdin C (**1**)の全合成に成功した。しかしながら、この合成ルートは効率性の観点からは満足いくものではなかった。問題点として①重要中間体である三環性骨格の

構築に多段階を要すること。②臭素原子の導入に際して保護基の脱着が必要で、これが工程数増大の要因となったこと。③フェノール性水酸基パラ位のアルキル化によるスピロ環構築反応が低収率ことまっていたことが挙げられる。これらの問題を解決するため、既存のインドールを用いた合成ルートについても検討した(Scheme 5)。すなわち、市販の7-メトキシインドール **32** に対し、塩化オキサリルを用いて増炭した。インドールのインドリンへの還元、生じたアニリン窒素原子へのメトキシカルボニル基の導入を行い **33** とした。メチルエーテルの切断を行い、芳香環の反応性を向上させ、その後ジニトロ化を行ない、フェノールを再保護することで **34** とした。これを酸性条件下水素添加反応を行なうことで、ニトロ基の還元とラクタム形成を行い **35** とした。ここから4段階の変換を経て **36** とした。ヨウ素原子の導入を行い **37** とした。臭素原子を有するボロン酸と鈴木-宮浦クロスカップリングを行なったところ、臭素原子の脱落を伴うことなくカップリングが進行し **38** を与えた。ここから7段階の変換を経て環化前調体 **39** へと導いた。これを炭酸カリウムと *i*-Pr₂NEt の混合塩基を用いてDMF中で加熱したところ、スピロ環構築の収率を大幅に向上させることに成功した。

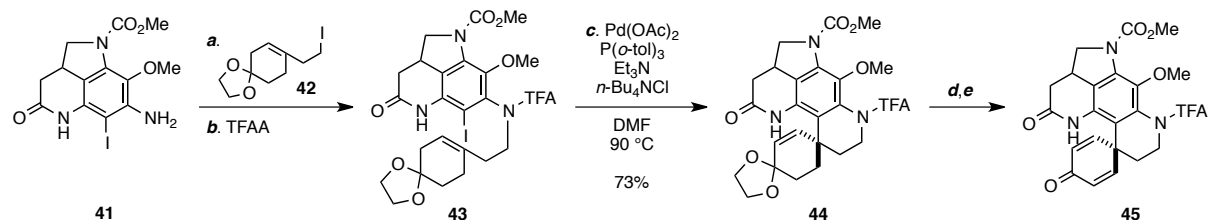
Scheme 5



Reagents and conditions: (a) Oxalyl chloride, Et₂O, 0 °C to rt; EtOH; evap.; Et₃SiH, TFA, 70 °C, 83%; (b) ClCO₂Me, Py, CH₂Cl₂, 0 °C to rt, quant.; (c) BCl₃, CH₂Cl₂, 0 °C, quant.; (d) *i*-AmONO, AcOH, DMF, 90 °C; evap.; Me₂SO₄, NaHCO₃, 2-pentanone, 70 °C, 83%; (e) H₂, Pd/C, AcOH, EtOH, 70 °C, 76%; (f) I₂, NaHCO₃, CH₂Cl₂-H₂O, rt, 83%; (g) ArB(OH)₂, Cs₂CO₃, DME, 90 °C, 58%; (h) K₂CO₃, *i*-Pr₂NEt, DMF, 100 °C, 63%.

(Hck 反応によるスピロ環構築)筆者は他のスピロ環構築法としてHck 反応を用いる検討も行なった(Scheme 6)。すなわち **41** に対して **42** を用いてアルキル化し、窒素原子にトリフルオロアセチル基を導入して **43** とした。これに対しHck 反応の条件を適用したところ、スピロ環 **44** が良好な収率で得られた。アセタールの除去と二酸化セレンによる酸化を行い、ジエノン **45** を得ることに成功した。

Scheme 6



Reagents and conditions: (a) **42**, K₂CO₃, DMSO, 50 °C, 71%; (b) TFAA, Py, CH₂Cl₂, rt, 97%; (c) Pd(OAc)₂, P(*o*-tol)₃, Et₃N, *n*-Bu₄NCl, DMF, 90 °C, 73%; (d) 1 M HCl, THF, rt, 98%; (e) SeO₂, AcOH, *t*-BuOH, reflux, 56%.

【総括】 以上のように筆者は本学博士課程において **Discohabdin C (1)** の効率的合成法の開拓に取り組み、その全合成を達成した。また、その過程で銅やバリウムを用いた芳香族アミノ化反応、ラジカル環化によるインドール合成、フェノールのアルキル化やHck 反応によるスピロ環構築など多くの知見を見いだした。