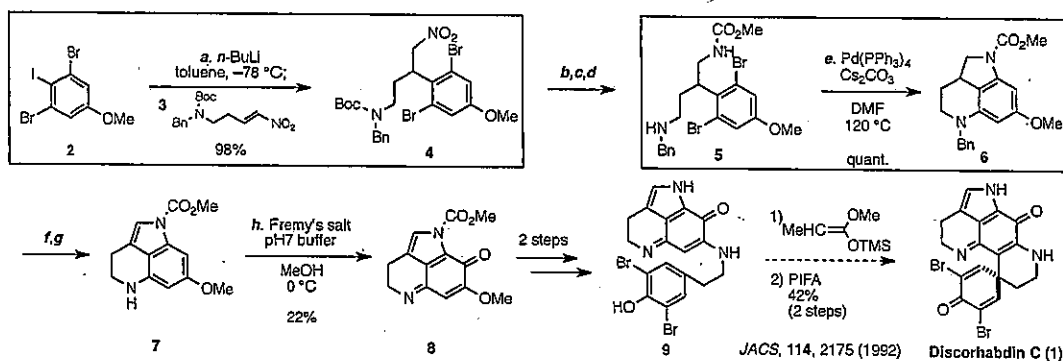


Discorhabdin C (**1**)は1986年にニュージーランド産海綿 *Latrunclia du Bocage* より単離・構造決定された海洋性アルカロイドである。本化合物は抗ウイルス性化合物、抗腫瘍性化合物のスクリーニングにおいて見いだされた化合物であり、*in vitro* において強い生理活性を有している。また**1**の構造に関しては、ピロロイミノキノン環、スピロジエノン環など特徴的な骨格を有しており、小分子ながら酸化度の高い複雑な構造となっている。落合は複雑な構造を有する**1**に興味を抱き、本化合物の効率的合成手法の確立を目指し研究に着手し、以下のような成果を得た。

まず落合はパラジウムを用いた芳香族ダブルアミノ化をコンセプトとして短行程で**1**の形式全合成を達成した(Scheme 2)。アニシジンより容易に調製可能な**2**に対し、低温下ブチル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に成功した。これに対し別途調製したニトロオレフィン**3**を作用させたところ、アリールリチウム種の**3**への付加は円滑に進行し高収率で**4**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駆体**5**へと導いた。**5**に対しパラジウム触媒存在下加熱を行ったところ、芳香族ダブルアミノ化反応が円滑に進行し、目的の3環性骨格**6**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**7**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**8**を与えた。ここからジプロモチラミンの付加脱離反応、メトキシカルボニル基の除去を行い**9**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。

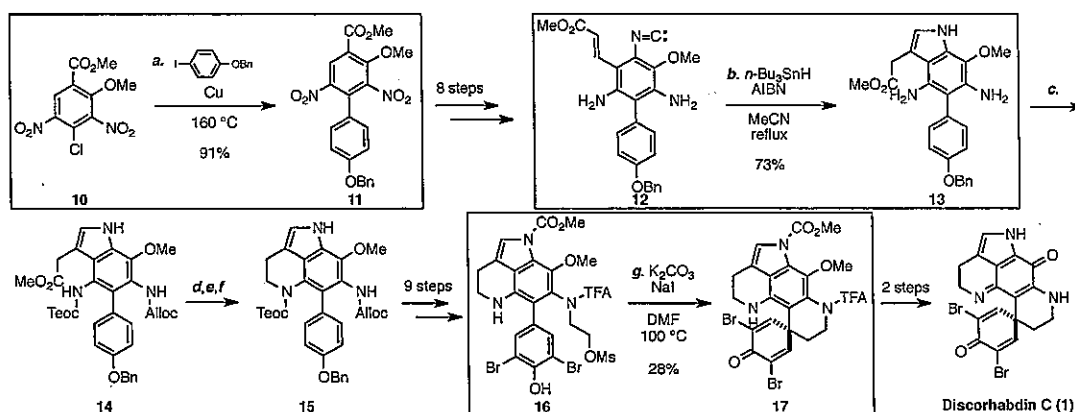
Scheme 1



**Reagents and conditions:** (a) *n*-BuLi, toluene,  $-78^\circ\text{C}$ ; **3**, 98%; (b) Fe,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , *i*-PrOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , reflux; (c)  $\text{ClCO}_2\text{Me}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 66% (2 steps); (d) TFA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 83%; (e)  $\text{Pd(PPh}_3)_4$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , DMF,  $120^\circ\text{C}$ , quant.; (f)  $\text{H}_2$ , Pd/C, MeOH, rt, 70%; (g) Chloranil, THF, rt, 91%; (h) Fremy's salt, pH7 buffer, MeOH,  $0^\circ\text{C}$ , 22%.

一方、落合は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 3)。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。市販のクロロサリチル酸より2段階で容易に調製可能な**10**に対しUllmannカップリングを用いて安価かつ簡便かつ高収率で**11**を合成した。ここから8段階の変換を経て環化前駆体**12**へと導いた。**12**におけるラジカル環化反応は円滑に進行し、インドール**13**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**14**へと導いた。エステルの還元、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**15**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**16**へと導いた。**16**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**17**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。

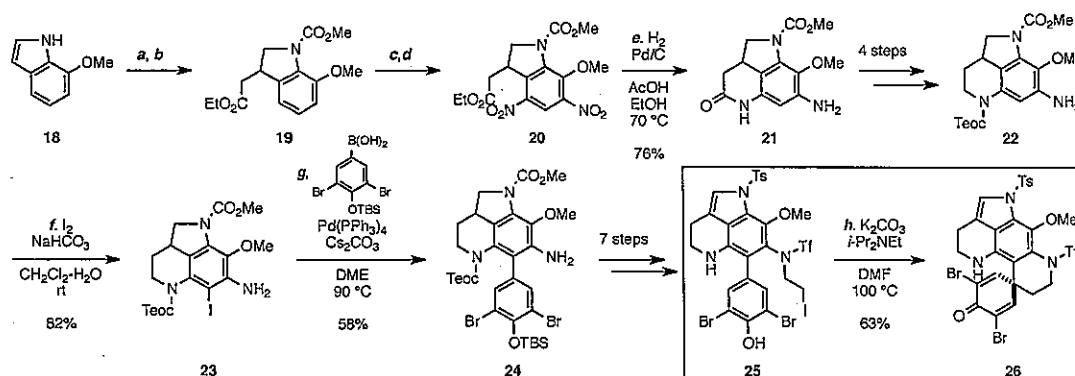
Scheme 2



**Reagents and conditions:** (a) 4-benzyloxyiodobenzene, copper, 160 °C, 91%; (b) *n*-Bu<sub>3</sub>SnH, AIBN, MeCN, reflux, 73%; (c) TeocCl, PhNMe<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt; AllocCl, pyridine, 86%; (d) DIBAL, THF, 0 °C, quant.; (e) MsCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 85%; (f) *t*-KOBu, THF, rt, 80%; (g) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaI, DMF, 100 °C, 28%.

以上のように落合は 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。落合は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、この改良を施した (Scheme 4)。すなわち、市販の 7-メトキシインドール 18 に対し、塩化オキサリルを用いて増炭を行なった。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 19 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い、溶媒交換の後フェノールを再保護することで 20 とした。20 に対し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 21 とした。この 21 の合成まではわずか 5 ポット 7 工程であり、大幅に三環性骨格構築に必要な工程数を削減することができた。ここから 4 段階の変換を経て 22 とした。ヨウ素原子の導入を行い 23 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 24 を与えた。このようにあらかじめ臭素原子を導入したボロン酸ユニットを合成中盤で導入することによって、保護基の脱着に関する問題を解決した。ここから 7 段階の変換を経て環化前駆体 25 へと導いた。25 を炭酸カリウムと *i*-Pr<sub>2</sub>NEt 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 3



**Reagents and conditions:** (a) Oxalyl chloride, Et<sub>3</sub>O, 0 °C to rt; Et<sub>3</sub>SiH, TFA, 70 °C, 83%; (b) ClCO<sub>2</sub>Me, pyridine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C to rt, quant.; (c) BCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, quant.; (d) *i*-AmONO, AcOH, DMF, 90 °C; evap.; Me<sub>2</sub>SO, NaHCO<sub>3</sub>, 2-pentanone, 70 °C, 83%; (e) H<sub>2</sub>, Pd/C, AcOH, EtOH, 70 °C, 76%; (f) I<sub>2</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>O, rt, 83%; (g) ArB(OH)<sub>2</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DME, 90 °C, 58%; (h) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, DMF, 100 °C, 63%.

以上、落合は Discorhabdin C の新規合成法を確立した。また確立した合成経路以外にも多くの化学的知見を見だし、これらは Discorhabdin 類合成に多面的に活用できるのみならず、ピロロイミノキノンを有する多くの海洋性アルカロイドの網羅的合成にも貢献できる。これらの成果は薬学研究に寄与するところ大であり、博士 (薬学) の学位を授与するに値するものと認めた。