

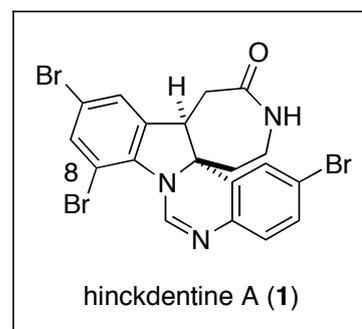
## 論文の内容の要旨

論文題目           Hinckdentine A の合成研究

氏     名                   小野   裕之

### 【背景・目的】

Hinckdentine A (**1**)は1987年にBlackmanらのグループによって、タスマニア東海岸に生息するコケムシ *Hincksinoflustra denticulata* から単離された海洋アルカロイドである<sup>1)</sup>。**1**の構造および絶対立体化学はX線結晶構造解析によって明らかにされ、トリブロモインドロキナゾリン骨格と7員環ラクタムが4置換炭素上で縮環した、他に類を見ない特異な構造を有している。また、天然から採取することのできる量が極めて少量であり、生物活性は現在まで不明であることから、**1**の量的供給が望まれている。このように合成化学上、また生物学上の観点から非常に興味深い化合物であることから多くの合成化学者の注目を集めてきた。しかしながら、**1**の合成例はラセミ体合成1例<sup>2)</sup>と8位デスプロモ体のラセミ体合成1例<sup>3)</sup>のみにとどまり、その合成経路も多段階を要しており効率的とは言えない。このような背景から我々は、分子内 Heck 型反応を鍵反応とした**1**の効率的かつ初の不斉全合成を目指し、研究に着手した。



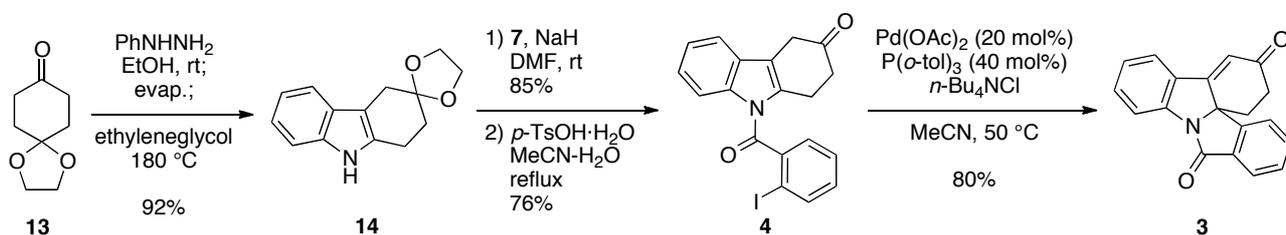
### 【研究計画】

逆合成解析を以下に示す(Scheme 1)。**1**の2つの芳香環上に存在する3つのブロモ基は合成の最終段階で導入することとし、下部アミジン部位はラクタムから変換することによって構築が可能であると考え、**2**へと逆合成した。また、7員環ラクタムは**3**に示すようなエノンから $\alpha$ 位のオキシ



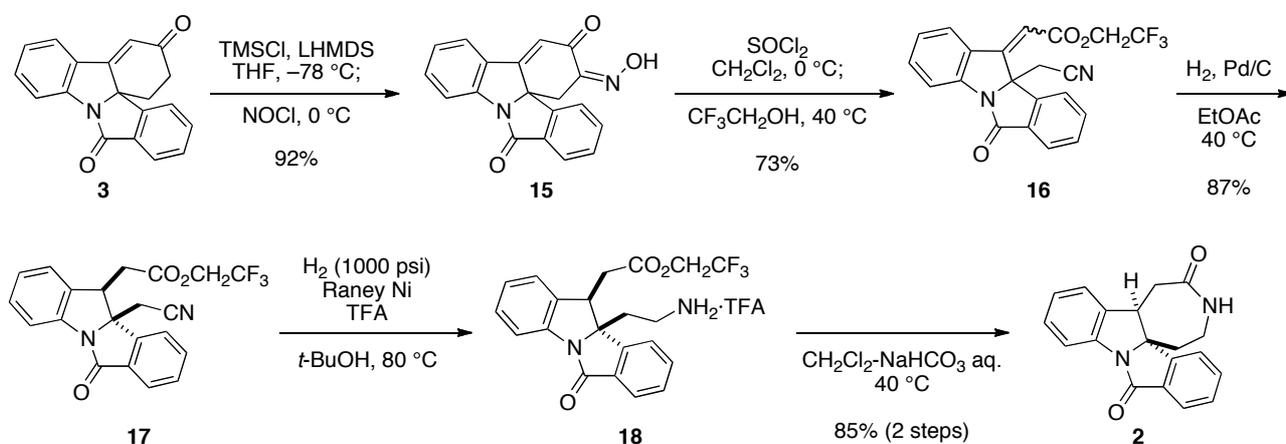
与えた。これにより4置換炭素中心の構築を収率良く行うことに成功した。なお、現段階ではラセミ体での合成研究を行っており、光学活性な触媒を用いた不斉 Heck 反応の検討は全合成経路の確立後に行うこととしている。

### Scheme 3



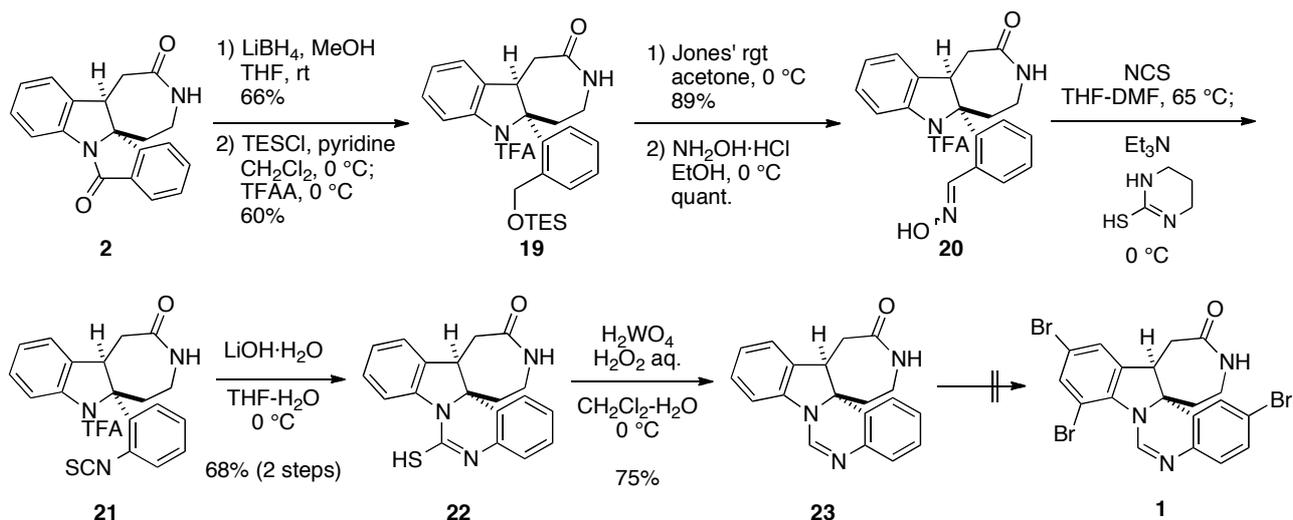
続いて、7員環ラクタムの構築を行った(Scheme 4)。エノン **3** の  $\alpha$  位に対して塩化ニトロシルを作用させてオキシムを導入した後、トリフルオロエタノールを用いた Beckmann 開裂を行うことでニトリル **16** へと変換した。 $\alpha, \beta$ -不飽和エステルと二重結合部位の還元はニトリルを含むユニットと反対側の面から単一の選択性で進行し、続いて高圧水素雰囲気下で TFA とラネーニッケルを作用させることでニトリルの還元を行い、アミンの TFA 塩 **18** とした。得られた **18** を炭酸水素ナトリウム水溶液と塩化メチレンとの混合溶媒中で加熱したところ、トリフルオロエチルエステルが有する高い求電子性の効果により、アミンからエステルへの環化反応が進行し、望みの7員環ラクタムを有する **2** を短工程で合成することに成功した。

### Scheme 4



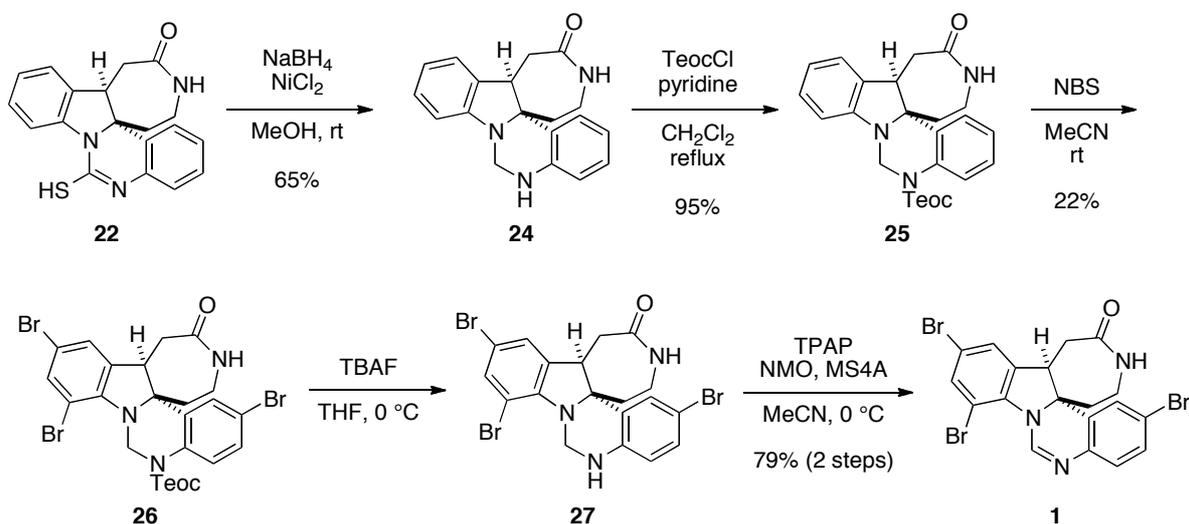
鍵中間体となるラクタム **2** を合成したので、続いて、モデル実験により見出した条件に従ってアミジン部位の構築を試みた(Scheme 5)。5員環ラクタムを還元してアミノアルコールとした後、水酸基とアニリン窒素原子をそれぞれ保護して **19** とした。続いて Jones 酸化の条件でシリル基を除去しながらアルデヒドとし、ヒドロキシルアミンを作用させることでオキシム **20** を合成した。得られたオキシム **20** をニトリルオキシドへと変換し、ピリミジンチオールとの 1,3-双極子環化付加反応と、続く転位反応によってイソチオシアネート **21** を得た。さらに、TFA 基を除去した後に酸化的脱硫反応の条件に付すことで **1** のデスプロモ体 **23** を合成することに成功した。しかしながら、**23** に対して選択的なブロモ化を試みたところ、2つの窒素原子のパラ位にそれぞれブロモ基を導入することはできたものの、8位炭素上に3つ目のブロモ基を導入することは困難であった。

## Scheme 5



この結果から、アミジン構造を有する基質に対して選択的なブロモ化を行うことは困難であると考え、構造の変換を行うこととした。すなわち、キナゾリンチオール **22** をアминаールまで還元した後、窒素原子を Teoc 基で保護した(Scheme 6)。得られたカーバメートに対して NBS を作用させたところ、トリブロモ化反応は位置選択的に進行し、所望の生成物を得ることに成功した。続いてトリブロモ体の Teoc 基を TBAF で除去した後、アминаールをアミジンへと酸化することで hinckdentine A のラセミ体合成を完了した。

## Scheme 6



### [参考文献]

- (1) Blackman, A. J.; Hambley, T. W.; Picker, K.; Taylor, W. C.; Thirasasana, N. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 5561.
- (2) Higuchi, K.; Sato, Y.; Tsuchimochi, M.; Sugiura, K.; Hatori, M.; Kawasaki, T. *Org. Lett.*, **2009**, 11, 197.
- (3) Liu, Y.; McWhorter, Jr. W. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 4240.