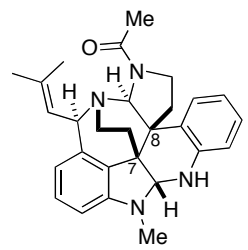
論文の内容の要旨

論文題目　　Communesin F の合成研究

氏　名　　近藤　丈和

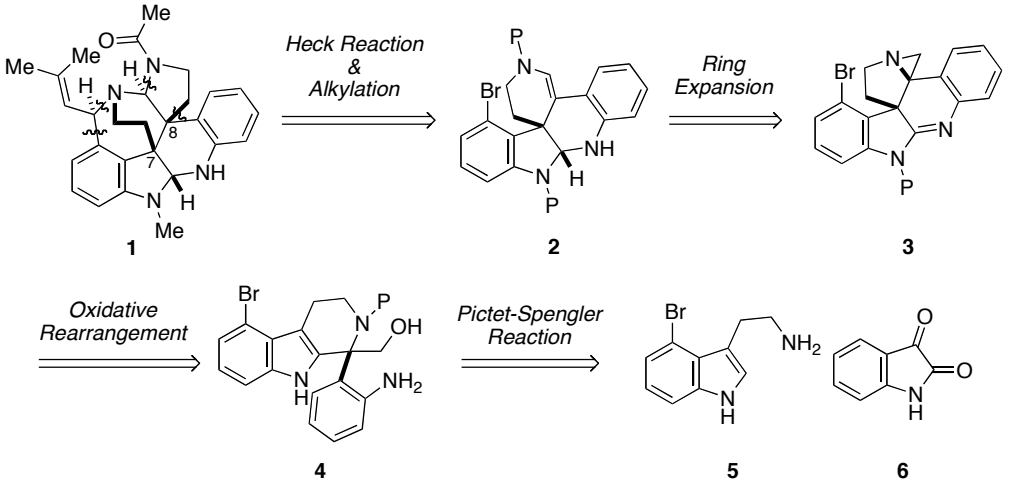


Communesin F (**1**)

【背景・目的】Communesin F（**1**）は2004年に林らによって *Penicilium expansum* LINK MK57 株から単離、構造決定されたアルカロイドである[1]。本化合物はカイコの三齢幼虫に体する殺虫作用を示し、さらに類縁体である Communesin B はリンパ球性白血病細胞 P-388 に対する細胞毒性および増殖抑制作用を示すなど医学･薬理学的に興味深い化合物群である。また、本化合物の構造的特徴として、芳香環を含む連続する 7 つの環と 2 つのアミナール、および C7、C8 位に隣接する 2 つの 4 級炭素を有していることが挙げられ、合成化学的に興味深い天然物である。このように高い生物活性と特異な構造的特徴を有している事から、本化合物はこれまでに多くの合成化学者の興味を惹き付け、現在までに光学活性体を含む 4 例の全合成が報告されている[2]。筆者も本天然物が有する構造的特徴に興味を抱き、新規転位反応を基軸とした合成法の確立を目指し研究に着手した。

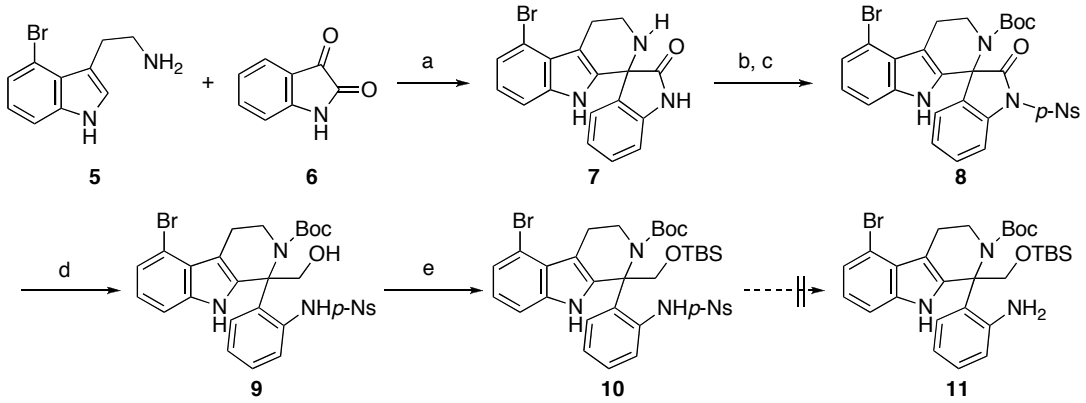
【逆合成解析】逆合成解析を **Scheme 1** に示す。プレニル基および上部アミナール部位は合成の終盤に導入することとし、C8 位 4 級炭素は二重結合を足がかりに構築できると考え、エナミン **2** を鍵中間体として設定した。**2** が有するピペリジン環は第 4 級アンモニウム塩の脱離を利用したピロリジン環の環拡大により導けると考えると **3** へ逆合成できる。この **3** は筆者が本学修士課程において開発したテトラヒドロ–b–カルボリンに対する酸化的転位反応を活用することで **4** から合成可能である。**4** は 4-bromotryptamine （**5**）と isatin（**6**）との Pictet-Spengler 反応を行う事で合成できると考えた。

Scheme 1. Retrosynthesis



【結果・考察】4-bromotryptamine（**5**）と isatin（**6**）との Pictet-Spengler 反応を行うことでアミン **7** を合成した（**Scheme 2**）。**7** のアミノ基を Boc 基で保護した後に、ラクタム窒素原子に *p*-Ns 基を導入して **8** を得た。**8** に対し水素化ホウ素リチウムを作用させる事でラクタム部位の開環を行い、生じた水酸基を TBS 基で保護することで **10** とした。この段階での *p*-Ns 基の除去は困難であったことから、ノシルアミド体 **10** を用いて転位反応を検討することとした。

Scheme 2. Synthesis of Key Reaction Precursor



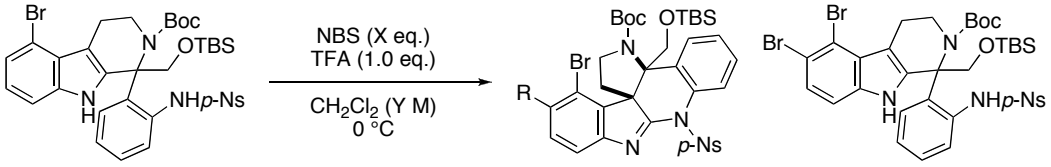
Reagents and conditions: a) TFA, $ClCH_2CH_2Cl$, reflux, 90%; b) Boc_2O, MeCN, reflux, 75%; c) *p*-NsCl, *i*-Pr_2NEt DMAP, $ClCH_2CH_2Cl_2$, 0 °C to rt, 93%; d) $LiBH_4$, THF-Et_2O, 0 °C to rt, 58% ; e) TBSCl, imidazole, DMF, rt, 98%

ノシルアミド体 **10** を用いて酸化的転位反応の検討を行った（**Table 1**）。基質に対し、塩化メチレン中、1 当量の TFA 存在下、1.2 当量の NBS を作用させたところ、芳香環上の臭素化が競合するものの、目的の転位体 **12** を得ることに成功した（entry 1）。ここで臭素化体 **14** の ^{1}H-^{1}HCOSY 測定を行ったところ、臭素化されているのはアニリン芳香環ではなくインドール芳香環であることが判明した*。2、3 位 2 置換のインドールに対し、NBS を作用させた際にインドール 3 位ではなく 4–7 位の臭素化が競合する場合がある。これに関して、中間体として生じる 3-ブロモインドレニン **15** が臭素化剤として機

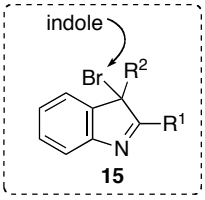
* **13** および **14** はインドール 5 位あるいは 7 位が臭素化されていることが分かっているが、どちらに臭素原子が導入されているかは正確には決定できていない。

能し、分子間でインドール4–7位を臭素化するという報告がある[3]。これを受けて、筆者は本基質においても同様の現象が起きているものと考えた。そこで、中間体の濃度を低く保つことでこの問題が解決できるのではないかと期待し、希釈条件での検討を行った。その結果、0.01 M の希釈条件下、同様の反応を行うことで、原料は残存するものの臭素化体 **13** の副生をほぼ完全に抑制できた（entry 2）。次に反応を完結させるために、NBS の当量を 1.5 当量にして検討を行ったところ、収率の改善が見られた（entry 3）。更なる検討の結果、基質に対し、塩化メチレン中 0.01 M の希釈条件下、1 当量の TFA と 2 当量の NBS を作用させることで目的とする転位体 **12** が定量的に得られることを見いだした（entry 4）。

Table 1

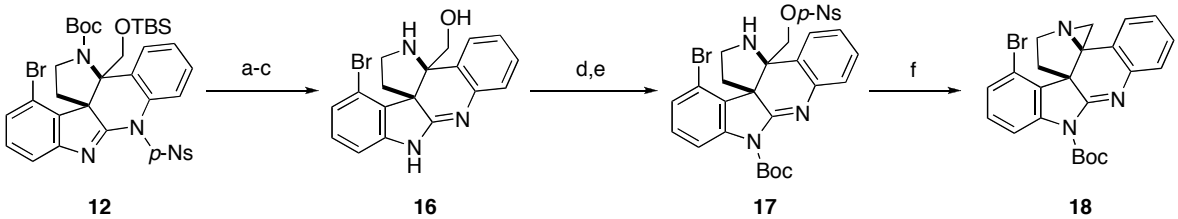


entry	X	Y	results
1	1.2 eq.	0.1 M	**10** + **12** + **13** + **14**
2	1.2 eq.	0.01 M	**12** (60%) + **13** (trace) + **10** (30%)
3	1.5 eq.	0.01 M	**12** (79%) + **13** (trace) + **10** (19%)
4	2.0 eq.	0.01 M	**12** (quant.)



次の課題はピロリジン環の環拡大である。そこで、まず足がかりとなるアジリジン構築を行った（Scheme 3）。**12** の *p*-Ns 基、Boc 基、TBS 基を順次除去することで、アミノアルコール **16** を得た。続いて、アミジン窒素原子に選択的に Boc 基を導入した後に、水酸基を *p*-Ns 化することで **17** とした。得られた **17** を用いてアジリジン構築の検討を行った。その結果、**17** を炭酸水素ナトリウム存在下、DMF 中で加熱することで、目的とするアジリジン **18** が定量的に得られることを見いだした。

Scheme 3. Construction of Aziridine

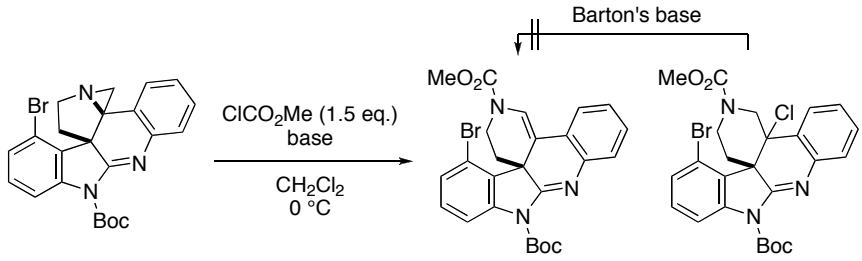


Reagents and conditions: a) PhSH, Cs_2CO_3, DMF, 50 °C, 91%.; b) TFA, CH_2Cl_2, rt; c) TBAF, THF, 50 °C, 65% (2 steps); d) Boc_2O, MeCN, rt, 96%; e) *p*-NsCl, *i*-Pr_2NEt, DMAP, $ClCH_2CH_2Cl$, 50 °C, 51%; f) $NaHCO_3$, DMF, 80 °C, quant.

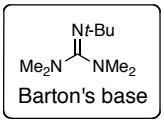
アジリジン **18** を用いて第 4 級アンモニウム塩の脱離を利用した環拡大反応の検討を行った（**Table 2**）。**18** に対し、クロロギ酸メチルを作用させたところ、ベンジルクロリド **20** と共に、低収率ながら目的のエンカルバマート **19** を得ることに成功した（entry 1）。**20** から **19** への変換は困難であったことから、**19** を選択的に得るために塩基の添加を行って、環拡大反応の更なる検討を行った。塩基として

DBU を用いた場合には、**19** が優先的に得られるものの原料が消失せず低収率に留まった（entry 2）。次に、*i*-Pr_2NEt を用いたところ、**20** の副生を抑制し、中程度の収率で目的の **19** を得ることに成功した（entry 3）。さらに検討を行った結果、Barton 塩基を用いることで最も良い収率で **19** が得られることを見いだした（entry 4）。現在、エンカルバマート **19** を選択的に得るための更なる検討を行っている。

Table 2. Ring Expansion

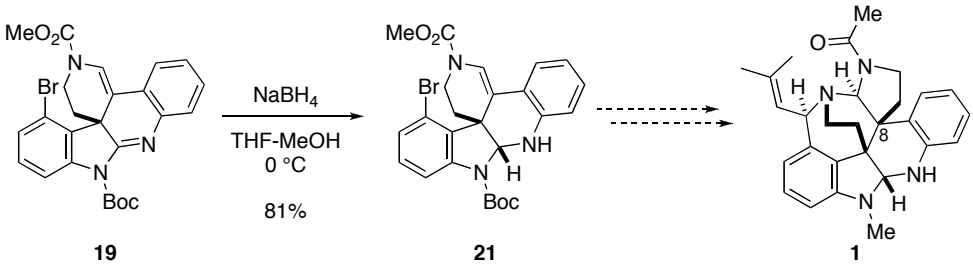


entry	base	results
1	–	**19** (27%), **20** (41%)
2	DBU (2.0 eq.)	**19** (21%), **20** (11%)
3	*i*-Pr_2NEt (3.0 eq.)	**19** (53%), **20** (22%)
4	Barton's base (2.0 eq.)	**19** (60%), **20** (34%)



目的の **19** が得られたので続く変換を行った（Scheme 4）。**19** のアミジン部位を還元してアミナール **21** とし鍵中間体の合成を達成した。今後は、**21** から C8 位 4 級炭素の構築を行い、天然物の全合成を達成する予定である。

Scheme 4. Current Work



【参考文献】

1) Hayashi, H.; Matsumoto, H.; Akiyama, K. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2004**, *68*, 753; 2a) Yang, J.; Wu, H.; Shen, L.; Qin, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13794; 2b) Liu, P.; Seo, J. H.; Weinreb, S. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2000; 2c) Zuo, Z.; Xie, W.; Ma, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13226; 2d) Belmar, J.; Funk, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16941; 3) Adla, S. K.; Golz, G.; Jones, P. G.; Lindel, T. *Synthesis*, **2010**, 2161.