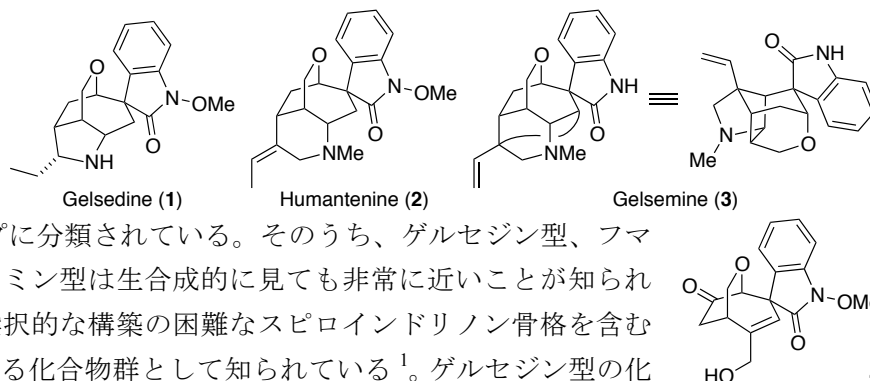


## 論文の内容の要旨

論文題目 スピロインドリノン部位を有するゲルセミウム属アルカロイドの合成研究

氏名 原田 堯明

【背景】 マチン科ゲルセミウム属植物より単離されたアルカロイドの数は今日までに70を超え、構造上の特徴か



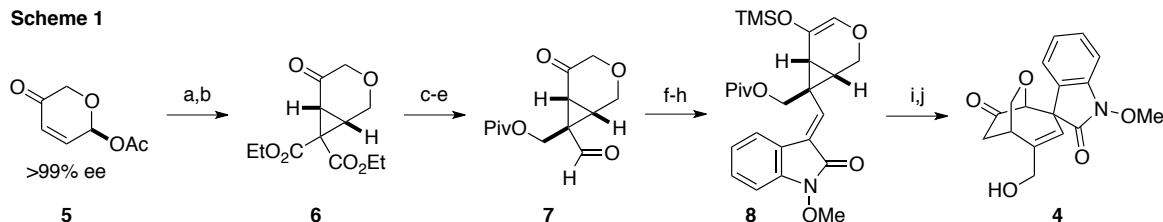
らそれらは6つのタイプに分類されている。そのうち、ゲルセジン型、フマンテニン型およびゲルセミン型は生合成的に見ても非常に近いことが知られており、いずれも立体選択的な構築の困難なスピロインドリノン骨格を含む複雑なかご状骨格を有する化合物群として知られている<sup>1</sup>。ゲルセジン型の化合物にはがん細胞に対する細胞毒性を有するものも報告されており<sup>2</sup>、本化合物群は創薬科学的な見地からも興味を持たれる。

【研究目的】 筆者はゲルセミウム属アルカロイドのうち、スピロインドリノン部位を有する、ゲルセジン型、フマンテニン型、ゲルセミン型化合物に共通な二環性骨格に着目し、それを有する4を共通のプラットフォームとして同属化合物の網羅的な合成を効率的に行うことが可能ではないかと考えた。興味深い薬理活性が報告されているにも関わらず、研究開始時点においてゲルセジン型の化合物の合成例はHiemstraらによる*ent*-ゲルセジンの一例<sup>3</sup>にとどまっていたため、筆者はこれらゲルセジン型化合物を合成することを第一の目的とし、最終的には、共通の中間体を用いて生合成的にゲルセジン型化合物と近縁なフマンテニン型、ゲルセミン型化合物も合成し、これら天然物の構造を基軸としたライブラリーの構築を行うことを研究の目的とした。

【修士課程における成果】 筆者は本学修士課程において鍵中間体に設定した標的化合物群の共通骨格を有する4の効率的な合成法を確立した<sup>4</sup> (Scheme 1)。光学活性なエノン5に対し、塩基性条件下、ブロモマロン酸ジエチルを作用させることで立体選択的なシクロプロパン化が進行し、アセトキシ基を除去することでシクロプロパン6を合成した。ビスクロ[4.1.0]骨格の立体的な特性を活用した変換によって合成したアルデヒド7は*N*-メトキシインドリノンとのアルドール縮合の後にシリルエノールエーテル化を行うことで、ジビニルシクロプロパン8に変換することがで

きた。8 を加熱条件に付したところ、速やかにジビニルシクロプロパン-シクロヘプタジエン転位反応が進行し、シリル基とピバロイル基の除去を行うことで、鍵中間体であるスピロインドリノン部位を有する二環性骨格化合物 4 の立体選択的な合成に成功した。また、4 を用いて実際に五つのゲルセジン型化合物の全合成を達成し、鍵中間体 4 がゲルセミウム属アルカロイドの合成に有用な中間体であることを示すことができた。そこで、博士課程においては同様な共通骨格を有しながら、さらに複雑な縮環様式を有するゲルセミン型化合物の合成研究に取り組むこととした。

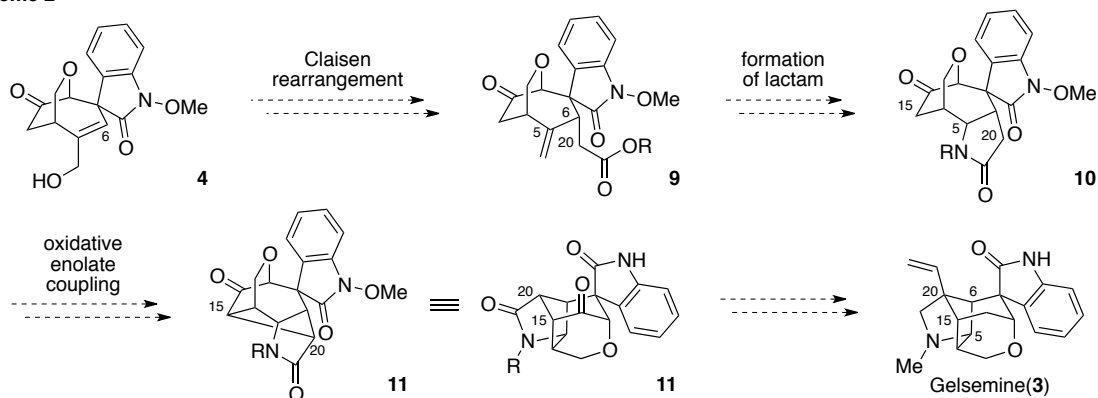
Scheme 1



**Reagents and Conditions:** (a) diethyl bromomalonate, DBU, THF, 0 °C, 78% (99 %ee); (b) TMSOTf, Et<sub>3</sub>SiH, MeCN, 0 °C to rt, 82%; (c) NaBH<sub>4</sub> (10 eq.), MeOH (12 eq., slow addition), THF, reflux, 84%; (d) Piv<sub>2</sub>O, pyridine, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 86%; (e) IBX, DMSO, 50 °C, 93%; (f) *N*-methoxyindolinone, *n*-Bu<sub>2</sub>BOTf, *t*-Pr<sub>2</sub>NEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C; (g) MsCl, TMEDA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 88% (2 steps); (h) TMSCl, THF, -78 °C; LHMDS, -78 °C; (i) toluene, 70 °C; TBAF, AcOH, rt, 89% (2 steps); (j) NaH, MeOH, 0 °C to rt, 88%;

【研究計画】ゲルセミン型化合物の合成計画を以下に示す (Scheme 1)。ゲルセミウム属アルカロイド合成の鍵中間体として設定したアリルアルコール 4 に対して Claisen 転位反応を用いることで C6 位に炭素鎖を導入し、エステル 9 に変換することとした。続いて、C5-N 結合を形成してラクタム 10 へと導いた後に、ケトンエノラートとラクタムエノラートの分子内酸化的カップリングを行うことで C15-C20 結合を形成し、ゲルセミン (3) の有する四環性骨格を構築することができると考えた。最後に、脱酸素化を含む数段階の変換を行うことでゲルセミン型化合物の合成を達成する計画を立案した。

Scheme 2

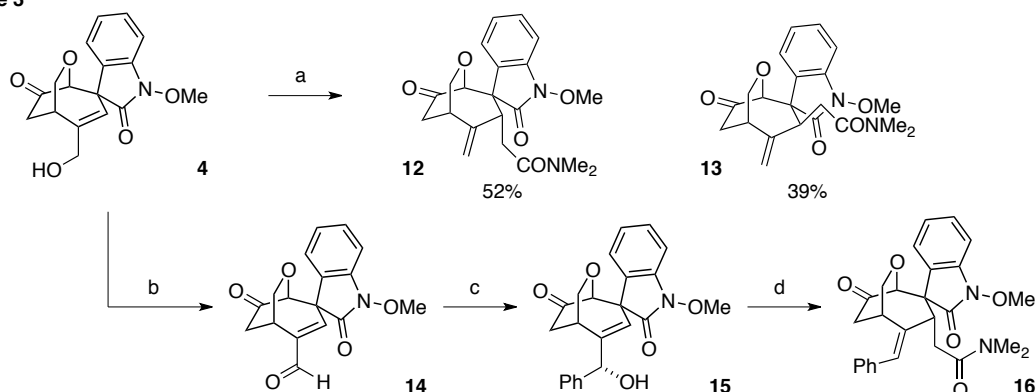


### 【結果・考察】

<C6-C20 結合形成> はじめに C6 位への炭素官能基の導入を目指し、Claisen 転位反応について検討を行った (Scheme 3)。様々な条件を検討した結果、アリルアルコール 4 は Eschenmoser-Claisen 転位反応の条件にて転位成績体を与えることが明らかとなった。この際、転位成績体のジアステレオマー比は 1.3:1 であったため、転位反応における選択性の向上を目指した検討を行った。アリルアルコール 4 を酸化して得られるアルデヒド 14 に対して PhMgCl を付加させたところ 3.6:1 の比にて 2 種のジアステレオマーが得られた。主生成物 15 を Eschenmoser-Claisen 転位反応の条件に付したところ、転位反応は立体選択的に進行し、望む立体化学を有するアミド 16 が良好な収率

にて得られることを見出した。

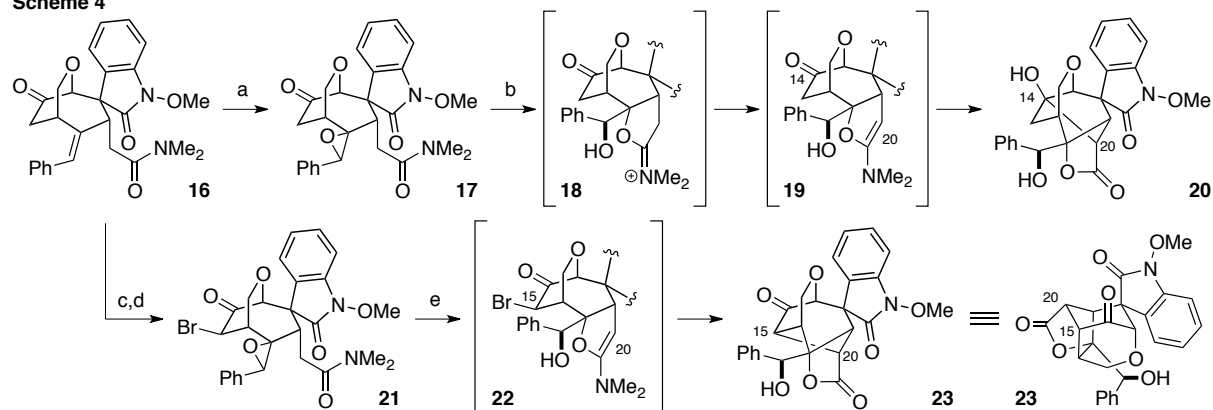
Scheme 3



**Reagents and Conditions:** (a)  $\text{Me}_2\text{N}(\text{MeO})_2\text{CCH}_3$ , xylene, 140 °C; (b) TEMPO,  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 90%; (c)  $\text{PhMgCl}$ ,  $\text{LaCl}_3 \cdot 2\text{LiCl}$ , THF, 64%; (d)  $\text{Me}_2\text{N}(\text{MeO})_2\text{CCH}_3$ , *o*-xylene, 140 °C, 72%

<C15-C20 結合形成> C6 位に炭素鎖を立体選択的に導入することができたので、ビスエノラートの酸化的カップリング反応前駆体の調製を目指した変換を行った (Scheme 4)。検討の結果、合成計画に示したラクタム **10** の合成は困難であることが明らかとなったので、酸化的カップリング前駆体をラクタムからラクトンに変更した。スチレン **16** に対してメタクロロ過安息香酸を作用させたところ、立体選択的なエポキシ化が進行し、エポキシド **17** が得られた。続いて、酸性条件にて加熱を行ったところ、ラクトン **20** が得られた。これは、アミドによるエポキシドの開環が進行した後に **19** となり、エナミン **19** がケトンに求核攻撃することで予期せぬ C14-C20 位間で炭素-炭素結合が形成されたためであると考えられる。このエナミンの反応性を活用し、C15-C20 位間の炭素-炭素結合を形成する計画を立てた。すなわち、ケトンのカルボニルα位に脱離基を導入しておくことで望む炭素-炭素結合を形成するというものである。モノブロモ体 **21** を合成した後に酸性条件下加熱したところ、エポキシドの開環とエナミン **22** の分子内アルキル化反応により炭素-炭素結合の形成が進行し、ゲルセミンの骨格が有する C15-C20 結合を持ったラクトン **23** が良好な収率にて得られた。

Scheme 4

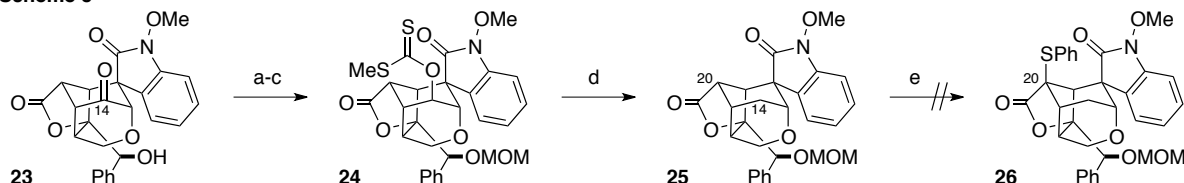


**Reagents and Conditions:** (a) *m*CPBA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt; (b)  $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ , 1,4-dioxane, 100 °C, quant (2 steps); (c)  $\text{CuBr}_2$ , THF, 65 °C, quant; (d) *m*CPBA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 91%; (e)  $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ , 1,4-dioxane, 100 °C, 89%

<C14 位における脱酸素化、C20 位アルキル化の検討> 続いて、C14 位における脱酸素化および C20 位アルキル化の検討を行った (Scheme 5)。脱酸素化は Barton-McCombie の条件を用いるこ

とで実現した。すなわち、**23**の水酸基を MOM 基によって保護した後にケトン還元し、キサントゲン酸エステル **24** に導いた。**24** はラジカル反応条件下にて脱酸素体 **25** へと変換することができた。得られたラクトン **26** に対し、ジフェニルジスルフィド存在下 LDA を作用させたが、C20 位のスルフェニル化は進行せず、橋頭位アニオンの生成を確認することはできなかった。

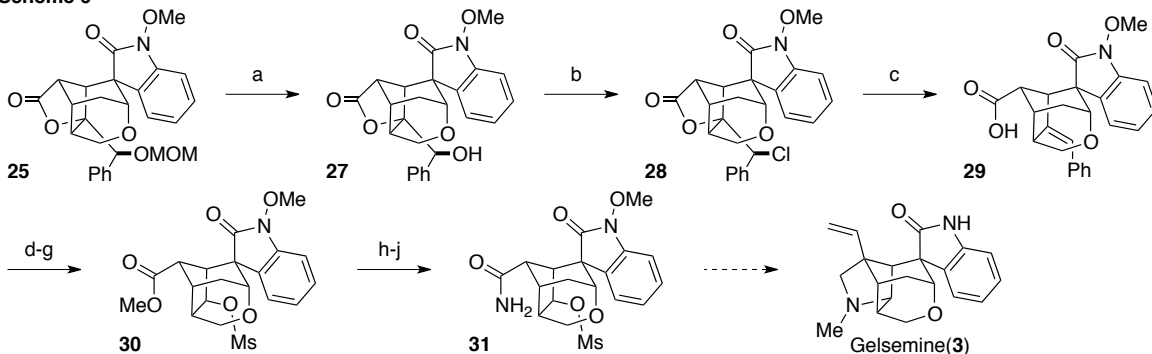
Scheme 5



**Reagents and Conditions:** (a) MOMCl, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, DCE, reflux, 90%; (b) L-selectride, THF, -78 °C, 88%; (c) NaH, CS<sub>2</sub>, MeI, THF, 0 °C, 73%; (d) (TMS)<sub>3</sub>SiH, AIBN, toluene(10mM), 100 °C, 76%; (e) PhSSPh, LDA, THF, -78 °C to rt

<C5-N 結合形成の検討> C20 位へのアルキル基の導入と平行して C5-N 結合の形成にも取り組んだ (Scheme 6)。**25** に対して TMSCl とヨウ化ナトリウムを作用させることで MOM 基を除去し、ベンジルアルコール **27** を得た。続いて塩化チオニルを作用させることでベンジルクロリド **28** に変換し、亜鉛にて処理したところラクトンの開環が進行し、カルボン酸 **29** が得られた。カルボン酸 **29** は TMS ジアゾメタンを作用させることで対応するメチルエステルとし、オレフィンのオゾン分解、生じたケトンの立体選択的な還元が続くメシル化によってメチルエステル **30** を合成した。さらに三段階の変換によって第一級アミド **31** へ導き、環化反応前駆体の調製に成功した。

Scheme 6



**Reagents and Conditions:** (a) TMSCl, NaI, MeCN, 0 °C; (b) SOCl<sub>2</sub>, DCE, 60 °C, 89% (2 steps); (c) Zn, Br(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Br, TMSCl, THF, reflux, 89%; (d) TMSCHN<sub>2</sub>, toluene-MeOH, rt, 95%; (e) O<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, -78 °C; PPh<sub>3</sub>, -78 °C to rt, 80%; (f) NaBH<sub>4</sub>, MeOH, 0 °C; (g) MsCl, TMEDA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 47% (2 steps); (h) NaOH aq., 1,4-dioxane, 60 °C; (i) (COCl)<sub>2</sub>, DMF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C; (j) NH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, 0 °C, 66% (3 steps)

【総括】筆者は本学博士課程においてスピロインドリノン部位を有するゲルセミウム属アルカロイドのうちゲルセミン型化合物の合成研究に取り組んだ。標的化合物群の共通骨格を有する鍵中間体 **4** より、分子内反応を活用することでゲルセミン型化合物の複雑な中心骨格の構築に成功した。すなわち、立体選択的な Claisen 転位反応によって C6-C20 位間の結合形成を行い、タンデム環化反応によって C15-C20 位間の結合形成を行うことでスピロインドリノン部位を有する四環性骨格を構築した。さらに、C14 位において脱酸素化を行う方法論を確立し、C5-N 結合の形成によるピロリジン環の構築と C20 位第四級炭素の構築を行うのみでゲルセミン型化合物の合成を行うことができると考えている。

【参考資料】1) H. Takayama *et al.*, *Tetrahedron*, **66**, 5987 (2010); 2) H. Takayama *et al.*, *J. Nat. Prod.*, **69**, 715 (2006); 3) H. Hiemstra *et al.*, *J. Org. Chem.*, **65**, 8317 (2000); 4) T. Fukuyama *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 17634 (2011)