

Total synthesis of (\pm)-aspidospermidine and development of a new reaction of β -silyl ketone

メタデータ	言語: en 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属: 金沢大学
URL	http://hdl.handle.net/2297/39011

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



学位論文要旨

学位論文題名

『(±)-Aspidospermidine の全合成および β-シリルケトンを用いた新規反応の開発』

英文題名

『Total synthesis of (±)-aspidospermidine and development of a new reaction of β-silyl ketone』

金沢大学大学院自然科学研究科
生命科学専攻
生理活性物質科学講座

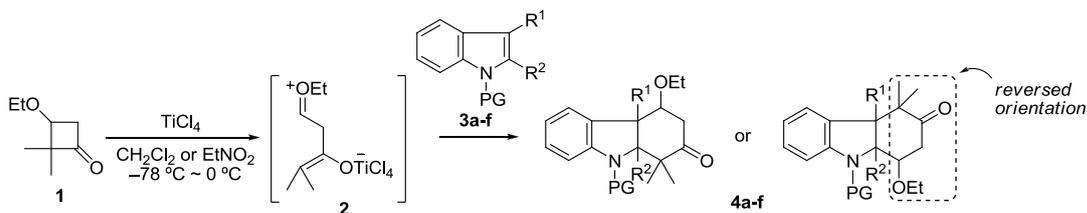
学生氏名 河野 瑞貴

Hydrocarbazoles are found in the skeletons of many alkaloids, such as strychnine. Alkaloids and synthetic small molecules with a hydrocarbazole structure exhibit a broad range of important bioactivities. For the synthesis of structurally diverse and complex hydrocarbazoles, we have developed a new formal [4+2] cycloaddition between indoles and cyclobutanones that can proceed in both an intra- and an intermolecular manner. Furthermore, the reaction was applied to the total synthesis of (±)-aspidospermidine.

Organosilanes are highly versatile synthetic intermediates which have been used extensively in complex molecule synthesis. However, β-silyl carbonyl compounds, obtained easily from enones by conjugate addition of silyl groups, are mainly only used for protection of α,β-unsaturated carbonyl compounds or introduction of β-hydroxy group by Tamao-Fleming oxidation. Herein, we describe a new synthetic utility of β-silyl ketones for olefination involving C-C bond formation and skeletal rearrangement.

ヒドロカルバゾール骨格は, strychnine, kopsane, strictamine, aspidospermidineなど多くのアルカロイドに含まれる重要な骨格である。ヒドロカルバゾール類は, インドールとジエンとの Diels-Alder反応によって構築することができるが, 極めて電子不足型のジエンを用いる必要があるなど, 反応条件に制限がある。また, 環化付加の配向性を逆転させることが難しい。したがって, 構造的に多様なヒドロカルバゾール骨格の効率的な合成法の開発は, 現在もなお重要な課題といえる。著者は, シクロブタノンとインドールとの形式的[4+2]環化付加反応を開発し, さらに本反応を用いて(±)-aspidospermidineの全合成を行った。

著者の所属研究室では, ルイス酸を用いて3-エトキシシクロブタノン**1**を活性化することにより双極性活性種**2**が生じ, アルデヒドやケトンとの形式的[4+2]環化付加反応が進行することを報告している。¹ 著者は, インドールの C2-C3 位の二重結合に対しても本環化付加反応は進行すると考え, 検討を行った(Table 1)。ルイス酸として TiCl₄を用いたところ, *N*-Ts インドール**3a**と**2**との環化付加反応が進行し, 環化体**4a**を収率 98%, エトキシ基の立体化学が異なるジアステレオマーの混合物(endo/exo = 85:15)として得た。*N*-Cbz-3-メチルインドール**3b**を用いた場合にも反応は円滑に進行したが, 環化付加の配向性が完全に逆転することが分かった。*N*-Bn-3-メチルインドール**3c**を用いたところ, 化合物**3a**と同様の配向性にて反応が進行し, 化合物**4c**を得た。本環化付加反応は, 三環性インドール**3d**もしくは**3e**を用いた場合にも進行し, kopsane または minfiensine の部分骨格を有する化合物**4d**, **4e**をそれぞれ与えた。3位にチオメチル基を有するインドール**3f**とシクロブタノン**1**との環化付加反応により環化体**4f**を得た。化合物**4f**に対し Raney ニッケルを用いて脱硫反応を行うことにより, 環化体**4a**の配向異性体である化合物**5**を合成することができた。つまり, 本環化付加反応を用いることにより, 配向性を制御してヒドロカルバゾール類を合成することが分かった。



entry	indole	product	entry	indole	product
1		 4a : 98% (85 : 15) ^a	4		 4d : 88% (67 : 33) ^a
2		 4b : 85% (13 : 87) ^a	5		 4e : 61% ^c (52 : 48) ^a
3		 4c : 83% ^b (83 : 17) ^a	6		 4f : 65% (single)

^a Endo/exo ratio. The structure of the major diastereomer is shown. ^b EtAlCl₂ was used as Lewis acid. ^c Et₂AlCl was used as Lewis acid.

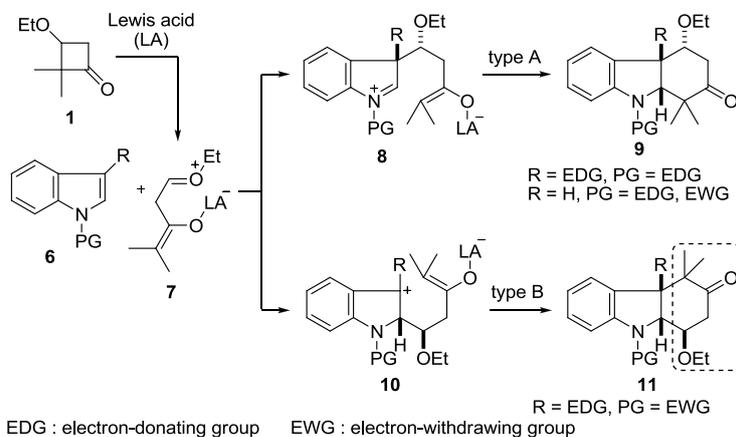
4f $\xrightarrow[\text{-20 } ^\circ\text{C}]{\text{Raney Ni}}$ 5 (regioisomer of 4a)

kopsane

minfiensine

Table 1

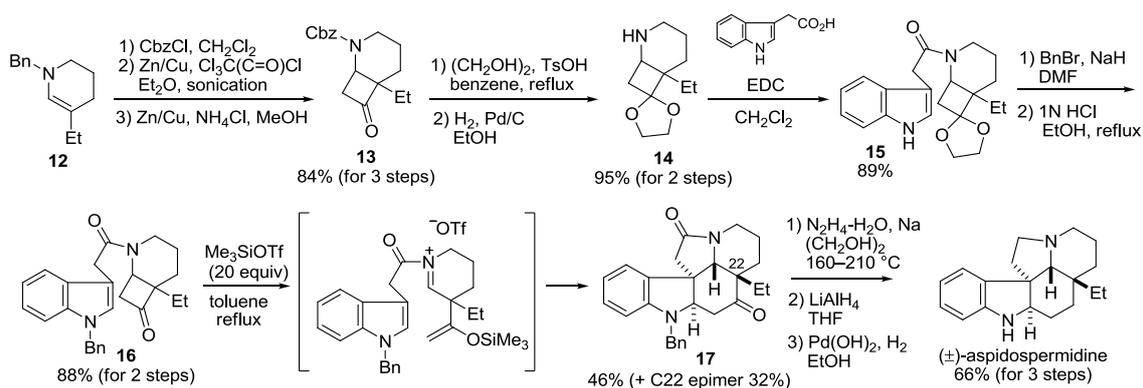
反応機構を以下のように考察した(Scheme 1). シクロブタノン **1** をルイス酸(LA)によって活性化することにより、双極性活性種 **7** が生成する. 生じた **7** に対し、インドール **6** の付加反応が起こり、イミニウムカチオン **8** またはベンジルカチオン **10** が中間体として生成する. 置換基 R が水素の場合には、**10** より **8** がより安定



Scheme 1

となり、type A の経路にて進行する. 一方、置換基 R が電子供与基の場合には、インドール窒素の保護基によって生成物が異なる. 保護基が電子供与基の場合には、中間体 **8** の方がより安定となり、type A にて反応が進行する. 一方、保護基が電子求引基の場合には、中間体 **10** の方がより安定となり、type B にて反応が進行する.

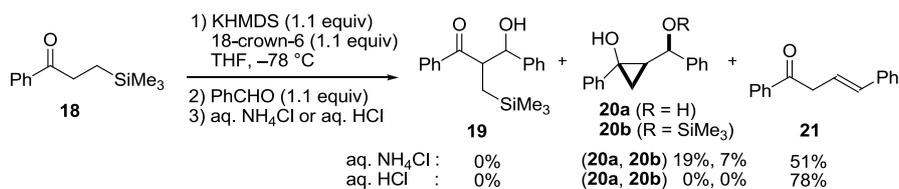
分子内[4+2]環化付加反応を鍵反応に用いる(±)-aspidospermidine の全合成を行った(Scheme 2). 既知化合物 **12**² から 8 工程を経て, 環化前駆体である化合物 **15** を合成した. 環化付加反応の条件検討を行った結果, 還流トルエン中, ルイス酸として Me₃SiOTf を過剰量用いることにより, 化合物 **16** の分子内[4+2]環化付加反応が進行し, 目的化合物 **17** を収率 46% にて得た. その際, エチル基の立体が異なる化合物も収率 32% にて得られた. その後, 3 工程を経て, (±)-aspidospermidine の全合成を達成した³.



Scheme 2

有機ケイ素化合物は, ケイ素の電子効果や立体効果に基づいた特徴的な反応性を示すことから, 多彩な有機合成反応に利用されてきた. しかし, β-シリルケトンには玉尾・フレミング酸化による β-ヒドロキシケトン前駆体として, もしくは α,β-不飽和ケトンの保護体としての利用がほとんどであり, その他の応用例はあまり報告されていない. β-シリルケトンは, 対応する α,β-不飽和ケトンから簡便に合成できるため, 新たな反応性を開拓すべく研究に着手した.

18-crown-6 存在下, KHMDS を用いて β-シリルケトン **18** とベンズアルデヒドとの反応を行った(Scheme 3). 飽和塩化アンモニウム水溶液を用いて後処理を行ったところ, 生成物として予想されるアルドール成績体 **19** は全く得られず, シクロプロパノール **20a**, **20b** と β,γ-不飽和ケトン **21** をそれぞれ 19%, 7%, 51% の収率にて得た. 化合物 **20a**, **20b** は単一のジアステレオマーとして得た. 化合物 **21** の二重結合の幾何異性に関しては, *E* 体のみが得られた. また, 反応終了時に塩酸を用いて処理することにより, **20a**, **20b** は消失し **21** のみを収率 78% にて得た. この際, 化合物 **21** の α,β-不飽和ケトンへの異性化は観測されなかった.



Scheme 3

種々のβ-シリルケトンを用いて検討を行った(Table 2). β-シリルケトン **22a**, **22b** を用いたところ, 生成物としてβ,γ-不飽和ケトン **23a**, **23b** をそれぞれ 54%, 60%の収率にて得た. この結果より, 本反応は骨格転位を伴って反応が進行していると考えられる. β-シリルケトン **22c**, **22d** を用いた場合には, それぞれ環縮小反応, 環拡大反応が進行し, 対応するβ,γ-不飽和ケトン **23c**, **23d** を得た.

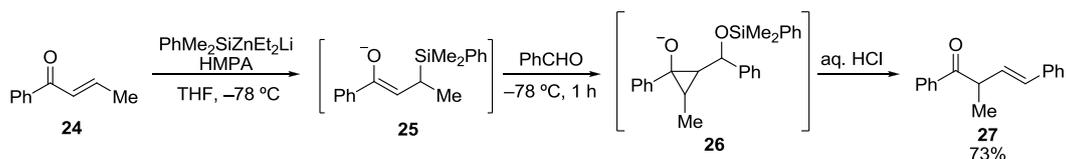
β-silyl ketones	β, γ-unsaturated ketones	yield (%)	β-silyl ketones	β, γ-unsaturated ketones	yield (%)
		54			42 ^a
		60			73 ^b

^a NMR yield. ^b β,γ-unsaturated enone/α,β-unsaturated enone = 75:25.

Table 2

続いて, ワンポット反応によるエノン **24** からβ,γ-不飽和ケトンの合成を試みた(Scheme 4). エノン **24** に対し, HMPA 存在下, 共役付加反応によりシリル基を導入し, 系中にエノラート **25** を発生させた. そこへベンズアルデヒドを加えることによりシクロプロパン体 **26** が生成し, 塩酸処理によって目的とするβ,γ-不飽和ケトン **27** を収率 73%にて得た.

以上の結果から, 著者は炭素-炭素結合の形成と骨格転位を含むβ-シリルケトンの新たな反応性を見出した.



Scheme 4

References

- 1) Matsuo, J.; Sasaki, S.; Tanaka, H.; Ishibashi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11600.
- 2) Norman, M. H.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3370.
- 3) Kawano, M.; Kiuchi, T.; Negishi, S.; Tanaka, H.; Hoshikawa, T.; Matsuo, J.; Ishibashi, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 906.

学位論文審査報告書（甲）

1. 学位論文題目（外国語の場合は和訳を付けること。）

(±)-Aspidospermidine の全合成およびβ-シリルケトンを用いた新規反応の開発

2. 論文提出者 (1) 所属 生命科学 専攻 生理活性物質科学 講座

(2) 氏名 河野 瑞貴

3. 審査結果の要旨（600～650字）

ヒドロカルバゾール骨格は、多くのアルカロイドに含まれる重要な骨格である。申請者は、シクロブタノンとインドールとの形式的[4+2]環化付加反応を開発し、インドール窒素上の保護基やインドール3位の置換基、ルイス酸などの反応条件を選択することにより、配向性を制御してヒドロカルバゾール類を合成できることを明らかにした。さらに、分子内[4+2]環化付加反応を鍵反応に用いる(±)-aspidospermidine の全合成を達成した。次に、β-シリルケトンとアルデヒドとの反応を行い、塩酸処理したところ、β,γ-不飽和ケトンを得る新しい方法を見出した。また、本反応は骨格転位を伴って反応が進行していることを明らかにした。さらに、β-シリルケトンの環縮小反応、環拡大反応が進行することも示した。また、エノンに対し、共役付加反応によりシリル基を導入し、アルデヒドを反応させることによりシクロプロパン体が生成し、酸処理によってβ,γ-不飽和ケトン合成する手法を見出した。以上のように、申請者はシクロブタノンとインドールとの環化付加反応とβ-シリルケトンを用いる新しい反応を開発し、有機合成化学における意義は大きい。したがって、本論文は博士（薬学）に値するものと判定した。

4. 審査結果 (1) 判定（いずれかに○印） 合格 ・ 不合格

(2) 授与学位 博士（薬学）