

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

## 主論文の要約

論文題目 エステルを基質としたベンゼン環構築法の開発と  
Densanin A および B の合成研究

氏名 上田 喬介

## 論文内容の要約

### ① エステルを基質としたベンゼン環構築法の開発

#### 【背景】

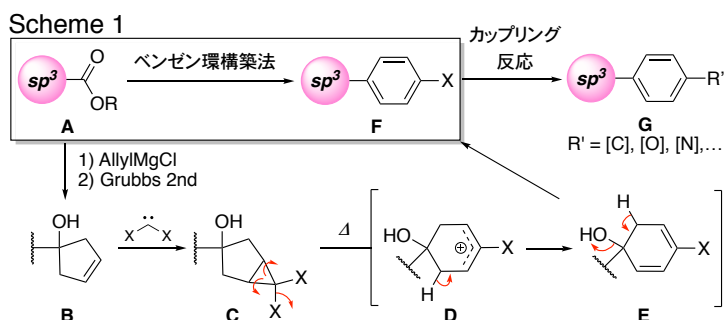
医薬品開発において、ベンゼン環はその置換基の変換が簡便なために構造最適化の良い足がかりとなる。特にハロゲン化ベンゼンは、ハロゲン原子を足がかりとしたカップリング反応を行うことで多様な置換基の導入が可能であるために、利便性の高い部分構造である。一方で  $sp^3$  性の高い骨格の化合物は薬物動態の観点から重要であるが<sup>1)</sup>、探索時における骨格の修飾による最適化は必ずしも容易ではない。

このような特徴がある  $sp^3$  炭素骨格とベンゼン環を持つ化合物の効率的な合成法を確立できれば、薬物動態および構造最適化において高いポテンシャルを秘めた化合物を新たに調製できるようになり、医薬品開発の手助けになると考えた。この合成法の確立に当たり  $sp^3$  炭素骨格の構築において有用なエステルに着目した。このエステルを用いた主骨格の構築後にベンゼン環へと変換することで、より効率的な合成になりうる。そしてエステルおよびその類縁体を基質としたベンゼン環構築法を開発した。

#### 【反応の詳細と基質適用範囲】

詳細について述べる(Scheme 1)<sup>2)</sup>。エステル **A** に対してアリルグリニヤール試薬を作用させたのちに、第二世代グラブス触媒を用いた閉環メタセシス反応を行うことで3-シクロペンテノール **B** を合成する。生じたオレフィン部位に対してジハロカルベンを作用させることで、シクロプロパン **C** を調製し、加熱することでシクロプロパンの開環(**C**→**D**)と生じたカチオンの解消(**D**→**E**)、続く脱水反応(**E**→**F**)によって *p*-ハロベンゼン **F** が得られる。

基質適用範囲の検証結果を Table 1 に示す。本法はエステル近傍の嵩高さに影響を受けず(entries 1,2)、含窒素化合物へも適用できた(entry 3)。またカルボニル  $\alpha$  位の不斉



点において一切の異性化を伴わずに、ハロベンゼン環の導入が可能であった(Entry 4)。これは特筆すべき点である。最近になりカルボン酸誘導体とベンゼン環のカップリング反応がいくつか報告されているが<sup>3)</sup>、それらは短工程でベンゼン環を導入できる反面、いずれもカルボン酸とその類縁構造に隣接する不斉点において、99% ee といった高い光学純度を有する化合物の合成には至っていない。

Table 1

		$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{X}$				$\text{R}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Br}$					
		$\xrightarrow[\text{THF, 0}^\circ\text{C}]{\text{AllylMgCl}}$		$\xrightarrow[\text{toluene, 60}^\circ\text{C}]{\text{Grubbs 2nd}}$		$\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-aq. NaOH, rt}]{\text{CHBr}_3, \text{BnNEt}_3\text{Cl}}$		$\xrightarrow[\text{DMF, 110}^\circ\text{C}]{\text{2,6-lutidine}}$			
		A		B		C		D			
entry	SM	A	B	C	D	entry	SM	A	B	C	D
1		96%	76%	75%	94%	3		70%	88%	82%	90%
2		76%	86%	-	56% (2 steps)	4		76% 99% ee	96%	71%	92% 99% ee

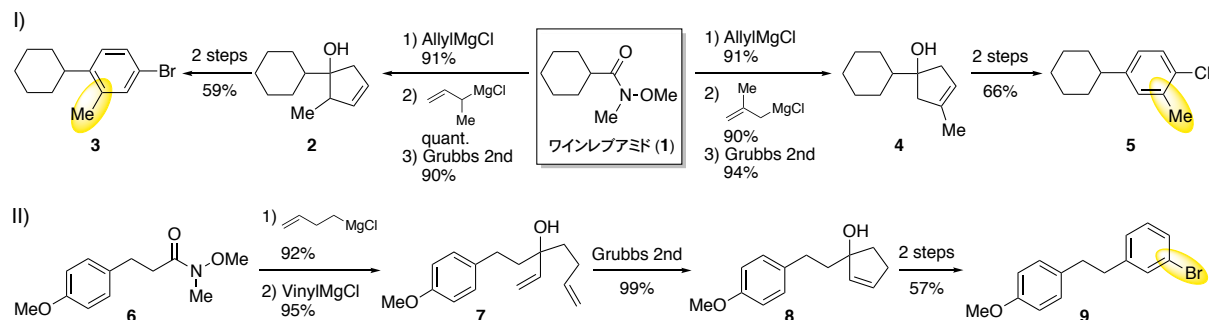
**No racemization!!**

## 【応用】

置換基を有するアリルグリニヤール試薬を導入することで、多置換ベンゼンの合成も可能であり、ワインレブアミド **1** を基質として用いることで非対称ベンゼン **3,5** を合成した (Scheme 2-I)。

またワインレブアミド **6** に対して、ホモアリル基とビニル基の導入後、同様に反応を行うことで *m*-ハロベンゼン **9** が得られることを見出した (Scheme 2-II)。

### Scheme 2

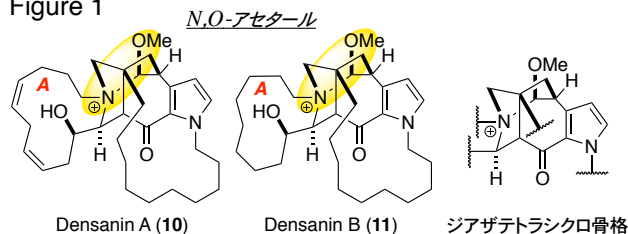


## ②Densanin A および B の合成研究

### 【背景】

Densanin A (**10**) および B (**11**) は、韓国近海に生息する海綿より単離・構造決定されたアルカロイドである (Figure 1)<sup>4)</sup>。その構造は中心となるジアザテトラシクロ骨格と二つの大員環が複雑に縮環した六環式化合物である。その中心骨格にはアンモニウムカチオンを含む *N,O*-アセタールという稀有な部分構造が含まれている。また生物活性として、活性化ミクログリア細胞における一酸化窒素 (NO) の産生抑制作用が知られている。この NO は中枢において神経炎症・変性を引き起こすが、その作用機序や中枢神経変性疾患との関係についての詳細は未だ明らかではない。そこで本天然物およびその類縁体をツールとして用いることで、中枢における NO の役割の解明を指向した本天然物の全合成研究に取り組むことにした。

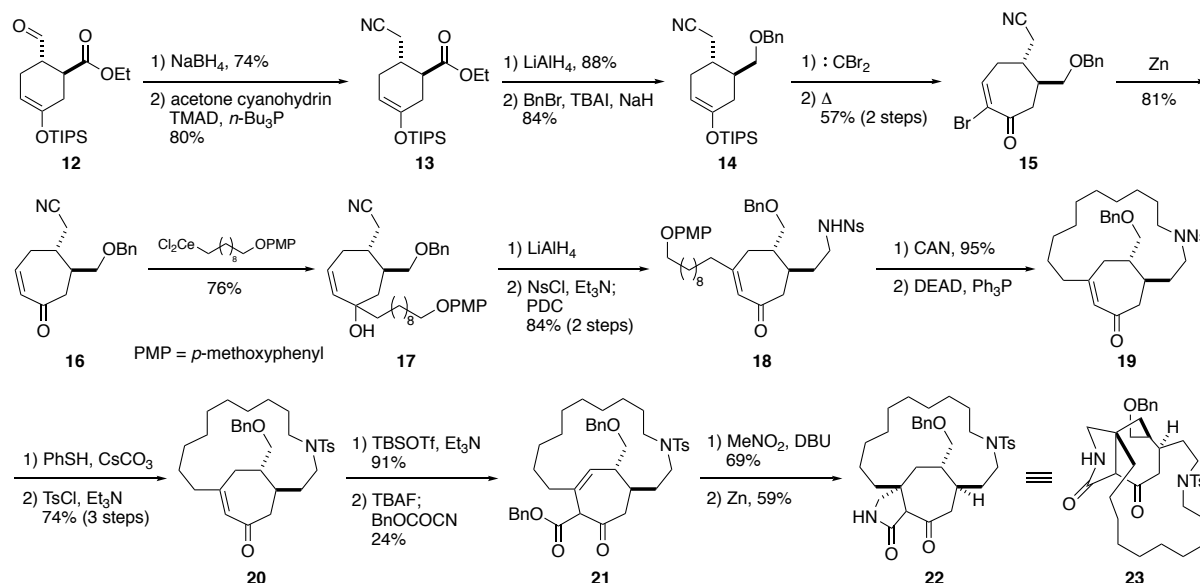
Figure 1



## 【結果】

その結果を Scheme 3 に示す。まず Diels-Alder 反応によって調製したシクロヘキセン **12**<sup>5)</sup> のアルデヒド部位を選択的に還元したのち、角田らによって報告された光延反応によってシアノ基を導入した<sup>6)</sup>。その後、エステル部位の選択的な還元と生じた水酸基のベンジル保護によって **14** を得た。そして **14** の活性オレフィン部位をジブromoシクロプロパン化したのち、加熱することでシクロプロパンの開環による環拡大反応が進行し、**15** を得ることに成功した。次に余分な臭素原子を亜鉛にて還元的に除去した(**15**→**16**)。得られた **16** に対して有機セリウム試薬による大員環架橋鎖に相当する長鎖アルキル基を 1,2-付加反応によって導入した(**16**→**17**)。次に、ニトリル部位をアミンまで還元したのち、Ns 基の導入と PDC による第三級アリルアルコールの酸化転位反応を行なった(**17**→**18**)。その後、PMP 基を CAN 酸化によって除去し<sup>7)</sup>、DEAD、Ph<sub>3</sub>P を作用させることで含窒素 17 員環を構築した(**18**→**19**)。次に、得られた **19** の Ns 基をより化学的に安定な Ts 基へと変換し、**20** を得た。続いてシロキシジエンを経由して、ベンジルオキシカルボニル基をケトン  $\alpha$  位に導入し、ケトエステル **21** を合成した。得られた **21** に対してニトロメタン溶媒中 DBU を作用させることで、オレフィンの異性化とそれに続くニトロマイケル付加反応が進行し、不斉第四級炭素の構築を達成した。そしてニトロ基を亜鉛にてアミンまで還元することによって、一挙に近傍のエステル部位と反応し  $\gamma$ -ラクタム **22** を得ることに成功した。

Scheme 3



【参考文献】 (1) Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6753. (2) Ueda, K.; Umihara, H.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3191. (3) Zuo, Z.; Cong, H.; Li, W.; Choi, J.; Fu, G. C.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1832. (4) Hwang, B. S.; Oh, J. S.; Jeong, E. J.; Sim, C. J.; Rho, J.-R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6154. (5) You, L.; Liang, X.-T.; Xu, L.-M.; Wang, Y.-F.; Zhang, J.-J.; Su, Q.; Li, Y.-H.; Zhang, B.; Yang, S.-L.; Chen, J.-H.; Yang, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10120. (6) Tsunoda, T.; Uemoto, K.; Nagino, C.; Kawamura, M.; Kaku, H.; Ito, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7355. (7) Fukuyama, T.; Laird, A. A.; Hotchkiss, L. M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6291. (8) For synthetic studies, see: Shi, S.; Shi, H.-W.; Li, J.-L.; Li, F.; Chen, L.; Zhang, C.; Huang, Z.-Y.; Zhao, N.; Li, N.; Yang, J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1949.