

One-Pot 不斉 6 π -アザ電子環状反応を用いた インドールアルカロイド, (-)-Guettardine の全合成

関西学院大学大学院理工学研究科
化学専攻 勝村研究室 北村 能雄

インドールアルカロイドは、強い生物活性を示すものが多く知られており、その一般的合成法の開発は興味深い。インドールアルカロイドの中には、基本的核構造として多置換ピペリジンを有するものがよく見られる。そこで、インドールを有する多置換ピペリジンを簡便に合成し、ピペリジン環上の置換基を望む立体配置に制御することができれば、様々なインドールアルカロイドの合成が可能となる。我々の研究室では、独自に開発した One-Pot 不斉 6 π -アザ電子環状反応により、インドールを有する多置換ピペリジン等価体である四環性アミノアセタールの高立体選択的な合成に成功している (図 1)。

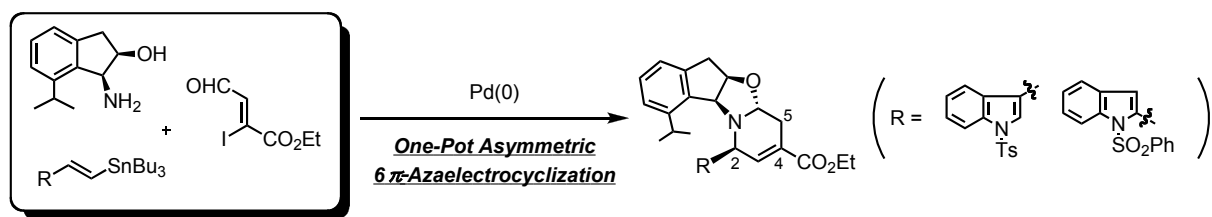


図 1 One-Pot不斉6 π -アザ電子環状反応

また、四環性アミノアセタール **1** を還元した後に Sc(OTf)₃ を作用させると、5 位の置換基における立体配置が完全に反転することを見出している (図 2)。これは、化合物 **1** と **3** における熱力学的な安定性の違いを利用したものである。

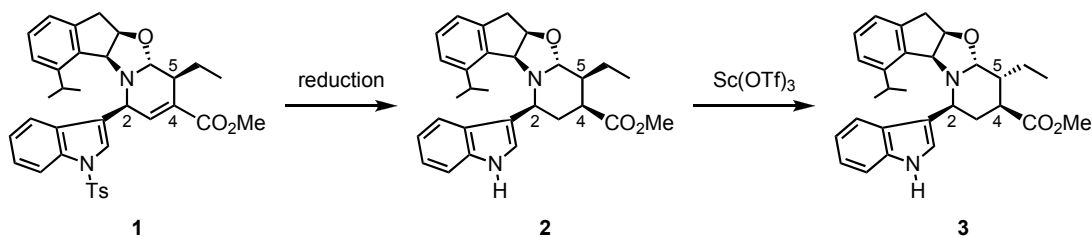


図 2 5位の置換基におけるエピメリ化

これまで、One-Pot 不斉 6 π -アザ電子環状反応で用いるインドール化合物は、インドールの 2 位または 3 位の方のみ置換基を持った化合物でしか行われていなかった。そこで、非常に混み合った 2,3-置換インドール **6** と四置換オレフィン **5** を用いた One-Pot 不斉 6 π -アザ電子環状反応および、この反応で得られる四環性アミノアセタール **7** の 5 位における置換基の立体反転を実現できれば、インドールアルカロイドである(-)-Guettardine を合成できると考えた (図 3)。

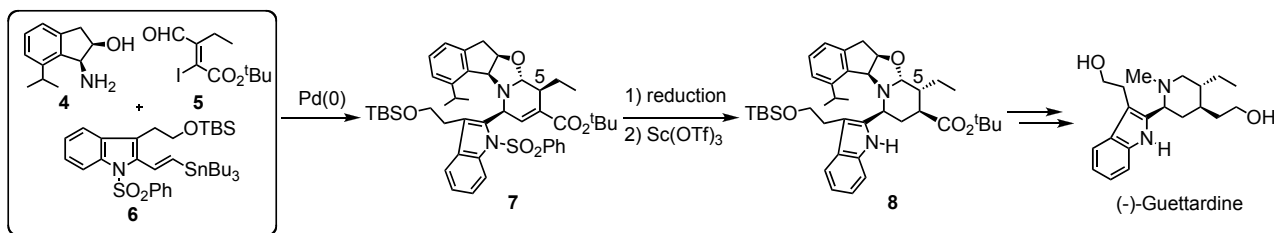


図3 (-)-Guettardineの合成計画

図4に示すように、別途調製したアミノインダノール **4**、四置換オレフィン **5** およびビニルスタナン **6** の三成分での One-Pot 不斉 6π -アザ電子環状反応を検討した結果、望む四環性アミノアセタール **7** が得られた。これを接触水素添加することで **9** とし、続くエピメリ化を検討したところ、 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ではなく *p*-トルエンスルホン酸でも5位での立体反転が起こることを見出し、立体化学をほぼ完全に制御しながら(-)-Guettardine の基本骨格である2,4,5-置換ピペリジン誘導体 **8** を得た。得られた **8** を DIBAL によりエステル基とアミノアセタールを還元し、続いて四酢酸鉛で処理することでインダン基を除去し化合物 **11** とした。この化合物 **11** に対し N-メチル化、Dess-Martin 試薬による酸化、Tebbe 反応を用いて増炭することで化合物 **14** を得た。さらに、**14** をヒドロホウ素化、続く TBS 基の除去を行うことで(-)-Guettardine の合成を達成した。目下、インドールへの保護基の導入による収率の向上を検討している。

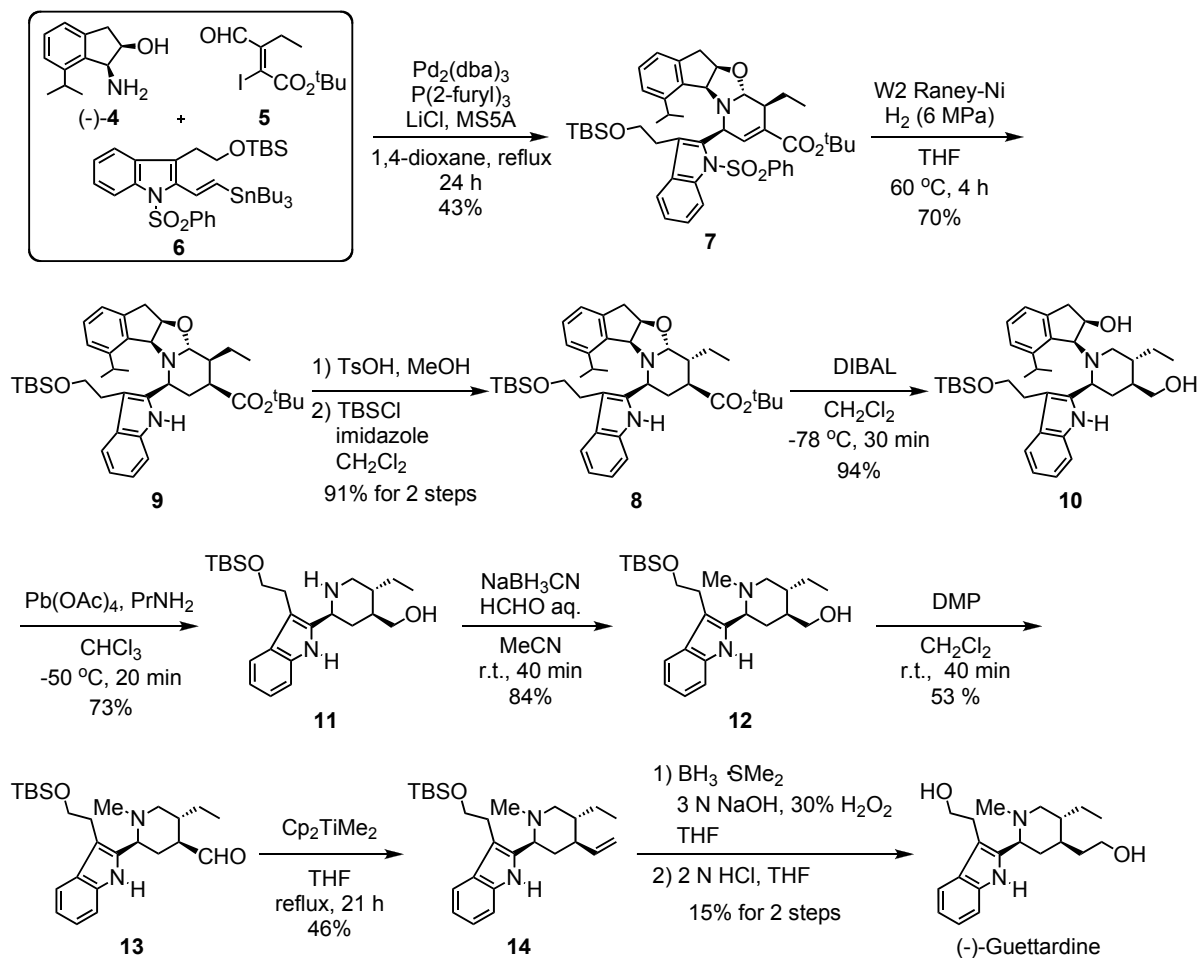


図4 (-)-Guettardineの合成