

脱芳香族的アザスピロ環化による cephalotaxine 類の合成研究

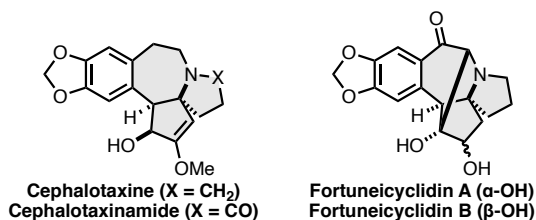
(早大院先進理工¹・早大高等研²) ○上部耀大¹・武藤慶²・山口潤一郎¹

Synthetic Studies of Cephalotaxines using Dearomative Azaspirocyclization (¹*Graduate School of Advanced Science and Engineering, Waseda University,* ²*Institute for Advanced Study, Waseda University*) ○Yota Uwabe,¹ Kei Muto,² Junichiro Yamaguchi¹

The cephalotaxines are a family of alkaloids, which possess a fused-ring system consisting of [4.4]azaspirocyclic and benzazepine. For the concise synthesis of cephalotaxines, we planned to capitalize on our developed Pd-catalyzed dearomative azaspirocyclization of bromofurans with *N*-tosylhydrazones. By using this method and subsequent acid-mediated tandem reaction, the core structure of cephalotaxines was constructed in four steps from commercially available compounds.

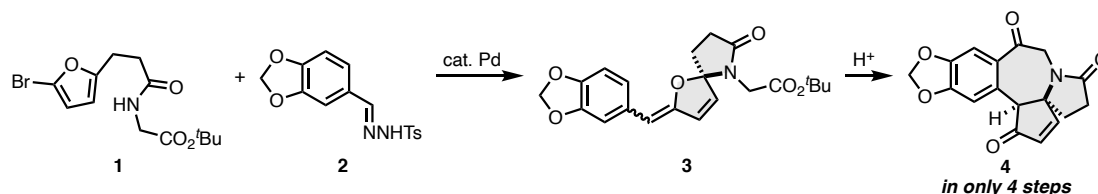
Keywords : *Cephalotaxine; Dearomative Azaspirocyclization; Palladium Catalyst*

Cephalotaxine 類は、高い抗白血病作用を示すアルカロイドである。1963 年に植物イヌガヤから単離されて以降、現在までに酸化度の高い cephalotaxinamide や高度な縮環様式を有する fortuneicyclidin 類など



多様な cephalotaxine 類縁体が知られる¹⁾。これらの cephalotaxine 類は、共通する骨格として構築困難な[4.4]アザスピロ環とベンザゼピンの縮環構造をもつ。

一方、当研究室では最近パラジウム触媒存在下、ブロモアレンと *N*-トシルヒドラゾンとを反応させると、脱芳香族的にアザスピロ環を構築できることを見いだした²⁾。本手法を駆使すれば、容易に調製可能なブロモフランと *N*-トシルヒドラゾンから cephalotaxine 類がもつ炭素骨格を短工程で構築できると考えた。実際に、市販化合物から二工程で合成したブロモフラン **1** とピペロナルから誘導した *N*-トシルヒドラゾン **2** からアザスピロ環化合物 **3** を得ることに成功した。得られた **3** を酸性条件で反応させたところ、転位反応とカルボン酸形成、分子内 Friedel-Crafts 反応が一挙に進行し、cephalotaxine 類がもつ炭素骨格をわずか四工程で構築できた。



- [1] (a) Paudler, W. W.; Kerley, G. I.; McKay, J. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2194–2197. (b) Zhu, L.; Zhu, D.-R.; Zhou, W.-X.; Zhu, J.-M.; Gong, L.-J.; Li, Y.; Kong, L.-Y.; Luo, J.-G. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 2807–2810. (c) Jeon, H. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 3052–3067.
- [2] Yanagimoto, A.; Uwabe, Y.; Wu, Q.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 10429–10435.