

有機化学実験 文献調査

Author: No.7 05253011 Fumiya Kashiwai / 柏井史哉

2025 年 10 月 20 日

1 化合物情報

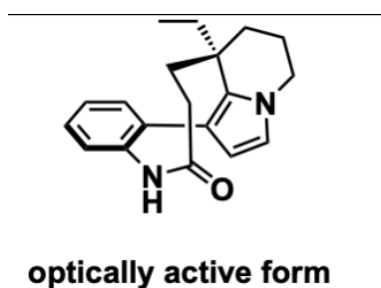


図 1: (-)- Rhazinilam の構造

CAS Registry Number: 36193-36-9

IUPAC 名: Indolizino[8,1-ef][1]benzazonin-6(5H)-one

化合物名: (R) - Rhazinilam / (-)- Rhazinilam

2 経路選択とその根拠

反応スキームは以下に示したとおり、[1] の手法を選択した。連続 15 step で overall の収率が 10% 程度である。また $ee > 99\%$ であることが報告されている。光学活性体の合成を行っている論文を Review 論文 [2] を参考に選抜し、そのうち高い ee で不斉合成を行っている上記の論文を選択した。他の不斉合成法 [3] は、13 step, 19% と今回参考にした方法よりもステップ数が少なく、かつ収率が高いが、光学選択性が 92 : 8 と劣る点と、独自に合成された複雑なキラル試薬を用いていることから除外した。[1] と同じ筆者による [4] はキラルプール法により D-アスパラギン酸から合成しており、特殊な試薬を用いていないため有望であるが、ステップ数が 14 step でほぼ変わらず、収率が 7% と落ちることから [1] を選択することにした。

3 スキーム

次ページの図 2 に示した。

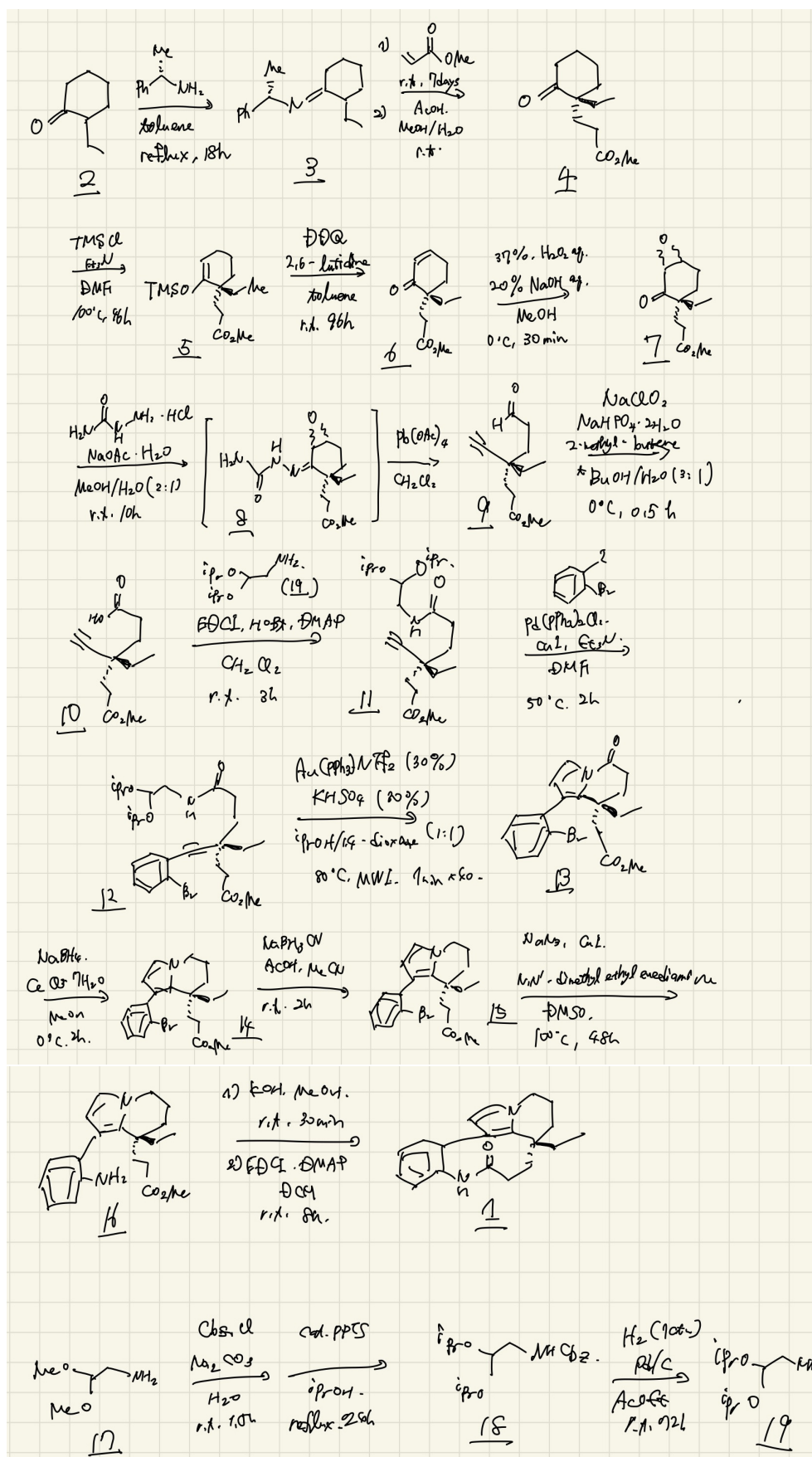


図 2: (-)-Rhazinilam の合成経路

4 実験手順

4.1 注釈

- ・分量の記載のない試薬類は、元論文に記載のなかった部分であり、適量を用いると考えられる。

表 1: 略称の定義

略称	正式名称
Brine	飽和食塩水
CbzCl	Chloroformic Acid Benzyl Ester
DCM	Dichloromethane
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-p-benzoquinone
DMAP	4-Dimethylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
EDCI	1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide Hydrochloride
HOBt	1-Hydroxybenzotriazole Monohydrate
PPTS	Pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate

4.2 2 → 4

化合物 **2** (7.00 g, 55.2 mmol) と toluene (21 mL) をフラスコに量り取り、Dean-Stark 装置をセットする。(S)-1-Phenylethylamine (8.4 mL, 66.2 mmol) を加え、18 h 加熱還流する。冷却後、減圧下で濃縮し、黄色い油状の粗精製物 **3** を得る。

粗精製物 **3** に methyl acetate (7.97 mL, 88.3 mmol) を加え、室温で 7 days 攪拌する。過剰量の methyl acetate を減圧下で除去したのち、AcOH (5 mL)、H₂O (20 mL)、MeOH (10 mL) を加え、室温で 3 h 攪拌したのち、NaCl で飽和させて、Et₂O で 3 回抽出する。有機層を合わせて 1M HCl_{aq.}、飽和 NaHCO₃_{aq.}、Brine で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥、濾過ののち減圧下で濃縮する。カラム精製 (hexane/AcOEt, 8:2) により無色油状の化合物 **4** (9.72 g, 45.8 mmol, 83%) を得る。

4.3 4 → 6

化合物 **4** (9.71 g, 45.8 mmol)、DMF (46 mL) をフラスコに量り取る。Et₃N (31.7 mL, 229 mmol)、TMSCl (23.2 mL, 183 mmol) を室温に加え、100°C で 46 h 攪拌したのち、hexane と water で希釈する。水層を hexane で 3 回抽出する。有機層を合わせて Brine による洗浄、Na₂SO₄ による乾燥、濾過、減圧下で濃縮することで粗精製物 **5** を得る。これ以上の精製操作はせずに次の反応に用いる。

粗精製物 **5** をフラスコに移し、toluene (140 mL) を量り取る。DDQ (11.4 g, 63.0 mmol)、2,6-lutidine (9.12 mL, 63.0 mmol) を室温に加え、室温で 48 h 激しく攪拌したのち、DDQ (7.63 g, 20.9 mmol)、2,6-lutidine

(6.11 mL, 20.9 mmol) をさらに加え、さらに 48 h 攪拌する。AcOEt で希釈し、silica pad で濾過する。黒色固体を AcOEt で繰り返し洗浄し、減圧下で濃縮する。

カラム精製 (hexane/AcOEt, 9:1 - 7:3) により無色油状の化合物 **6** (7.73 g, 36.6 mmol, 80%) を得る。

4.4 **6** → **7**

化合物 **6** (7.70 g, 36.5 mmol)、MeOH (37 mL) をフラスコに量り取る。20% NaOH_{aq.} (0.70 mL, 3.72 mmol)、37% H₂O₂_{aq.} (18.1 mL, 193 mmol) の順に 0°C で加え、30 min 攪拌したのち、AcOH を加えて反応を停止する。反応溶液を Brine に注ぎ、Et₂O を用いて 3 回抽出する。有機層を合わせて NaHSO₃ による乾燥、濾過ののち減圧下で濃縮する。カラム精製 (hexane/AcOEt, 8:2) により化合物 **7** (7.59 g, 33.6 mmol, 92%) を得る。

4.5 **7** → **10**

化合物 **7** (7.57 g, 33.5 mmol)、water (50 mL)、MeOH (100 mL) をフラスコに量り取る。semicarbazide hydrochloride (29.6 g, 265 mmol)、NaOAc (5.71 g, 69.6 mmol) を室温で加え、室温で 10 h 攪拌する。減圧下で MeOH を除去し、DCM を用いて 3 回抽出する。有機層を合わせて Brine による洗浄、NaHSO₃ による乾燥、濾過ののち減圧下で濃縮する。溶媒の留去ののち、白色固体として粗精製物 **8** を得る。これ以上の精製操作はせずに次の反応に用いる。

粗精製物 **8** をフラスコに移し、DCM (170 mL) を量り取る。Pb(OAc)₄ (18.0 g, 40.7 mmol) を -10°C で加え、2 h 攪拌したのち、Celite pad により濾過、減圧下で濃縮して黄色油状の粗精製物 **9** を得る。これ以上の精製操作はせずに次の反応に用いる。

粗精製物 **9** をフラスコに移し、water (30 mL)、*t*-BuOH (90 mL) を量り取る。2-methy-2-butene (35.6 mL, 336 mmol)、NaH₂PO₄ · 2 H₂O (10.6 g, 67.7 mmol)、NaClO₄ (6.20 g, 68.5 mmol) を 0°C で加え、室温で 2 h 攪拌したのち、4 M HCl_{aq.} で反応を停止する。水層を DCM を用いて 5 回抽出する。有機層を合わせて Brine による洗浄、Na₂SO₃ による乾燥、濾過ののち減圧下で濃縮する。カラム精製 (hexane/AcOEt, 3:7) により化合物 **10** (4.54 g, 20.1 mmol, 60%) を得る。

4.6 **10** → **11**

化合物 **10** (4.52 g, 20.0 mmol)、DCM (200 mL) をフラスコに量り取る。EDCI (11.5 g, 60.0 mmol)、HOBT (4.89 g, 40.0 mmol)、DMAP (hogehoge) を加え、次いで化合物 **19** (3.00 g, 30.0 mmol) を 0°C で加える。室温で 3 h 攪拌したのち、飽和 NH₄Cl_{aq.} を加えて停止する。DCM を用いて 3 回抽出する。有機層を合わせて Brine による洗浄、NaHSO₃ による乾燥、濾過ののち減圧下で濃縮する。カラム精製 (hexane/AcOEt, 3:7) により、無色油状の化合物 **11** (5.52 g, 17.8 mmol, 79%) を得る。

4.7 **11** → **12**

化合物 **11** (5.43 g, 17.5 mmol)、DMF (30 mL) をフラスコに量り取る。2-bromiodobenzene (2.7 mL, 21 mmol)、Et₃N (7.2 mL, 53 mmol)、CuI (215 mg, 1.13 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (368 mg, 0.53 mmol) を室温で加え、50°C で 2 h 攪拌したのち AcOEt で希釈し、NH₄Cl_{aq.} を加えて停止する。AcOEt を用いて 3

回抽出する。有機層を合わせて Brine による洗浄、 MgSO_4 による乾燥、Celite pad による濾過ののち減圧下で濃縮する。カラム精製 (hexane/AcOEt, 3:7) により、無色油状の化合物 **12** (6.08 g, 15.1 mmol, 86%) を得る。

4.8 **12** → **13**

化合物 **12** (6.00 g, 14.9 mmol)、1,4-dioxane (150 mL) をフラスコに量り取る。Au(PPh₃)NTs₂ (3.30 g, 4.47 mmol) と KHSO_4 (0.63 g, 4.47 mmol) を室温に加え、80°C でマイクロ波照射 60 sec×40 回 (90 秒インターバル) で反応させたのち飽和 NaHCO_3 aq. を加えて停止する。反応溶液全体を DCM で 3 回抽出する。有機層を合わせて Brine による洗浄、 Na_2SO_3 による乾燥、濾過ののち減圧下で濃縮する。分取 TLC (hexane/AcOEt, 7:3) で精製し、無色油状の化合物 **13** (3.83 g, 9.69 mmol, 65%) を得る。

4.9 **13** → **15**

化合物 **13** (3.55 g, 9.00 mmol)、MeOH (36 mL) をフラスコに量り取る。0°C で NaBH_4 (670 mg, 18.0 mmol)、 $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (7.25 g, 18.0 mmol) の順に加え、2 h 撹拌したのち、飽和 NH_4Cl aq. を加えて停止する。反応溶液全体を DCM で 3 回抽出する。有機層を合わせて Brine による洗浄、 Na_2SO_3 による乾燥、濾過ののち減圧下で濃縮する。茶色油状の粗精製物 **14** を得る。これ以上の精製操作はせずに次の反応に用いる。

得られた粗精製物 **14** をフラスコに移し、AcOH (4.2 mL)、MeCN (42 mL) を量り取る。室温で NaBH_3CN (5.61 g, 90.0 mmol) を加え、2 h 撹拌したのち、飽和 NaHCO_3 aq. を加えて停止する。反応溶液全体を DCM で 3 回抽出する。有機層を合わせて Brine による洗浄、 NaHSO_3 による乾燥、濾過ののち減圧下で濃縮する。分取 TLC (AcOEt) で精製し、無色油状の化合物 **15** (2.81 g, 7.20 mmol, 80%) を得る。

4.10 **15** → **16**

化合物 **15** (2.73 g, 7.00 mmol)、 NaN_3 (2.28 g, 35.0 mmol)、N,N'-dimethylethylenediamine (2.28 mL, 21.0 mmol)、DMSO (14 mL) をフラスコに量り取る。 CuI (2.67 g, 14.0 mmol) を室温に加え、真空にしアルゴン置換する。アルゴン雰囲気下 48 h、100°C で撹拌したのち、飽和 NH_4Cl aq. を加えて停止する。反応溶液全体を DCM で 5 回抽出する。有機層を合わせて Brine による洗浄、 Na_2SO_3 による乾燥、Celite 板による濾過ののち減圧下で濃縮する。分取 TLC (AcOEt) で精製し、無色油状の化合物 **16** (1.47 g, 4.48 mmol, 64%) を得る。

4.11 **16** → **1**

化合物 **16** (1.46 g, 4.46 mmol)、粉末状の KOH (250 g, 4.5 mol)、および MeOH (400 mL) を 0°C でフラスコに量り取る。室温で 30 min 撹拌したのち、0°C で 4 M HCl aq. を加えて停止する。生成物を DCM で 5 回抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥、濾過、減圧下で濃縮して茶色油状物を得る。これ以上の精製操作はせずに次の反応に用いる。褐色の油状粗精製物をフラスコに移し、EDCI (1.28 g, 6.77 mmol)、HOBt (1.03 g, 6.77 mmol)、および DCM (640 mL) を 0°C でフラスコに量り取る。室温で 8 h 撹拌したのち、飽和 NH_4Cl aq. を加えて停止する。反応溶液を DCM で 5 回抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥、濾過、する。反応溶液を AcOEt で 3 回抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥、濾過、減圧下で濃縮する。分取

TLC (AcOEt) で精製し、白色固体として化合物 **1** を (1.00 g, 3.39 mmol, 76%) 得る。

4.12 **17** → **18**

化合物 **17** (7.22 mL, 65.0 mmol)、H₂O (220 mL) をフラスコに量り取る。Na₂CO₃ (8.31 g, 78.4 mmol)、CbzCl (11.2 mL, 75.8 mmol) を 0°C で加え、室温で 1.5 h 撹拌したのち、飽和 NaHCO₃ aq. で反応を停止する。反応溶液を AcOEt で 3 回抽出し、無色油状の粗精製物を得る。これ以上の精製操作はせずに次の反応に用いる。粗精製物をフラスコに移し、*i*-PrOH (220 mL)、PPTS (1.64 g, 6.53 mmol) を室温でフラスコに量りとり、100°C で 24 h 撹拌したのち、飽和 NaHCO₃ aq. で反応を停止する。反応溶液を AcOEt で 3 回抽出し、合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥、濾過、減圧下で濃縮する。カラム精製 (hexane/AcOEt, 8:2) により無色油状の化合物 **18** (14.8 g, 50.1 mmol, 77%) を得る。

4.13 **18** → **19**

化合物 **18** (14.8 g, 50.0 mmol)、Pd/C (Pd : 10%, 2.47 g, 2.31 mmol)、AcOEt (75 mL) をフラスコに量り取る。H₂ (1 atm) 雰囲気下、室温で 12 h 撹拌する。Celite 板を用いて濾過したのち減圧下で濃縮し、黄色油状の化合物 **19** (3.35 g, 33.5 mmol, 67%) を得る。

Reference

- [1] Sugimoto, Kenji; Toyoshima, Kazuki; Nonaka, Shiori; Kotaki, Kenta; Ueda, Hirofumi; Tokuyama, Hidetoshi. Protecting-Group-Free Total Synthesis of (-)-Rhazinilam and (-)-Rhazinicine using a Gold-Catalyzed Cascade Cyclization. *Angewandte Chemie, International Edition* 52(28), 7168-7171 (2013).
- [2] Magnus Pfaffenbach, Tanja Gaich. The Rhazinilam-Leuconoxine-Mersicarpine Triad of Monoterpenoid Indole Alkaloids. *The alkaloids: Chemistry and Biology*, 77, 1-84 (2017).
- [3] Gualtierotti, Jean-Baptiste; Pasche, Delphine; Wang, Qian; Zhu, Jieping. Phosphoric acid catalyzed desymmetrization of bicyclic bislactones bearing an all-carbon stereogenic center: Total syntheses of (-)-rhazinilam and (-)-leucomidine B. *Angewandte Chemie, International Edition* 53(37), 9926-9930 (2014).
- [4] Sugimoto, Kenji; Miyakawa, Yuta; Tokuyama, Hidetoshi. Total synthesis of (-)-rhazinilam using 1,3-dipolar cycloaddition of optically active munchnone intermediate. *Tetrahedron* 71(22), 3619-3624 (2015).