

Title	Enantioselective Synthesis of Highly Functionalized N-Heterocycles via Pictet-Spengler Reaction/Rearrangement Sequence
Author(s)	Aye, Tin Zar
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/89561
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

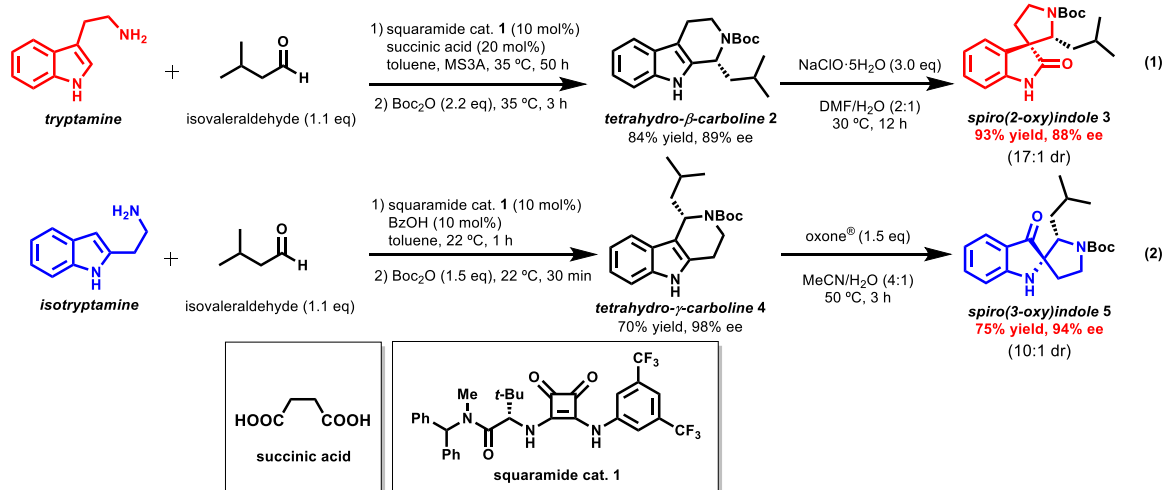
Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

Abstract of Thesis

Name (Tin Zar Aye)	
Title	<p>Enantioselective Synthesis of Highly Functionalized <i>N</i>-Heterocycles <i>via</i> Pictet-Spengler Reaction/Rearrangement Sequence</p> <p>(Pictet-Spengler反応に続く転位反応を鍵工程とする高度に官能基化された含窒素複素環類のエナント選択的合成)</p>
<p>Abstract of Thesis</p> <p>Tetrahydrocarbolines (THCs) such as tetrahydro-β-carbolines (THBCs) and tetrahydro-γ-carbolines (THGCs), are one of the most predominant features of a vast array of naturally occurring alkaloids. Since THCs exhibit the wide range of biological as well as pharmacological activities, THCs have been attractive targets for a long time. In particular, after the discovery of Pictet-Spengler (PS) reaction of tryptamine derivatives, syntheses of THCs have evolved dramatically, parallel to the asymmetric process using chiral organocatalysts. However, the quest for the synthesis of more complex and enantiopure THCs as well as relative derivatives has been still demanded. In this work, I established two non-metallic constructions of chiral spirooxindoles and <i>1H</i>-azocinindoles without losing stereoselectively.</p> <p>Chapter 1 : Efficient Organocatalyzed Synthesis of Spirooxindoles <i>via</i> Enantioselective PS Reaction/Oxidative Rearrangement Sequence</p> <p>Chiral spirooxindoles are also attractive heterocycles and widely found in various biologically active compounds and natural products. Although considerable progress has been made in the asymmetric synthesis of diverse spirooxindoles, their facile construction is a long-lasting challenge in synthetic chemistry.¹ In Chapter 1, I established the enantioselective synthesis of spirooxindoles <i>via</i> organocatalyzed PS reaction,^{2,3} followed by oxidative rearrangement, starting from readily available tryptamine and isotryptamine. I found that chiral squaramide catalyst⁴ 1 promotes the PS reaction of tryptamine with isovaleraldehyde affords THCB 2 after Boc protection of the PS product in 89% ee. Oxidative rearrangement of THBC 2 proceeded smoothly with NaClO\cdot5H₂O to afford spiro(2-oxy)indole 3 in 93% yield keeping high stereoselectivities (88% ee, 17:1 dr) (eq. 1). Since a lower migration propensity of α-carbon of THGC 4, spirooxindole 5 was obtained by using oxone[®] <i>via</i> a semipinacol-type rearrangement in 94% ee and 10:1 dr from isotryptamine in two steps (eq. 2). In this study, one-pot synthesis of spirooxindoles and the Wnt signaling inhibitory activity of the obtained optically pure spirooxindoles involved in colorectal cancer are also described.</p>	

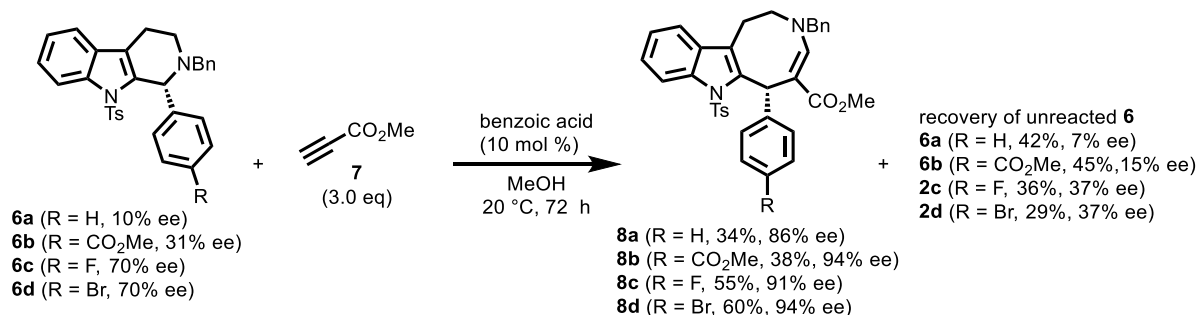


References:

1. Takizawa, S.; Kishi, K.; Kusaba, M.; Jianfei, B.; Suzuki, T.; Sasai, H. *Heterocycles* **2017**, *95*, 761.
2. Klausen, R. S.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 887.
3. Lee, Y.; Klausen, R. S.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5564.
4. Wendlandt, A. E.; Vangal, P.; Jacobsen, E. N. *Nature* **2018**, *556*, 447

Chapter 2 : Stereoselective Synthesis of 1*H*-Azocinoindoles via Chiral Organocatalyzed Amplification

Chiral tetrahydroazocinoindoles are a structural fragment in many alkaloids displaying a broad range of biological activity. Although the major efforts by synthetic organic chemists have been directed toward the development of methods to synthesize analogs of natural products,¹ few asymmetric syntheses of tetrahydroazocinoindoles have been reported to date. In Chapter 2, I report the first asymmetric synthesis of tetrahydroazocino[5,4-*b*]indoles **8** via auto-organocatalyzed amplification.² I found that asymmetric autocatalysis on ring expansion³ of 10-70 % ees of THBCs⁴ **6** with methyl propiolate (**7**) produced tetrahydroazocino[5,4-*b*]indole **8** in 34 to 60% yields and up to 94% ee without using any chiral reagents, together with recovery of unreacted **6** in 29 to 42% yields with **7** to 37% ees. In this work, the substrate scope, limitations and plausible reaction mechanism are also investigated.



References:

1. Kirillova, M. S.; Miloserdov, F. M.; Echavarren, A. M. *Org. Chem. Front.*, **2018**, *5*, 273.
2. Soai, K.; Shibata, T.; Morioka, H.; Choji, K. *Nature* **1995**, *378*, 767.
3. Voskressensky, L. G.; Borisova, T. N.; Chervyakova, T. M.; Titov, A. A.; Kozlov, A. V.; Sorokina, E. A.; Samavati, R.; Varlamov, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *50*, 658.
4. Kondo, M.; Matsuyama, N.; Aye, T. Z.; Mattan, I.; Sato, T.; Makita, Y.; Ishibashi, M.; Arai, M. A.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 2648.

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (TIN ZAR AYE)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	鈴木 孝禎
	副 査	教授	村田 道雄
	副 査	教授	深瀬 浩一
	副 査	准教授	鈴木 健之
	副 査	准教授	滝澤 忍
論文審査の結果の要旨			
<p>光学活性な spirooxindoles や azocinoindoles のような三環式含窒素複素環類には、生物活性を示すものが多く、近年これらキラル骨格の短工程かつ高原子効率な構築法の開発が注目を集めている。</p> <p>本学位申請者は、トリプタミン類と様々なアルデヒドとの不斉 Pictet-Spengler 反応により誘導される tetrahydrocarbolines を鍵中間体に、ジアステレオ選択的転位反応による spirooxindoles 骨格の簡便不斉合成法の確立、及びプロピオール酸メチルとの付加/環拡大連続反応と自動触媒型速度論的光学分割を鍵工程とする azocinoindoles 骨格の不斉合成研究を行った。</p> <p>不斉 Pictet-Spengler 反応では、squaramide 型不斉有機分子触媒とアキラルなプレンステッド酸とを組み合わせることで、高収率かつ高エナンチオ選択的に鍵中間体 tetrahydrocarbolines の合成を達成した。本合成法は反応基質として様々な種類のアルデヒドを用いることで多様な官能基を持つ類縁体を合成可能であることを示した。</p> <p>Tetrahydrocarbolines の酸化転位反応によるスピロオキシインドール誘導体の不斉合成では、tetrahydro-β-carbolines には、酸化剤 NaOCl · 5H₂O を用いることで、tetrahydro-γ-carbolines には、oxone®によるエポキシ中間体を經由する semipinacol 型転位反応を適用することで、光学純度を損なうことなく高ジアステレオ選択的に対応する 2-及び 3-spirooxindoles の合成を達成した。これら spirooxindoles の one-pot 合成法も確立し、本手法の実用性を示した。合成した化合物群の生物活性を精査したところ、中程度の強さながら Wnt シグナル伝達阻害活性を示す spirooxindoles 化合物を見いだした。尚、本研究成果は Wiley-VCH 社発行の Advanced Synthesis & Catalysis 誌に発表し、採択されている。</p> <p>Azocinoindoles 骨格不斉合成研究においては、aza-Michael 付加/環拡大連続反応において、自動触媒型速度論的光学分割現象を見出し、低光学収率の tetrahydrocarbolines 原料から高光学収率にて目的の azocinoindoles 骨格の構築に成功した。出発原料と生成物のプロピオール酸メチルへの aza-Michael 付加反応により系中にて生成するホモ、及びヘテロダイマーと原料との平衡が自動触媒型速度論的光学分割の鍵であることを様々なコントロール実験から明らかにした。</p> <p>本研究では、触媒探索、基質一般性、最適反応条件など十分な検討を行っている。</p> <p>よって、本論文は博士(理学)の学位論文として十分価値あるものと認める。</p>			