

酸化反応を鍵とする多環性アルカロイドの合成研究

東北大学大学院薬学研究科 徳山英利

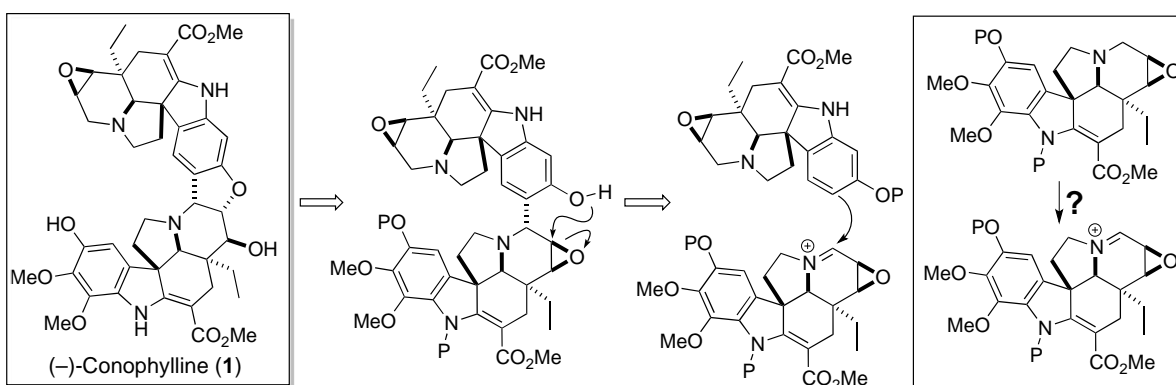
1. はじめに

最近、合成中盤以降で骨格の官能基化を行う、“Late-Stage Functionalization”の考えに基づいた画期的な合成が徐々に報告されはじめている¹。このような合成戦略は、合成初期から高い酸化段階の不安定な官能基を維持する必要が無く、合成設計の自由度が高まるため極めて魅力的である。しかし、窒素官能基を多数含むアルカロイド合成への応用は、酸化的条件下でのアミンの高い反応性による様々な副反応のため一筋縄ではいかないことも予想される。本講演では、多環性アルカロイドの全合成研究において、敢えて酸化反応を組み込んで合成を進めた例を紹介したい。

2. Conophylline の全合成²

Conophylline (**1**)は、1992年、*Tabernaemontana divaricata* の葉から単離された二量体型インドール型アルカロイドである。この化合物は、中央部のジヒドロベンゾフラン環をはさんで類似の二つのアスピドスペルマ型インドールユニットが結合した特異な構造を有している。生合成的には、これら上下二つのインドールユニットが、最終段階で酸化的に結合して生成したと考えられる。そこで、多くの官能基を有する上下二つのユニットを、最終段階で酸化的にカップリングするチャレンジングな経路を計画した (Scheme 1)。この経路での最大の問題点は、3級アミン部位でのイミニウム塩の生成に関する位置選択性である。

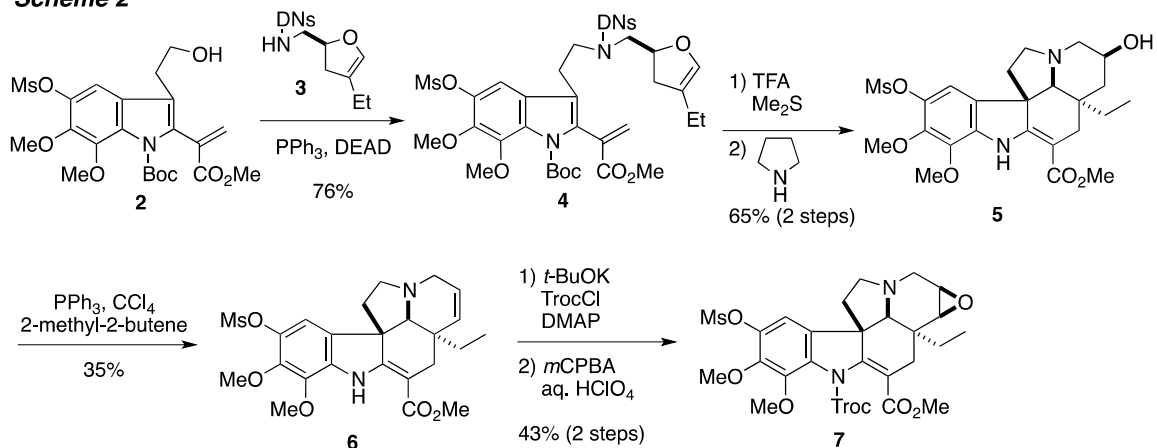
Scheme 1



下部ユニットのアスピドスペルマ骨格は、vinblastine の全合成で用いたカスケード反応³を応用して構築した (Scheme 2)。まず、インドール誘導体 **2** とアミンユニット **3** を光延反応で縮合し **4** とした。次に、TFA により Boc 基の除去とジヒドロフラン環の水和を行った後、DNs 基をピロリジンにより除去したところ環化反応が進行し、

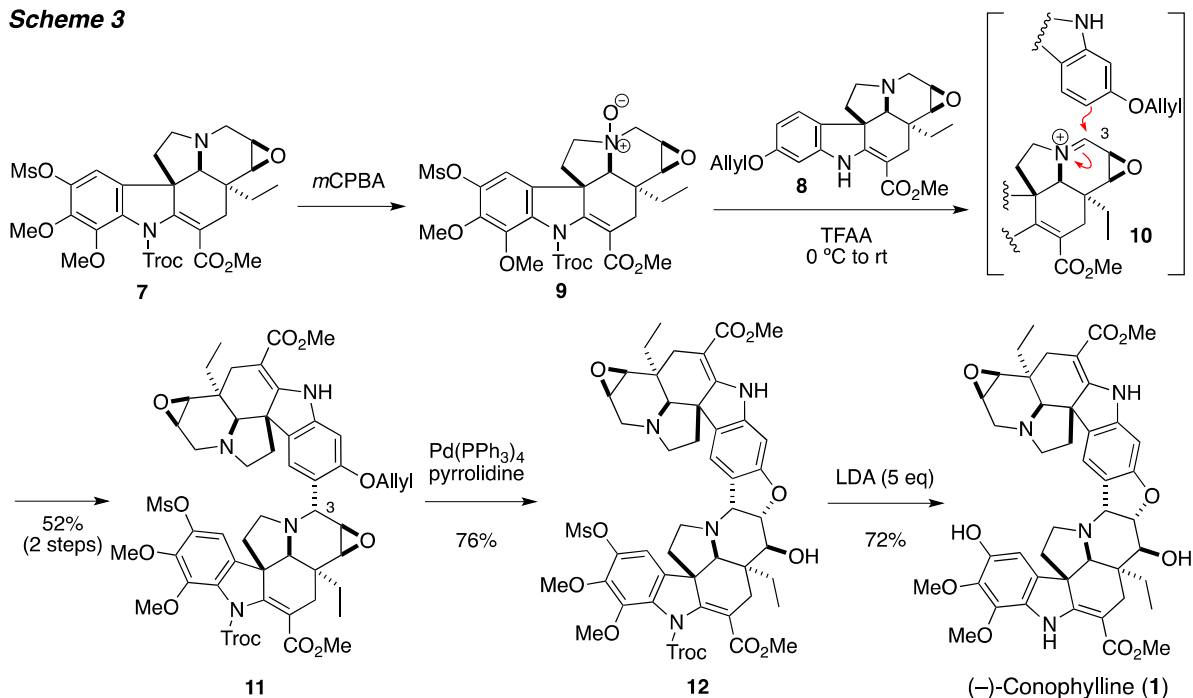
5 環性中間体 **5** を単一異性体として得た。脱水反応によって形成された二重結合の *m*CPBA による選択的な酸化反応は、エナミン部分を Troc 基で保護した後、過塩素酸を用いて第三級アミンをプロトン化しながら行うことで実現できた。

Scheme 2



同様にして上部ユニット **8** を合成し、酸化のカップリング反応を試みた。その結果、Polonovski-Potier 反応を用いた位置及び立体選択的なカップリング反応を確立することに成功した (Scheme 3)。まず、下部ユニット **7** を *m*CPBA により *N*-オキシド **9** とし、**8** の存在下 TFAA を作用させたところ、位置選択的なイミニウム塩 **10** の生成と、続く上部ユニット **8** の α 面からの求核付加反応により、カップリング生成物 **11** を単一異性体として得ることができた。続いて、アリル基を除去したところ、エポキシドへの 5-*exo* 閉環反応が速やかに進行し **12** を得ることができた。最後に、LDA を用いてメシル基と Troc 基の除去を同時に行い、(-)-conophylline (**1**) の全合成を達成した。

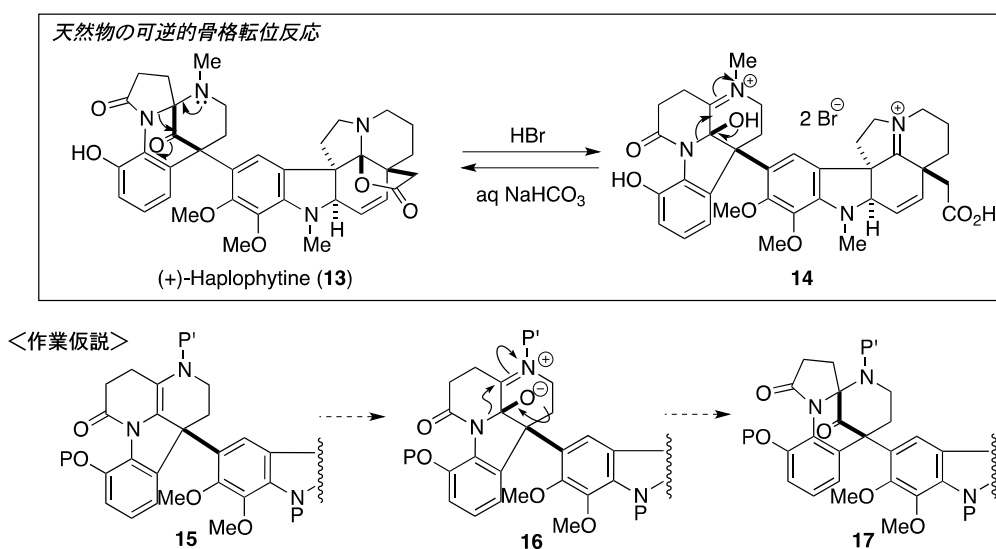
Scheme 3



3. (+)-Haplophytine の全合成⁴

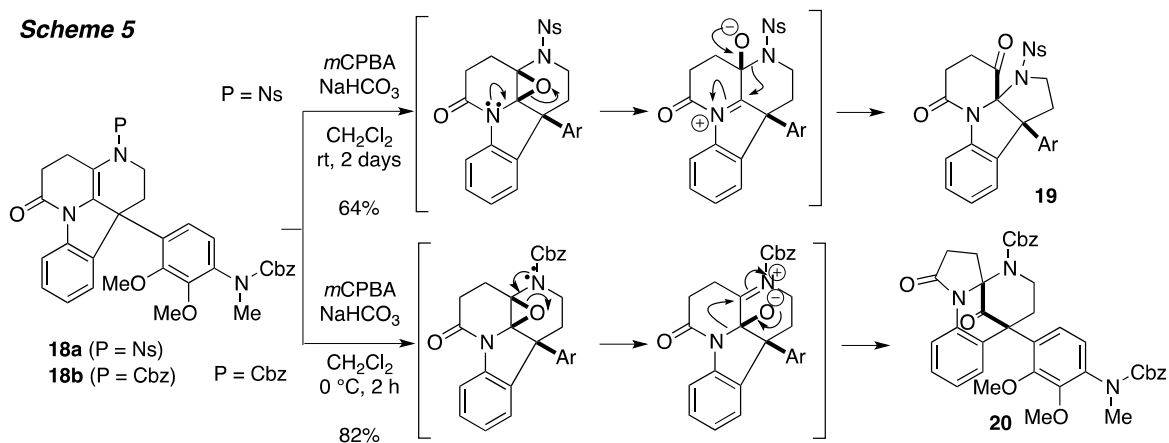
(+)-Haplophytine (**13**)は、1950年代中南米産の植物 *Haplophytone cimidum* から単離された二量体型インドールアルカロイドである。アминаール構造を有する4環性左セグメントがアスピドスペルマ型右部ユニットと結合した他に例の無い特異な構造を有しており、合成標的化合物として広く注目を集めている。アминаールの構築は、ケトンとジアミンの縮合反応を用いるのが常法であるが、ここでは、構造決定の過程で見いだされた haplophytine (**13**)の **14** への興味深い転位反応⁵ (Scheme 4)をヒントに、比較的合成容易なテトラヒドロ-β・カルボリン **15** の酸化に続くカスケード型の骨格転位反応 (**16**→**17**)による左セグメントの構築を考え検討を開始した。

Scheme 4



まず、作業仮説として設定した酸化的転位反応に関し、モデル反応を試みた (Scheme 5)。アリアルインドレニン **18a** を *m*CPBA と反応させたところ、驚いたことに、作業仮説で予想した骨格ではなく、ピロロ[2,3-*b*]インドール誘導体 **19** が主生成物として得られた。反応は、convex 面からのエポキシ化に続きアニリド窒素の電子供与でエポキシ環が開裂し、semi-pinacol 型の転位反応が進行して **19** を与えたと考

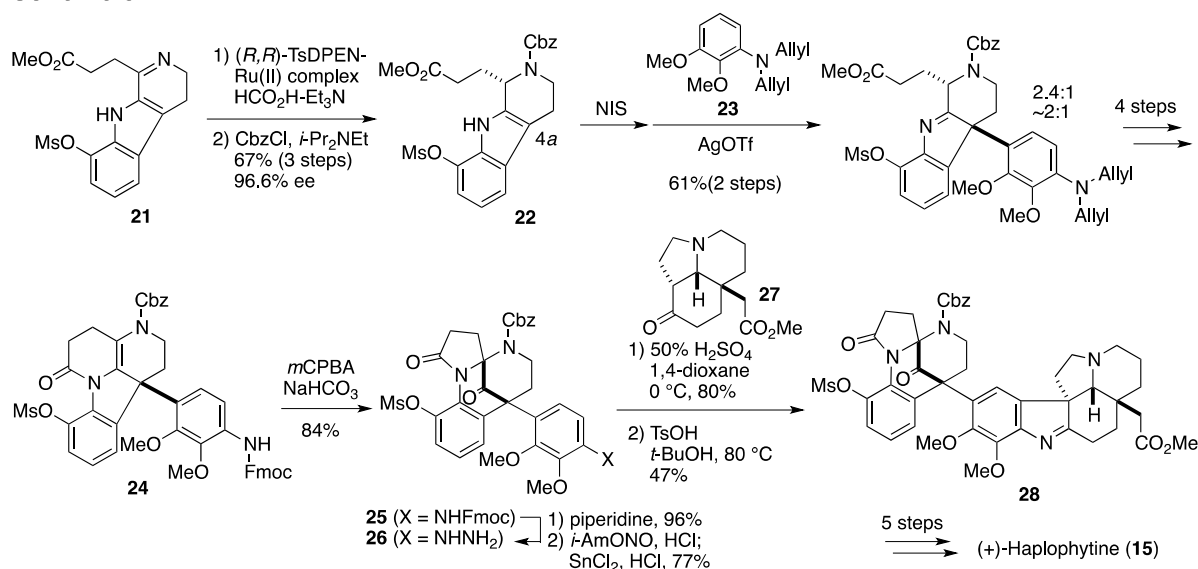
Scheme 5



えられる。そこで、右上側の窒素の電子密度を増やせば、望みの位置でのエポキシ環の開裂と転位反応が起こるのではないかと考え、Ns基のかわりにCbz基を有する**18b**を合成し酸化条件に付した。その結果、望みの化合物**20**を得ることができた。

左セグメントのモデル化合物として設定した**20**のアニン部分に対応するヒドラジンに変換できれば、Fischer indole 合成により haplophytine 右部ユニットが構築できるのではないかと考え、光学活性体での合成検討を開始した(Scheme 6)。まず、ジヒドロ-β-カルボリン**21**を不斉還元条件に付し、光学活性テトラヒドロ-β-カルボリン**22**とした。続いて、ヨードインドレニンを経たアニリンユニット**23**の導入、ラクタム形成、保護基の変換により**24**へと導いた。ここで、*m*CPBAを作用させると望む転位反応が進行し、アミナルを有する左セグメント**25**を光学活性体として与えた。次に、アリアルヒドラジン**26**へと誘導後、3環性アミノケトン**27**とのFischer indole 合成により**28**を得て、最後に酸化的にラクトン環の構築を行い、(+)-haplophytine (**13**)の全合成を達成した。

Scheme 6



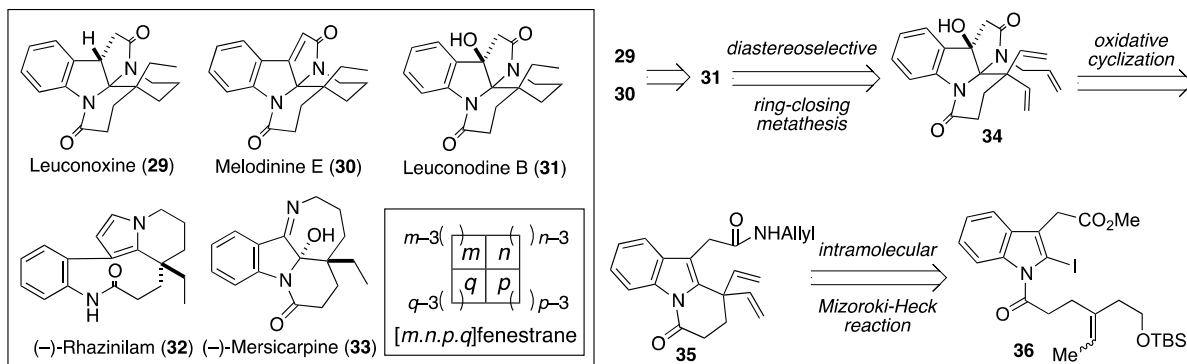
4. Leuconoxine および関連化合物の全合成⁶

Leuconoxine (**29**)、melodinine E (**30**)、および leuconodine B (**31**)は、四つの環が窓状に縮環した構造内に、アミナルを含んだ[5.5.6.6]diazafenestrane 骨格を有する五環性インドールアルカロイドである (Scheme 7)。構造のユニークさと、rhazinilam (**32**)や mersicarpine (**33**)などの化合物との生合成的な関連性からも、広く注目されている化合物群である。しかし、全合成例はごく最近報告された Zhu らによる一例に限られている⁷。我々は、rhazinilam (**32**)⁸および mersicarpine (**33**)⁹の全合成を達成したのに続き、本化合物群のアミナルと第4級炭素中心を含む fenestrane 骨格の構築に興味を持ち、合成研究を開始した。

Leuconoxine (**29**)及び melodinine E (**30**)は、それぞれ leuconodine B (**31**)から誘導できると考え、合成標的化合物を**31**とした(Scheme 7)。**31**は、トリエン**34**のジアステ

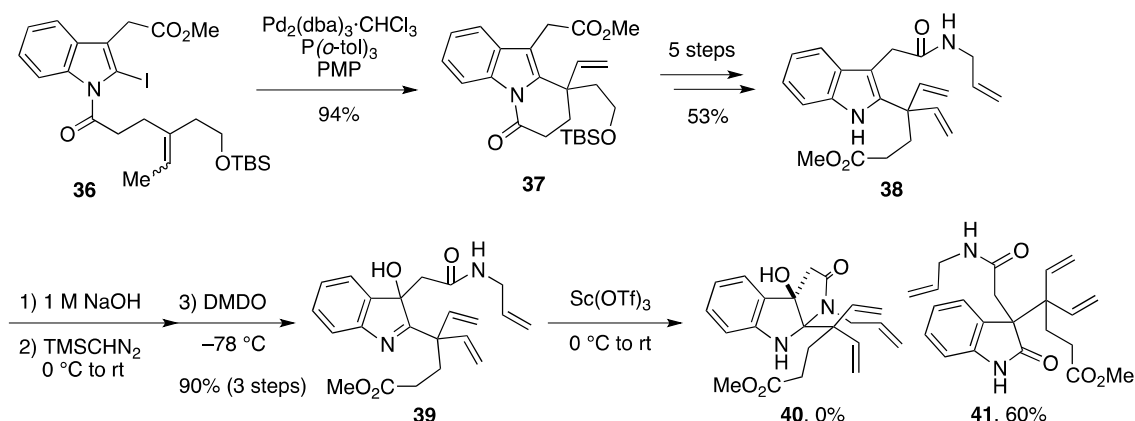
レオ選択的閉環メタセシス反応による fenestranes 骨格の構築と水素添加で合成できると考えた。環状アミナル構造を有するトリエン **34** は、インドール **35** を酸化条件に付し、ヒドロキシインドレニウムイオンの生成と続くアミド側鎖の環化反応により得られると予想した。**35** の四級炭素中心は、*N*-アシルヨードインドール **36** の分子内溝呂木-Heck 反応を経て構築することとした。

Scheme 7



まず、*N*-アシルヨードインドール **36** の分子内溝呂木-Heck 反応により、四級炭素中心の構築を行い(Scheme 8)、数段階の変換によりトリエン **35** を合成した。しかし、**35** の酸化反応は全く進行しなかったため、ラクタム環を開裂して得られる **38** にジメチルジオキシランを作用させたところ、一挙に環化反応が進行した **34** は得られなかったものの、ヒドロキシインドレニン **39** が高収率で得られた。次に、ルイス酸によるイミンの活性化を経るアミナルの形成をもくろみ、 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ を作用させたが、望みの閉環反応の代わりに全く予想外の転位反応が進行し、オキシインドール **41** が得られた。

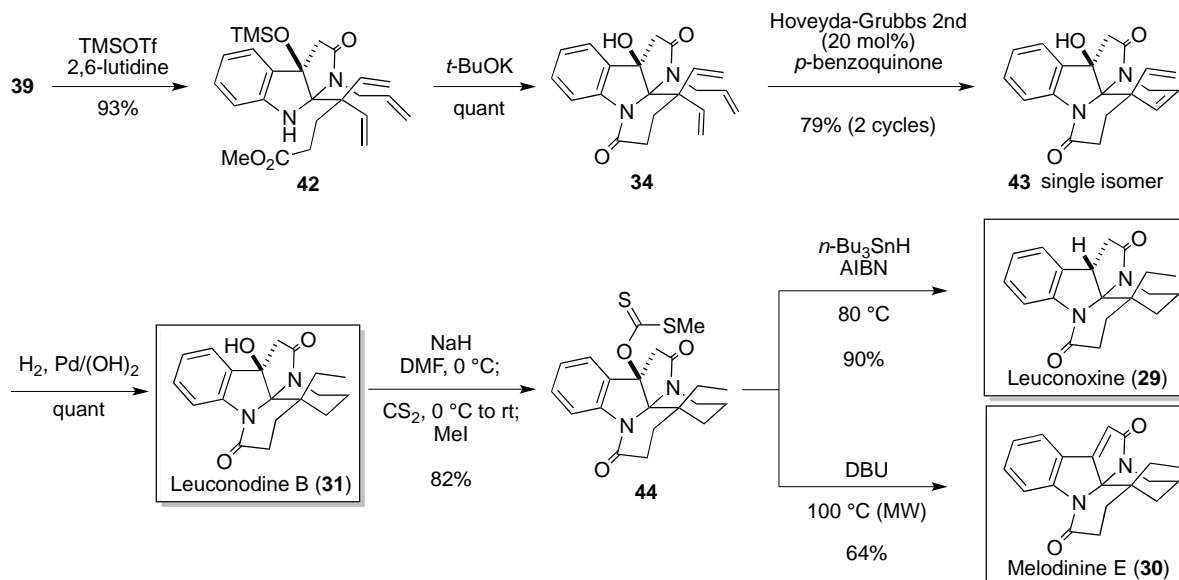
Scheme 8



様々な条件を試したところ、**39** をルチジン存在下 TMSOTf で処理すると、所望のアミナル環化が円滑に進行し **42** が得られた (Scheme 9)。次に、ラクタム **34** へと導いた後、閉環メタセシス反応を試みたところ、反応は完全なジアステレオ選択性で進行し、**43** を単一の異性体として与えた。最後に、水素添加により leuconodine B

(31)の全合成を達成した。また、キサンテート誘導体 44 を経る 2 段階の変換により、leuconoxine (29)と melodinine E (30)の全合成をそれぞれ達成した。

Scheme 9



6. おわりに

以上、酸化反応にこだわった多環性アルカロイドの全合成をいくつか紹介した。通常アルカロイドの合成では、アミノ基に伴うトラブルを避けるために、保護基で強固に保護するか、合成終盤まで導入を先送りする“守り”の合成戦略がよく用いられる。アルコールの酸化と比較して、アミン類の酸化はまだまだ発展の余地が大きい。アミノ基高い反応性をうまく使った、キレの良い“攻めの合成デザイン”が、今後ますます可能になるのではないだろうか。

<参考文献>

1. 例えば、Mendoza, A.; Ishihara, Y.; Baran, P. S. *Nature Chem.* **2012**, *4*, 21.
2. Han-ya, Y.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4884.
3. Yokoshima, S.; Ueda, T.; Kobayashi, S.; Sato, A.; Kuboyama, T.; Tokuyama, H. Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2137.
4. Ueda, H.; Satoh, H.; Matsumoto, K.; Sugimoto, K.; Fukuyama, T.; Tokuyama, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7600.
5. Yates, P.; MacLachlan, F. N.; Rae, I. D.; Rosenberger, M.; Szabo, A. G.; Willis, C. R.; Cava, M. P.; Behforouz, M.; Lakshmikantham, M. V.; Zeigler, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7842.
6. Umehara, A.; Ueda, H.; Tokuyama, H. *Org. Lett.*, Articles ASAP (DOI: 10.1021/ol500903e).
7. Xu, A.; Wang, Q.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 19127.
8. Sugimoto, K.; Toyoshima, K.; Nonaka, S.; Kotaki, K.; Ueda, H.; Tokuyama, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7168.
9. (a) Iwama, Y.; Okano, K.; Sugimoto, K.; Tokuyama, H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2320. (b) Iwama, Y.; Okano, K.; Sugimoto, K.; Tokuyama, H. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 9325.