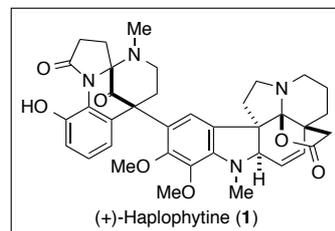


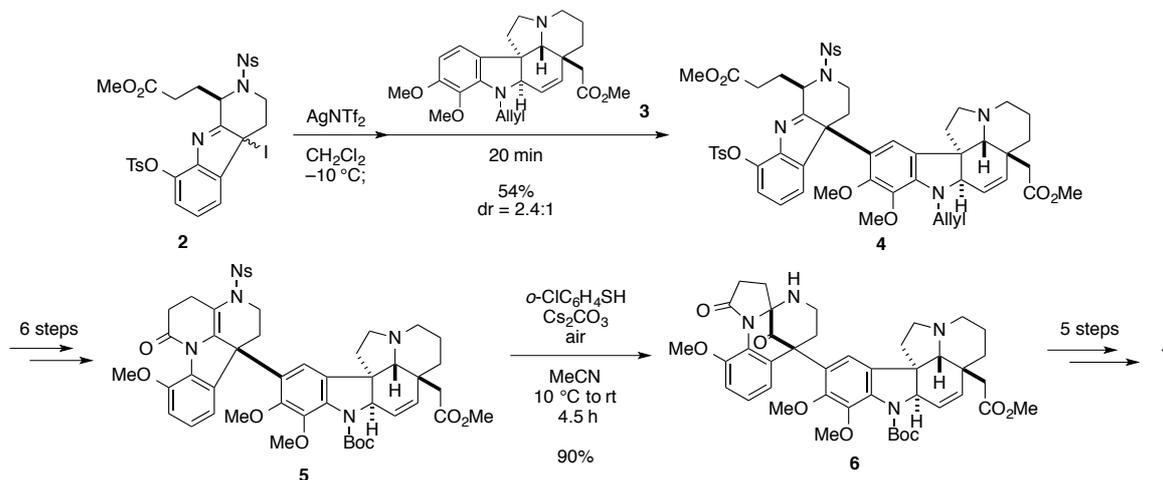
## 生合成を模倣した (+)-Haplophytine の全合成 Biomimetic Total Synthesis of (+)-Haplophytine

小島健一、佐藤均、植田浩史、徳山英利（東北大院薬）

Haplophytine (**1**) は、中南米において、古代から駆虫薬として用いられていたキョウチクトウ科の植物 *Haplophyton camicidum* の葉から単離された二核性インドールアルカロイドである。**1** は、その極めて特異な構造のために、活発な合成研究が行われたにも関わらず、2009 年の当研究室による初の全合成<sup>1</sup>まで、単離以来 50 年以上に渡り全合成の報告はなかった。当研究室の合成では、まず、左ユニットのビシクロ[3.3.1]骨格を、過酸化物を用いた酸化的骨格転位反応により構築した後、Fischer インドール合成により右ユニットであるアスピドスペルマ骨格を構築している。このように、直線的な合成経路のため、収束性の面で改善の余地を残している。そこで我々は、左ユニットの前駆体である  $\beta$ -カルボリンと、右ユニットを直接カップリングした後、 $\beta$ -カルボリンの酸化的骨格転位反応を行う、生合成を模倣した **1** の第二世代合成経路の確立を目指して合成研究に着手した。



別途合成したヨードインドレニン **2** を、 $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  で  $\text{AgNTf}_2$  により処理した後、即座に右ユニット **3** を添加することで、カップリング体 **4** を総収率 54% (ジアステレオマー比 2.4:1) で得ることに成功した。この際、アルキル側鎖とインドリンがシスの相対立体配置を有するジアステレオマーが優先的に生成することが分かった。その後、得られた **4** を 6 段階の変換により、Boc 基を有する 9 環性化合物 **5** へと導いた。鍵反応である酸化的骨格転位反応は、既存の過酸化物を用いた条件では基質の分解がみられるのみであり、化学選択的な酸化は困難を極めた。様々な検討の結果、我々は、チオフェノールの添加により、空気酸化を含むカスケード反応が進行することを見出した。すなわち、**5** に対し、アセトニトリル溶媒中、チオフェノールと炭酸セシウムを作用させたところ、脱保護・空気酸化・セミピナコール型の転位が一挙に進行し、目的の転位体 **6** を 90% の高収率で得ることに成功した。その後、5 段階の変換を経て **1** の第二世代合成を達成した。



<参考文献>

- 1) Ueda, H.; Satoh, H.; Matsumoto, K.; Sugimoto, K.; Fukuyama, T.; Tokuyama, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7600.

発表者紹介

氏名 小島 健一 (おじま けんいち)  
所属 東北大学大学院 薬学研究科  
分子薬科学専攻  
学年 博士課程後期 1 年  
研究室 医薬製造化学分野

