

Haplophyton cimicidum に含まれる種々のアルカロイドとその誘導体の合成研究

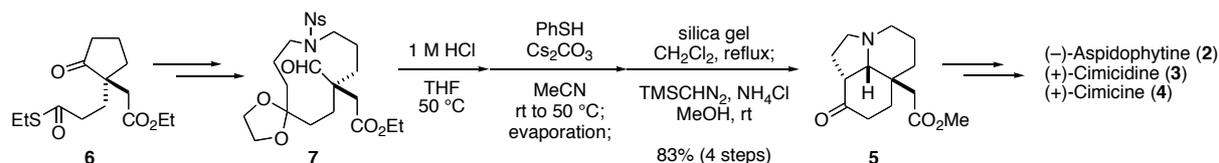
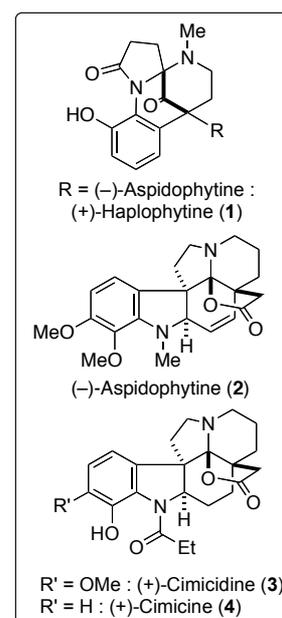
東北大院薬

○佐藤 均、植田浩史、杉本健士、徳山英利

Haplophyton cimicidum 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灌木である。同植物からは多様な生理活性と興味深い構造を有する様々なアルカロイドが単離されている。これらの化合物は多くの化学者の興味を引きつけ、これまでに (+)-haplophytine (**1**) に関しては、我々と Nicolaou、Chen らによる 2 例の全合成¹、**1** の酸分解により得られる(-)-aspidophytine (**2**) に関しては数例の全合成が報告されているものの、(+)-cimicidine (**3**)、(+)-cimicine (**4**) の全合成報告はなされていない。

最近、当研究室において、3 環性ケトン **5** の Fischer Indole 合成反応を鍵工程とした **1** および **2** の全合成を達成している。しかし、**5** の当初の合成法は、環形成を段階的に行うため、効率の点で問題があった。そこで、より効率的な **5** の合成経路の確立を目指して検討を行い、大環状第 2 級アミンの分子内 Mannich 反応によって一挙に 3 環性骨格を構築する新規合成法の開発に成功した。

第 4 級不斉炭素の構築には、d'Angelo らによって開発された不斉 Michael 付加反応を応用し、光学活性体 **6** を得た²。続いて、末端チオエステル部位と、亜鉛試薬とのカップリング反応を含む数工程の変換の後、ノシルアミドの分子内 *N*-アルキル化反応により 11 員環を構築し、**7** へと導いた。その後、分子内 Mannich 反応を経由する 3 環性骨格の一挙構築法を確立することで、**5** を効率的に合成することに成功した。次に、得られた **5** を用い、**2** の改良全合成および類縁体 **3**、**4** の初の全合成を達成した。現在、**2** の合成中間体を用いた **1** の収束的 2 世代合成に向けて検討を行っている。



参考文献

- (a) Ueda, H.; Satoh, H.; Matsumoto, K.; Sugimoto, K.; Fukuyama, T.; Tokuyama, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7600. (b) Nicolaou, K. C.; Dalby, S. M.; Li, S.; Suzuki, T.; Chen, D. Y.-K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7616.
- d'Angelo, J.; Desmaele, D.; Dumas, F.; Guingant, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 459.