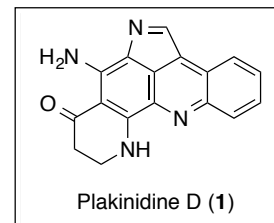




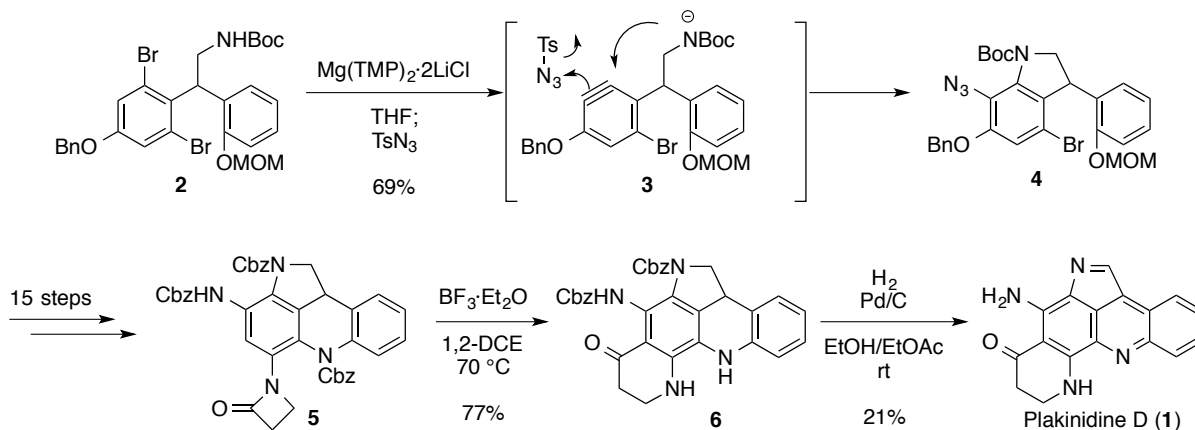
海洋アルカロイドプラキニジン類の全合成 Total Synthesis of Marine Alkaloid Plakinidines

安達陶磨、佐藤喬仁、坂田樹理、徳山英利 (東北大院薬)

Plakinidine 類は海綿 *Plakortis* sponge より単離構造決定された海洋アルカロイドであり、ヒト結腸がん細胞 HCT-116 に対し、顕著な生物活性を有している。その構造は、ピロロ[2,3,4-*k*]アクリジン骨格と高度に窒素官能基化された全置換ベンゼンを含み、合成化学的に広く興味を集めている化合物である。これまでに、北原、福山らのグループにより先駆的な合成研究が報告されているものの、未だ全合成の報告は皆無である¹。今回我々は、plakinidine D (**1**)の初の全合成を達成したので以下その概要を述べる。



本天然物の合成上の課題は、四つの窒素原子を含む全置換ベンゼンの構築である。まず、位置選択的な窒素原子の導入を行うため、当研究室で開発した、ベンザインを経由する環化・官能基化反応を用いた²。すなわち、ジブロモベンゼン **2** に対し、 $\text{Mg}(\text{TMP})_2 \cdot 2\text{LiCl}$ を塩基として作用させ、ベンザイン **3** を発生させた。その後、窒素原子からベンザインに環化が進行し、生じたマグネシウム中間体をトシルアジドで捕捉すると、7-アジドインドリン **4** がワンポットで得られた。本反応では、穏和なマグネシウムアミドの利用により、従来の強塩基を用いるベンザインの発生条件では共存できないブロモ基を保持しながらベンザインを経由する環化・官能基化を実現できた。このブロモ基を足がかりに四環性骨格を構築し、その後種々変換を行い、ペータラクタムを有する **5** へと導いた。続いて、**5** を $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 存在下加熱すると、歪んだ四員環の開裂を伴い、分子内 Friedel-Crafts 反応が進行し、**6** の全置換ベンゼンを高収率で構築することができた。最後に、加水素分解条件下 Cbz 基を除去したところ、反応は速やかに進行し、続く空気酸化により plakinidine D (**1**)を得ることができた。現在、収率の改善や工程数の短縮を検討している。



<参考文献>

- 1) Komori, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Synlett* **2015**, 26, 1537.
- 2) Noji, T.; Fujiwara, H.; Okano, K.; Tokuyama, H. *Org. Lett.* **2013**, 15, 1946.

氏名 安達 陶磨 (あだち とうま)
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 3 年
研究室 医薬製造化学分野

