

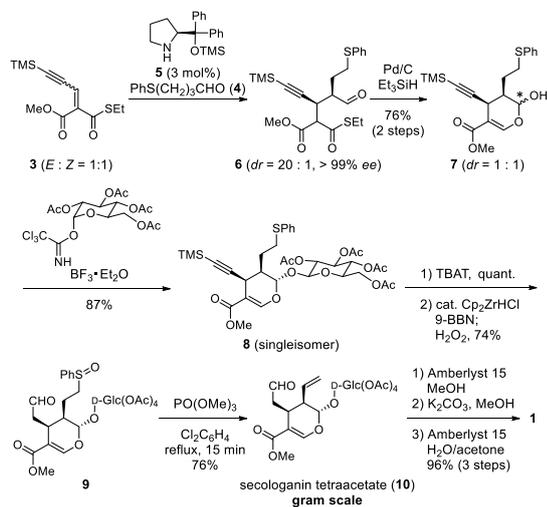
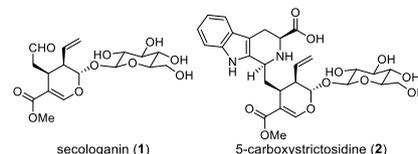


セコログニンを中心とする配糖体型インドールアルカロイド類の 生合成模擬的全合成

Biomimetic Total Syntheses of Glycosylated Indole Alkaloids from Secologanin as Key Intermediate

楽満憲太¹、坂元寿輝弥¹、石川勇人^{1,2} (熊本大院自然¹、熊本大院先端科学²)

3000 種以上とされるモノテルペノイドインドールアルカロイド類は多彩な骨格と顕著な生物活性から、これまで数多くの研究がなされ、医薬品へと応用されてきた。これらアルカロイドの生合成において、すべての分子はセコログニン(**1**)から派生することが広く知られている。しかしながら、重要分子である **1** は未だ全合成が達成されておらず、その供給が強く求められていた。また、5-カルボキシストリクトシジン(**2**)に代表される配糖体型の本アルカロイド類は化学的および生物学的にこれまでほとんど研究がなされていない。そこで、我々は新規医薬品リード化合物の探索を行うべく、**1** の全合成および量的供給に続く配糖体型モノテルペノイドインドールアルカロイド類の生合成を模倣する集団的全合成に着手した。



市販品から 1 段階で合成したマロン酸誘導体 **3**、アルデヒド **4**、2 級アミン触媒 **5** を用いた不斉マイケル反応により **6** を得た。**3** の側鎖の三重結合は **6** における立体選択性の発現に重要であった (*dr* = 20:1, >99% *ee*)。得られた **6** を福山還元条件に付して、ジヒドロピラン環を構築した(76%, 2 steps)。続いて、ヘミアセタール部位における 2 つの立体異性体 **7** は、単一の立体を有するグリコシル化体 **8** へ誘導された(87%)。側鎖にアルデヒド基を導入すべく、シリル基の除去後、ヒドロホウ素化/酸化反応を行った。**9** は高温条件下でのスルホキシド脱離によりオレフィン **10** へ変換した。アセチル基の除去はアルデヒドの一時的な保護を経由して行い、**1** の初の全合成を達成した。

次に配糖体型インドールアルカロイド類の集団的全合成へ展開した。先に合成したセコログニンのアセチル保護体 **10** とトリプトファンメチルエステルを生合成模擬的に縮合させた後に、加水分解することで **2** の全合成を達成した。加えて、鍵分子 **10** から右に示す 4 種の配糖体型インドールアルカロイド類(**11-14**)の全合成にも成功している。現在、他の配糖体型インドールアルカロイド類の合成を検討しており、ポスター発表にて合わせて報告する。

<参考文献>

1) Kenta Rakumitsu, Jukiya Sakamoto, Hayato Ishikawa, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 8996-9000.

発表者紹介

氏名 楽満 憲太 (らくみつ けんた)
所属 熊本大学大学院
自然科学教育部
学年 博士後期課程 3 年
研究室 石川研究室

