Leuconoxine 及び類縁モノテルペンインドールアルカロイドの網羅的全合成

（要約）

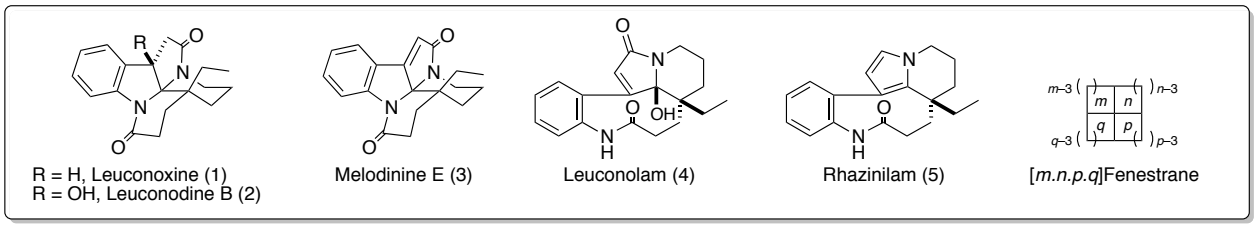
東北大学大学院薬学研究科

医療薬学専攻

梅原　厚志

【背景】

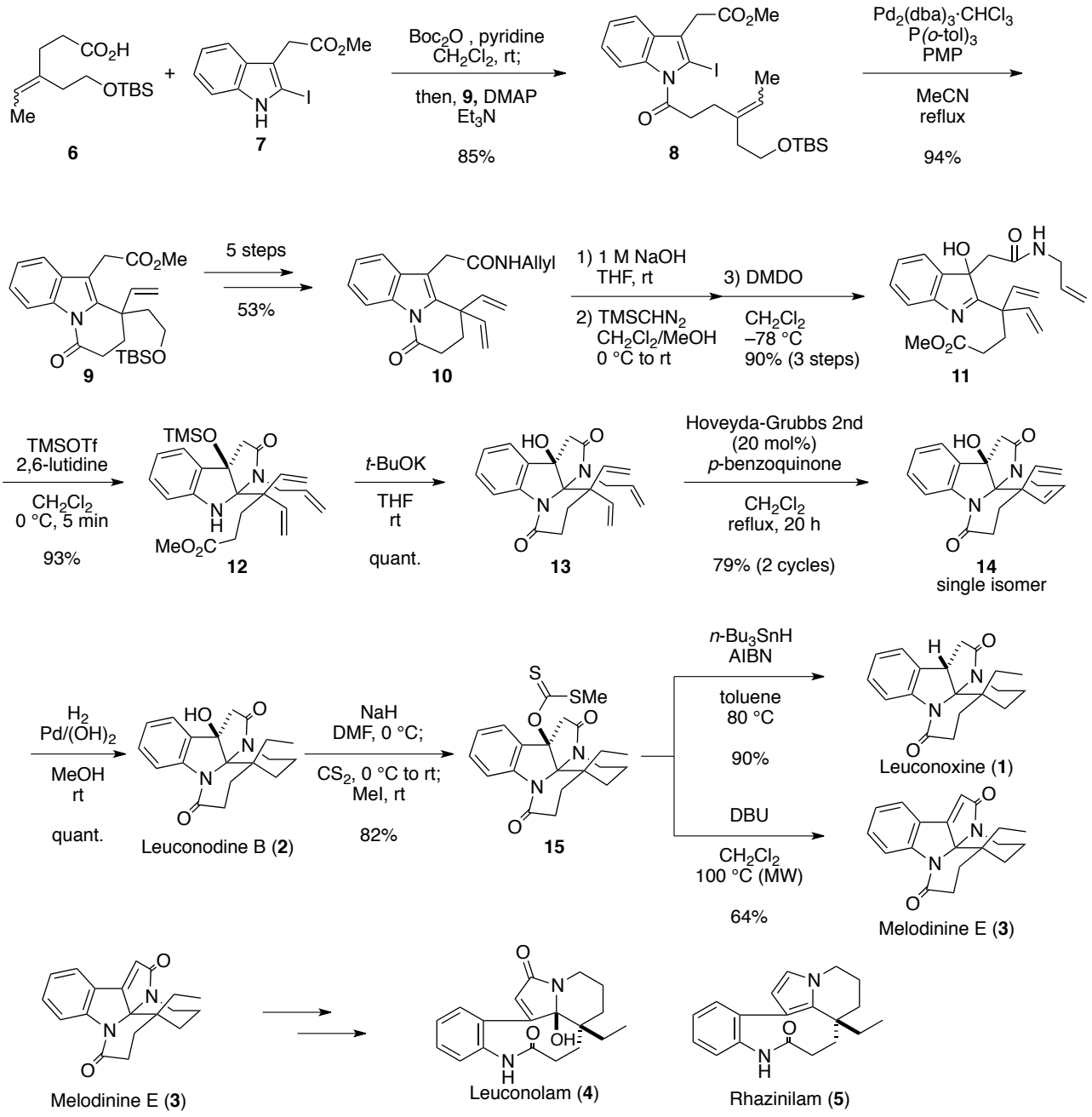
Leuconoxine (**1**)、leuconodine B (**2**)および melodinine E (**3**)は、アミナールを含んだ四つの環が窓状に縮環した[5.5.6.6]diazafenestrane と呼ばれる構造内に、第四級不斉炭素中心を有する多環性モノテルペンインドールアルカロイドである。本化合物群は、他の天然物に類を見ない特異な構造を有するため、多くの有機合成化学者の興味を引きつけており、近年、複数の研究グループによって盛んに合成研究が行われている。また、生合成的に関連したアルカロイドとして、9 員環ラクタムを有する leuconolam (**4**)および rhazinilam (**5**)が知られている。特に rhazinilam (**5**)は、生物活性として微小管チューブリンの重合および脱重合の双方を阻害する作用を有しており、強力かつ特異な抗癌活性を示す。そのため、**5** は次世代の抗がん剤リード化合物として期待が持たれており、薬学的見地から大変興味深い。著者は、以上 5 つの関連アルカロイドに関し、独自の戦略に基づいた網羅的全合成を達成した。



【Leuconoxine (**1**)、leuconodine B (**2**)、melodinine E (**3**)、leuconolam (**4**)、および rhazinilam (**5**)の全合成】

まず、カルボン酸 **6**[1] と文献既知の 2-ヨードインドール **7**[2] との縮合反応の検討を行った。はじめに、縮合反応の一般的な条件を参考に、縮合剤を用いる条件や、酸塩化物を経由する条件等を検討したが、目的物 **8** は得られなかった。そこで様々な検討を行った結果、カルボン酸 **6** に対して、Boc_2O およびピリジンを作用させた後に、2-ヨードインドール **7** と DMAP およびトリエチルアミンの混合溶液を添加したところ、高収率で *N*-アシル-ヨードインドール **8** が得られることを見出した。続く、**8** を用いた、分子内溝呂木-Heck 反応は円滑に進行し、目的の環化体 **9** を高収率で得た。第四級炭素中心の構築に成功したので、さらに第一級ヒドロキシ基の脱水とアリルアミンとの縮合反応を含む 5 工程の変換を経て、酸化的環化反応の基質である **10** を合成した。次に、様々な酸化剤を用いて **10** の酸化的環化反応を検討したが、反応は全く進行しなかった。そのため、**10** のラクタムを開裂した後、再び酸化反応を行ったところ、ジメチルジオキシラン (DMDO)を用いると、ヒドロキシインドレニン **11** が高収率で得られた。続く、アミナール形成反応は、**11** に対して 2,6-ルチジン存在下 TMSOTf を作用させることで円滑に進行し、アミナール **12** を高収率で得ることに成功した。次に、**12** に対して *t*-BuOK を作用させ、δ-ラクタムの構築と TMS 基の除去を一挙に行い、四環性トリエン **13** へと導いた。鍵である閉環メタセシス反応は、6 員環上の二つの二重結合を区別して完璧な選択性で進行し、[5.5.6.6]diazafenestrane 骨格を有する望みのジアステレオマーを単一の異性体で得ることに成功した。得られたジエン **14** に対して水素添加を行い、leuconodine B (**2**)の全合成を達成した。続いて、キサントゲン酸エステル **15** へと導いた後、Barton-McCombie 反応による脱酸素化を行い leuconoxine (**1**)の全合成を達成した。さらに、**15** に対してマイクロ波

照射下 DBU を作用させ、E1cB 脱離により melodinine E (**3**) の全合成を達成した。[1] また、melodinine E (**3**) より数工程の変換を行うことで leuconolam (**4**)および rhazinilam (**5**)の全合成を達成した。



【参考文献】 1) Umehara, A.; Ueda, H.; Tokuyama, H. *Org*. *Lett*. **2014**, *16*, 2526. 2) Tokuyama, H.; Kaburagi, Y.; Chen, X.; Fukuyama, T. *Synthesis* **2000**, 429.