

複雑なインドールアルカロイド類の合成研究：
penitrem E の合成研究および
非対称化を基盤とした actinophyllic acid の全合成
(要約)

東北大学大学院薬学研究科

分子薬科学専攻

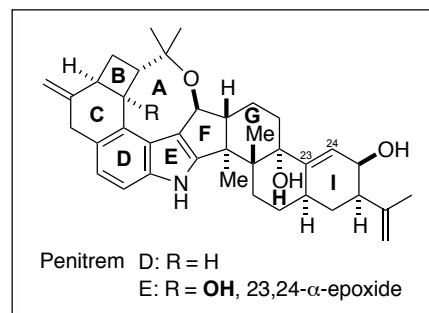
吉井 優

複雑なインドールアルカロイド類の合成研究： penitrem Eの合成研究および非対称化を基盤としたactinophyllic acidの全合成

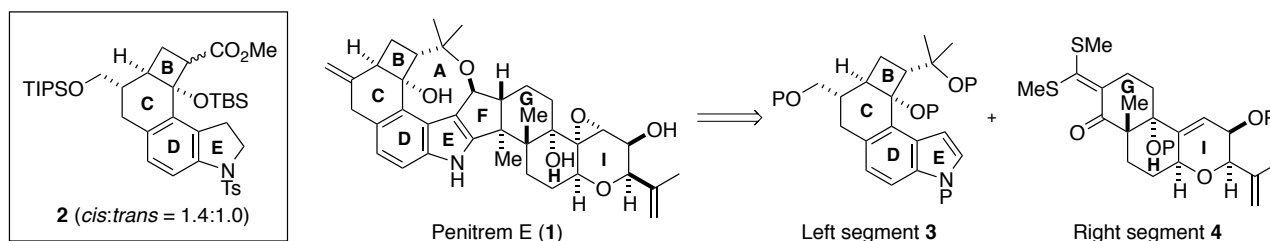
分子薬科学専攻 医薬製造化学分野 吉井 優

1. Penitrem E の合成研究

【背景】 Penitrem E (**1**) は、*Penicillium crustosum* から単離されたインドールジテルペンアルカロイドであり、痙攣作用を示すことが知られている。高度に縮環した複雑な骨格を有することから、penitrem 類の全合成は Smith らによる (-)-penitrem D のただ一例のみである。当研究室では、以前から **1** の合成研究が行われており、B-E 環の炭素骨格を有するエステル **2** の合成に成功している。しかし、B 環を構築するための(2+2)環化付加反応の収率およびジアステレオ選択性に改善の余地が残されていた。本研究では、合成終盤に左右セグメントを連結させる F 環部の新規骨格構築法の開発と、B-E 環部を含む左セグメントの合成を目的として研究を行った。

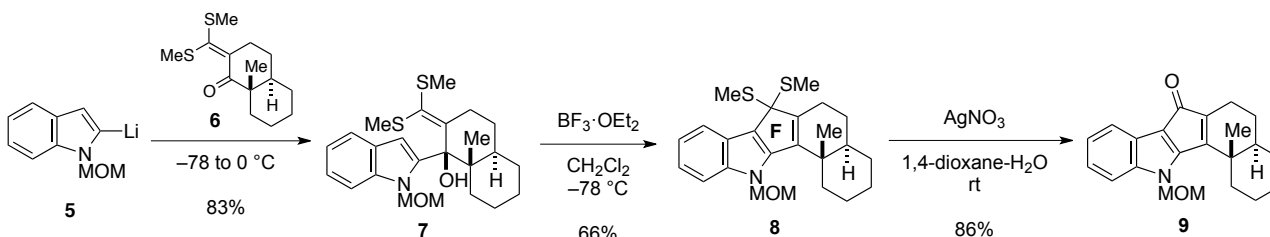


【逆合成解析】 合成終盤に F 環部を構築する **1** の逆合成解析を考案し、B-E 環部を含む左セグメント **3** と G-I 環部を含む右セグメント **4** に切断した (Scheme 1)。



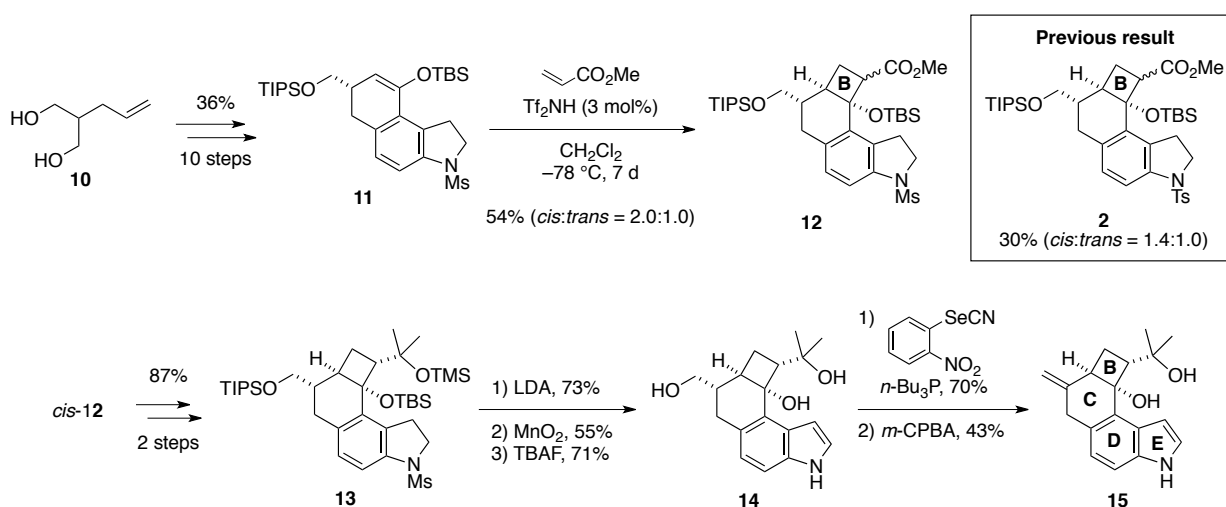
Scheme 1

【F 環構築の検討】 F 環形成のモデル反応として、2-リチオインドール **5** と文献既知の(±)-Wieland-Miescher ケトンから誘導したケテンジチオアセタール **6** を用いて検討を行った。(Scheme 2)。ケテンジチオアセタール **6** に対し、**5** を 1,2-付加させ、第三級アルコール **7** を単一の異性体として得た。つづいて、合成した **7** に対し、低温下三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体を作用させることで、F 環の構築に成功した。次に、得られたジチオアセタール **8** を硝酸銀により加水分解し、 α,β -不飽和ケトン **9** へ導いた。



Scheme 2

【B-E 環を含む左セグメントの合成】 F 環構築のための反応開発に成功したので、penitrem E (1) の B-E 環を含む左セグメント **15** の研究に着手した (Scheme 3)。プロキラルな 1,3-ジオール **10** の酵素による非対称化を経て合成したシリルエノールエーテル **11** に対し、当研究室で開発されたトリフリックイミドを用いた(2+2)環化付加反応の検討を行ったところ、シクロブタン環を有するエステル **12** を 54% で得ることに成功した。また、得られたエステル **12** はメチルエステルと TBS エーテルがシス配置である望みの *cis*-**12** が主生成物であり、ジアステレオマー比は 2:1 であった。その後、2 工程を経て **13** へと変換し、LDA を作用させることで Ms 基の除去を行った。次に、インドリンの酸化とシリル基の除去により、トリオール **14** へと導いた。最後に、末端アルコールを Grieco-西沢法によりエキソメチレンへと変換し、penitrem E の B-E 環を含む左セグメント **15** を合成した。

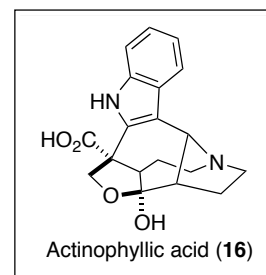


Scheme 3

【結論】 Penitrem 類の左右セグメントを連結させるための新規 F 環構築法を開発した。また、当研究室で行われていた penitrem E の合成経路を改良し、鍵工程である(2+2)環化付加反応の収率とジアステレオ選択性を向上させ、左セグメント **15** を合成することに成功した。

2. 非対称化を基盤とした actinophyllic acid の全合成

【背景】 Actinophyllic acid (**16**) は、*Alstonia actinophylla* の葉から単離されたインドールアルカロイドである。構造的特徴として、他のインドールアルカロイドでは例を見ない高度に縮環した骨格を有していることが挙げられ、全合成例は Overman らと Martin らの二例のみに留まっている。



【結論】 合成中間体であるメソ化合物に対し、1,3-双極子環化付加反応による非対称化を行い、その後アリールアミノ化反応を鍵として、actinophyllic acid (**16**) の全合成を達成した。

【文献】 (1) Okano, K.; Yoshii, Y.; Tokuyama, H. *Heterocycles* **2012**, *84*, 1325. (2) Yoshii, Y.; Otsu, T.; Hosokawa, N.; Takasu, K.; Okano, K.; Tokuyama, H. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1070.