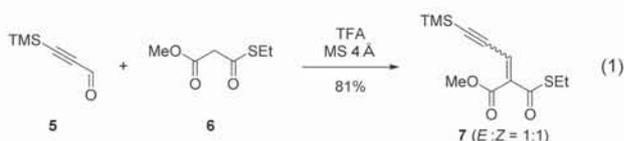


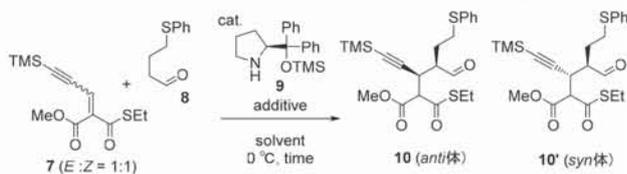
2. (-)-セコログニンの全合成

はじめに、本研究の起点となる(-)-セコログニン(1)の全合成を目指した。1の合成上の課題は、隣接する官能基(β -アクリレート、アルデヒド、末端オレフィン、ビスアセタール構造を含む糖鎖)の導入と立体選択的なジヒドロピラン環の構築である。加えて、ジヒドロピラン環の構築に用いる不斉マイケル付加反応では、主生成物は一般的に syn の立体を有し、1の持つ立体($anti$)とは異なるため²、如何にして特異的なジアステレオ選択性を発現させるかが重要な鍵となる。

マイケル反応の原料として用いるマロン酸チオエチリデン7は、市販品のトリメチルシリルプロパルギルアルデヒド(5)とマロン酸ハーフチオエステル6のKnoevenagel縮合により81%の収率で合成された(式1)。

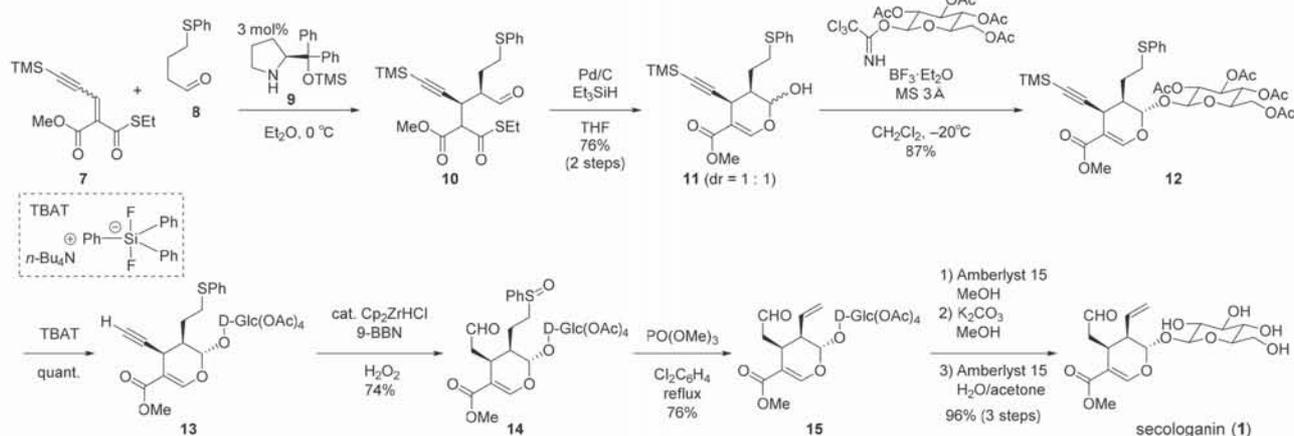


得られた7を求電子剤、アルデヒド8を求核剤として、有機触媒9を用いるマイケル反応の検討を行った(Table 1)。唯一報告されている $anti$ 選択的マイケル付加反応の条件³を参考に反応を行うと基質がジアザビシクロウンデセン(DBU)により分解してしまった(Table 1, entry 1)。そ



entry	cat.	solvent	additive	time	yield	anti / syn
1	10 mol%	CH ₃ CN	DBU (10 mol%)	1 h	decomp.	-
2	10 mol%	CH ₃ CN	-	10 h	81%	3.6 / 1
3	10 mol%	Et ₂ O	-	3 h	77%	8.3 / 1
4	3 mol%	Et ₂ O	-	25 h	90%	20 / 1

Table 1. 不斉マイケル付加反応の検討



Scheme 1. セコログニンの全合成

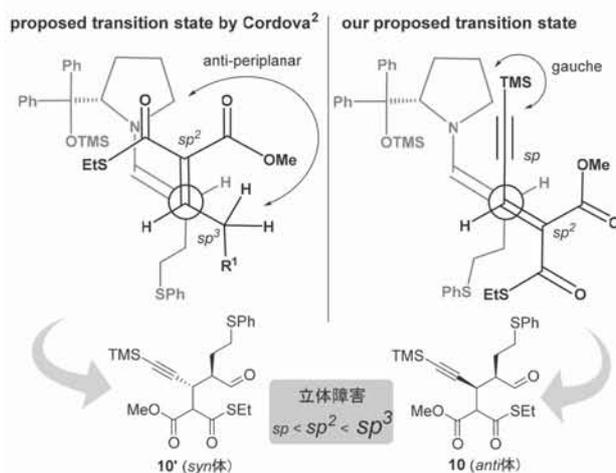


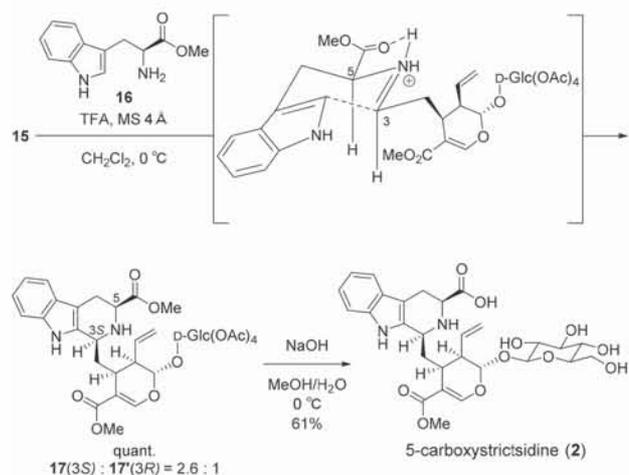
Figure 2. 推定するマイケル付加反応の遷移状態

ここで、先行研究で必要とされていたDBUを用いない条件で反応を行ったところ、興味深いことに $anti$ 体が優先する結果を得た(Entry 2)。続いて、溶媒をジエチルエーテルとすると、drは8.3対1と $anti$ 選択性が大きく向上することが分かった(Entry 3)。加えて、触媒量を3 mol%とすることで、収率90%、ジアステレオ比20対1で目的の $anti$ 体を得ることに成功した。本反応におけるジアステレオ選択性については、次のように現在推定している。一般的なアルキル側鎖を有する求電子剤を用いた際は、Figure 2の左図に示すように求核剤の嵩高い触媒部位と求電子剤の sp^3 混成炭素からなる側鎖がアンチペリプラナーの位置にあり、生成物は syn 体であることが報告されている。一方で、今回は求電子剤の側鎖を sp 混成炭素とすることでマロン酸部位(sp^2 混成)より立体的に小さくなり、触媒部位と側鎖がゴーシュに位置し、求電子剤の反応面が反転することで $anti$ 体を得ることができたと考えている。本マイケル反応はグラムスケールにおいても問題なく進行したものの、生成物10がシリカゲル上でエピマー化することが明らかとなった。そのため、マイケ

ル反応の粗生成物を直接福山還元条件に付すこととした。**10** を含む粗生成物をパラジウム炭素とトリエチルシランで処理することで⁴、我々の望み通り、チオエステルの還元と続く環化反応が一举に進行してジヒドロピラン環を有する **11** を 2 段階 76%の収率で得ることができた (Scheme 1)。続いて、**11** のヘミアセタール部でのグリコシル化反応を行った。⁵ 本反応ではヘミアセタールの平衡反応を利用した速度論的制御とアセチル基の隣接基関与により、ビスアセタール構造に由来する 2 つの不斉中心を立体選択的に構築してグリコシル化体 **12** を 87%で得た。続いて、アルキニル側鎖をアルデヒドへ変換すべく、TMS基を除去した後に 9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン(9-BBN)を用いるヒドロホウ素化/酸化反応の検討を行った。ヒドロホウ素化段階の低反応性が問題となったが、アルキンと高い反応性を有するSchwartz試薬の添加が反応促進の鍵であった。⁶ また、酸化段階では、一般的な塩基性条件ではなく中性条件で行うことにより、望まない糖鎖部のアセチル基の脱離を抑え、かつ、次のオレフィンへの変換に必要なスルホキシド基を導入することに成功した。これは、ピナコールやカテコールのような酸素原子が結合したヒドロホウ素化試薬に比べて、炭素原子が連結する 9-BBNはホウ素上の電子密度が低いいため、過酸化水素のみで酸化させることができたと考えている。末端オレフィンを有する **15** はスルホキシド **14** を加熱条件に付すことで得られた。本反応はアルデヒドが無保護であり、分解が見られたため、*o*-ジクロロベンゼン(b.p. 180 °C)を溶媒に用いて還流時間を 15 分とすることが収率向上に重要であった。これにより、**1** のアセチル化体であるセコログニンテトラアセタート(**15**)の合成を完了した。有機溶媒に可溶な **15** は本研究である集団的全合成の鍵中間体に位置し、1 度の合成で 8 グラムを供給し得る強固な基盤を確立した。**1** の全合成に向けたアセチル基の除去は、アルデヒドの保護/脱保護を経由する加水分解条件を用いて 3 段階 94%の収率で達成された。これにより、市販品より 10 段階、総収率 24%で(-)-セコログニン(**1**)の全合成が達成された。

3. (-)-5-カルボキシストリクトシジンおよびストリクトシジンの全合成

鍵中間体 **15** の量的供給法の確立、および **1** の全合成という第一の目標を達成したため、配糖体型モノテルペノイドインドールアルカロイドの全合成へ展開した。最初の標的アルカロイドには生合成同様に 5-カルボキシストリクトシジン(**2**)とストリクトシジン(**3**)を設定し、それ



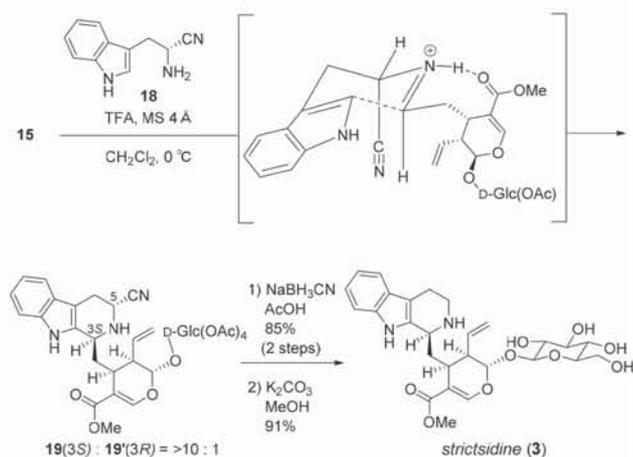
Scheme 2. 5-カルボキシストリクトシジンの全合成

らの合成をそれぞれ 3 章および 4 章に記す。**2** は、**1** と α -アミノ酸の一種であるL-トリプトファンが連結した構造を有し、カルボン酸と 2 級アミンを有するために高い水溶性を持つことが推測された。我々は **2** の効率的かつ堅実な合成を志向して、高極性官能基を最終段階で導入するルートを立てた (Scheme 2)。すなわち、有機溶媒に可溶な **15** とL-トリプトファンメチルエステル(**16**)を基質とした、生合成模倣的Pictet-Spengler反応を行った後に、最終段階でアセチル基とアミノ酸由来のメチルエステルを加水分解することとした。**15** と **16** のPictet-Spengler反応はジクロロメタン溶媒下、トリフルオロ酢酸(TFA)を作用させることで望む 3*S*の立体を有する環化体 **17** を優先的に得ることができた。⁷ 本反応においては、5 位のメチルエステルおよび 3 位セコログニンユニットが共に擬エクアトリアル位を占めるような椅子型に近い遷移状態を経ることで 3*S*体が優先したと考えている。ジアステレオマーの分離後、**17** を水酸化ナトリウムで処理することで、アミノ酸由来のメチルエステルと糖鎖部のアセチル基の加水分解を行い(-)-5-カルボキシストリクトシジン(**2**)の初の全合成を達成した。これは、鍵中間体 **15** から 2 段階、44%での合成である。

4. (-)-ストリクトシジンの全合成

もう一方の生合成中間体である(-)-ストリクトシジン(**3**)の合成へ進んだ。本化合物は、**2** と異なり 5 位に置換基を有さないため 3 位の立体制御が大きな課題であった。そこで、我々はカルボン酸を有するトリプトファンから誘導可能なシアノトリプタミンを基質として、立体選択的Pictet-Spengler反応後にシアノ基を除去することで **3** が得られると着想した。実際にシアノトリプタミン **18** を合成した後に、**15** とのPictet-Spengler条件に付した

(Scheme 3)。その結果、興味深いことにD-トリプトファンより誘導される α -シアノトリプタミン **18** を用いたときに、極めて高い 3 位のS選択性が発現することが明らかとなった。種々の立体異性体を用いた検証および計算化学を用いた解析から、この特異な選択性の発現は遷移状態において、シアノ基の擬アキシアル配向およびメチルエステルとアンモニウム水素の間での 8 員環を形成する水素結合に由来すると結論付けた(Scheme 3)。喜ばしいことに、**19** を還元条件に付すことでシアノ基の除去が可能であり、続く加水分解を行うことで **3** の初の全合成を達成した。本合成は、**15** から 3 段階、77%での合成である。

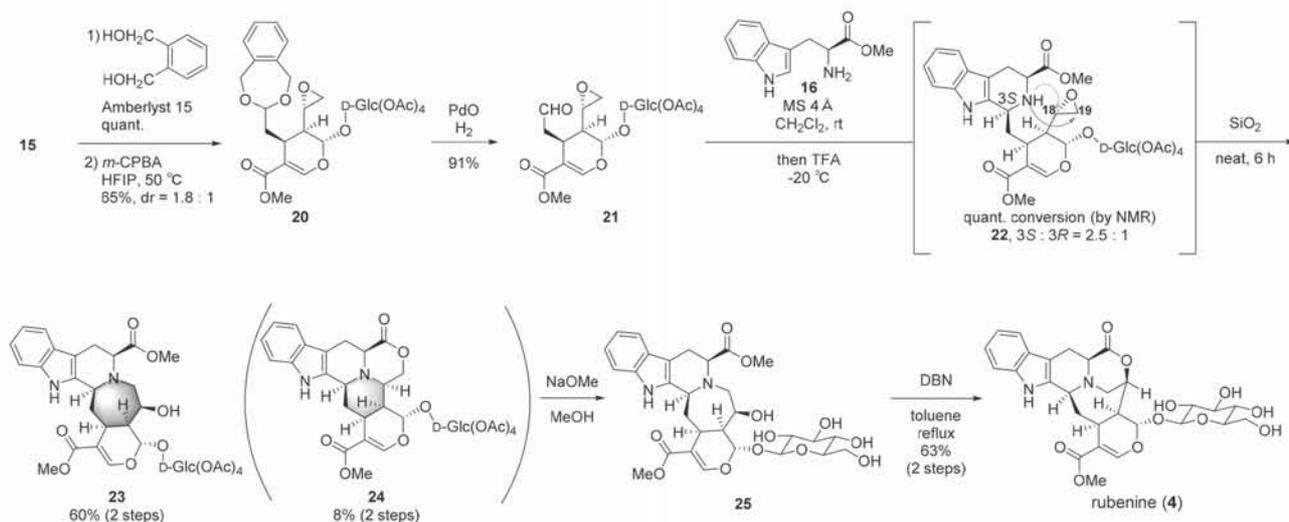


Scheme 3 ストリクトジジンの全合成

5. (-)-ルベニンの全合成

(-)-ルベニン(**4**)が有する六連続縮環骨格は、生合成を紐解くことで効率的に合成可能であると考えた。すなわち、**4** は生合成において、**2** の 18, 19 位の末端オレフィンがエポキシ化された後に 2 級アミンでのエポキシドの開環に続く、生成する水酸基とカルボン酸部でのラクトン

を形成することで生成されることが推測される。我々は合成ルートをより堅実なものにすべく、末端オレフィンのエポキシ化反応を酸化反応に感受性のあるインドール導入前に行うことを計画した(Scheme 4)。はじめに、**15** のアルデヒドを 1,2-ベンゼンジメタノールで保護した。続いて、メタクロロ安息香酸(*m*CPBA)を用いる末端オレフィンの酸化反応は反応性が低かったものの、収率 65%、ジアステレオ比 1.8 対 1 と中程度ではあるが望む立体を有するエポキシ化体 **20** を得ることができた。本反応においては、溶媒にヘキサフルオロイソプロパノールを用いて、水素結合ネットワークにより *m*CPBA を活性化させることが反応促進の鍵であった。⁸ジアステレオマーの分離後、**20** を接触還元条件に付すことで、エポキシドとアルデヒドが隣接する **21** の合成に成功した。得られた **21** を基質として、これまでと同様の条件を適用したPictet-Spengler反応は目的物がほとんど得られない結果を与えた。これは、エポキシドとアルデヒドが隣接して存在するために酸性条件での自己分解反応が進行したと考えられた。そこで、**21** と **16** を中性条件で攪拌してイミン形成を行った後にTFAを加えることで、目的のPictet-Spengler反応を進行させることに成功した。興味深いことに、Pictet-Spengler環化体である **22** を無溶媒条件下シリカゲルに担持させることで 2 級アミンからエポキシドへの求核攻撃が進行して、望む 7 員環を有する **23** と望まない 6 員環の形成とラクタム環化が進行した **24** がそれぞれ 2 段階収率 60%、8%で得られることが分かった。その際、Pictet-Spengler反応で得られる **22** の 3S の立体を有する化合物から **23** への変換率は 84%と計算され、高い位置選択性をもってエポキシドの開環反応が進行していることが分かった。**4** が有するラクトン環は歪みが大きく、アセチル基を除去する加水分解条件に耐えないこ



Scheme 4 ルベニンの全合成

とが実験から明らかとなったために、ラクトン環構築前にアセチル基を除去することとした。この際は、アミノ酸部のメチルエステルを加水分解しないように、メタノール溶媒下、塩基にナトリウムメトキシドを用いる条件を適用することで望むアセチル除去体 **25** が生成したことを薄層クロマトグラフィーおよび質量分析測定から推定した。本反応の粗生成物をトルエン溶媒での還流条件に付すことで、剛直な 6 環性骨格を持つ(-)ルベニン(**4**)を 2 段階収率 61%で得ることに成功した。**4** は 4 つの水酸基に由来する高い水溶性を有するため、分液操作を避ける目的で塩基にエバポレーションにて除去可能なジアザピリクロノネン(DBN)を用いることが重要であった。これにより、**15** から 7 段階、14%で **4** の初の全合成が達成された。⁹ 合成した天然由来有機化合物は、熊本大学薬学部の「有用植物×創薬システムイノベーション拠点事業」に供給し、多面的な生物活性スクリーニングに展開している。

6. 結語

本研究では、モノテルペノイドインドールアルカロイドの集団的供給を志向して生成重要中間体である(-)セコログニン(**1**)、(-)-5-カルボキシストリクトシジン(**2**)、および(-)ストリクトシジン(**3**)の全合成を達成した。鍵反応には、有機触媒による不斉マイケル付加/福山還元反応を用いることで一挙にジヒドロピラン環の構築を達成した。本マイケル反応では求電子剤側鎖をアルキニル基とすることで特異な*anti*選択性の発見を見出し、新規遷移状態を提案した。セコログニンテトラアセタート **15** は集団的供給における鍵中間体であり、1 度に 8 グラム合成可能な強固なルートを確立した。**2** の合成においては、生合成より着想を得るPictet-Spengler反応を適用し、L-トリプトファン由来のメチルエステル部の不斉を認識した3*S*選択的な反応を行うことができた。一方で、**3** の合成においてはD-トリプトファンから誘導される α -シアノトリプタミンを基質とすることで極めて高い 3*S*選択性でPictet-Spengler反応が進行することが明らかとなり、特異な 8 員環遷移状態を経由していることを提案した。加えて、我々の望み通り、シアノ基は合成終盤で除去可能であることが示された。(-)ルベニン(**4**)の合成においては生合成とは異なりインドール導入前にエポキシ化反応を行うことで、より堅実な合成ルートを確立した。エポキシ化されたセコログニンテトラアセタート **21** を用いたPictet-Spengler生成物をシリカゲルに担持することで望む 7 員環を構築した化合物 **23** を高い選択性で得ること

に成功した。剛直な連続六環性骨格は糖鎖部のアセチル基を除去した後にトルエン溶媒での還流条件で達成された。現在、本研究で合成した生合成中間体を起点とする生物活性天然物の全合成研究が展開されており、新規医薬品リード化合物の発見が期待される。

謝辞

本稿で紹介した研究は著者が博士課程で行った研究であり、指導教員である石川勇人教授および坂元寿輝弥氏(現 千葉大学院薬)に厚く御礼申し上げます。

参考文献

- (1) a) A. Geerlings, F. J. Redondo, A. Contin, J. Memelink, R. van der Heijden, R. Verpoorte, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2001**, *56*, 420; b) S. Chen, M. C. Galan, C. Coltharp, S. E. O'Connor, *Chem. Biol.* **2006**, *13*, 1137.
- (2) a) G.-L. Zhao, J. Vesely, J. Sun, K. E. Christensen, C. Bonneau, A. Cjrdova, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 657; b) W. Zi, W. Xie, D. Ma, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9126.
- (3) B.-C. Hong, N. S. Dange, P.-J. Yen, G.-H. Lee, J.-H. Liao, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5346.
- (4) a) T. Fukuyama, S. C. Lin, L. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7050; b) H. Tokuyama, S. Yokoshima, T. Yamashita, S.-C. Lin, L. Li, T. Fukuyama, *Synthesis* **2002**, 1121.
- (5) W. Zhang, M. Ding, J. Li, Z. Guo, M. Lu, Y. Chen, L. Liu, Y.-H. Shen, A. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 4227.
- (6) a) G. Erker, R. Aul, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 1301; b) Y. Z. Wang, G. Kimball, A. S. Prasad, Y. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8777; c) C. G. Frost, S. D. Penrose, R. Gleave, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 4340; d) V. B. R. Iska, V. Verdolino, O. Wiest, P. Helquist, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1325.
- (7) P. D. Bailey, S. P. Hollinshead, N. R. McLay, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5177.
- (8) a) K. Neimann, R. Neumann, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2861; b) S. Kobayashi, H. Tanaka, H. Amii, K. Uneyama, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *59*, 1547; c) A. Berkessel, J. A. Adrio, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13412; d) A. Berkessel, J. A. Adrio, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 275; e) L. W. Hernandez, J. Pospech, U. Klückner, T. W. Bingham, D. Sarlah, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 15656.

- (9) K. Rakumitsu, J. Sakamoto, H. Ishikawa, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 8996. b) J. Sakamoto, Y. Umeda, K. Rakumitsu, M. Sumimoto, H. Ishikawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 13414.