

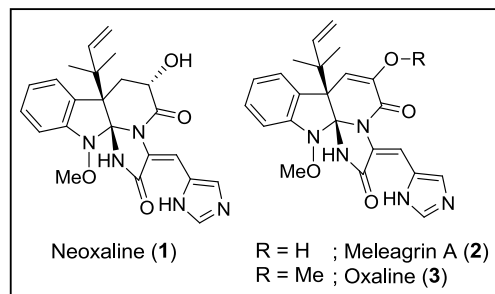
インドリンスピロアミナール骨格を有する天然物の全合成

感染制御科学専攻・生物有機化学

DI-12001 松下 哲也

【背景・目的】

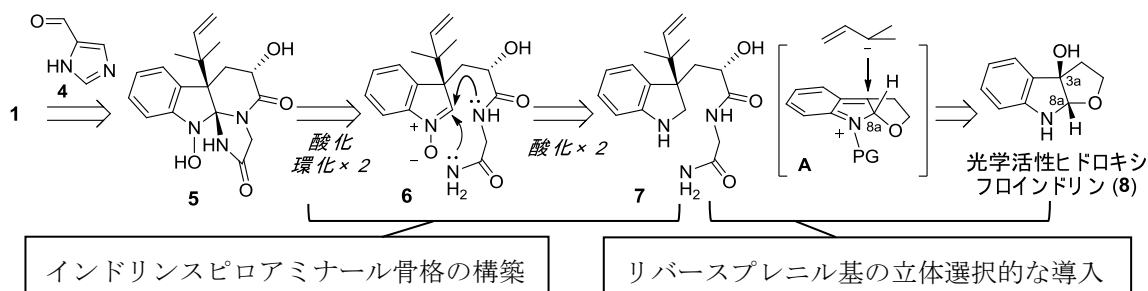
Neoxaline (1)は、北里研究所において真菌 *Aspergillus japonicus* Fg-551 株の培養液より単離されたインドールアルカロイドであり、類例のないインドリンスピロアミナール骨格、橋頭位4級炭素上のリバースプレニル基と *E*-デヒドロヒスチジンが高度に密集した特異な構造を有する。1 はチューブリン重合阻害による細胞周期阻害活性を示すことが報告されているが、特異な骨格が生物活性にどのように影響するのかは未調査である。1 を筆頭としたインドリンスピロアミナール骨格を有した天然物の全合成例は無く、1 や類縁体の Meleagrins A (2)の絶対立体構造も決定されていない。筆者は1 の特異な骨格とその活性に興味を持ち、未決定である Neoxaline 類の絶対立体構造の決定を目的に1 の全合成研究に取り組み、1 と類縁体である2、及び Oxaline (3)の初の不斉全合成を達成した (Ideguchi, T. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12568.)。以下に概要を示す。



【方法・結果】

1. 逆合成解析

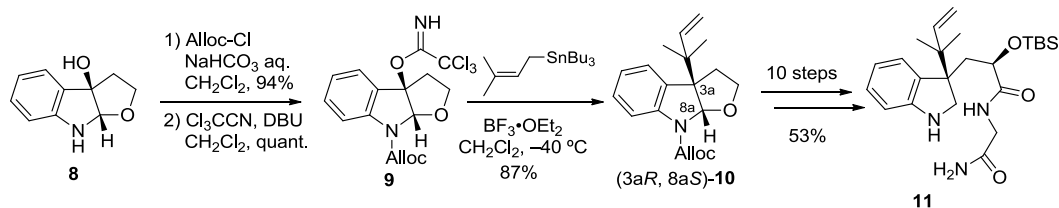
Neoxaline 類特有の骨格であるインドリンスピロアミナール骨格の構築例は所属研究室が報告した一例に限られ (Sunazuka, T. *et al.*, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 941.)、アミナール構造を含む本骨格の化学的な性質も未知である。また、一般的にリバースプレニル基のような嵩高い官能基をインドリン橋頭位へ導入し、二連続4級炭素を立体選択的に構築することは容易ではない。以上のことから、インドリンスピロアミナール骨格の構築法、リバースプレニル基の立体選択的な導入法の確立を本研究の課題とし、合成戦略を立てた (Scheme 1)。インドリンスピロアミナール骨格は求電子性の高いニトロンを経由した三回の酸化と二回の閉環反応により、効率的に構築できると発想した。リバースプレニル基の立体選択的な導入は、所属研究室が報告した光学活性 3a-ヒドロキシフロインドリン (8)を用いた手法を応用することで達成できると考えた。所属研究室では8の不斉を利用し、フロインドリンの橋頭位への立体選択的なアリル基の導入に成功している。本手法を参考に、8に対し、遷移状態Aを経由してリバースプレニル基を導入することができれば、望みの不斉を構築可能と考えた。1の全合成はスピロアミナール体5を合成した後、アルデヒド4とのアルドール縮合により達成できると考えた。



Scheme 1 Neoxaline の合成戦略

2. 立体選択的なリバースプレニル基の導入

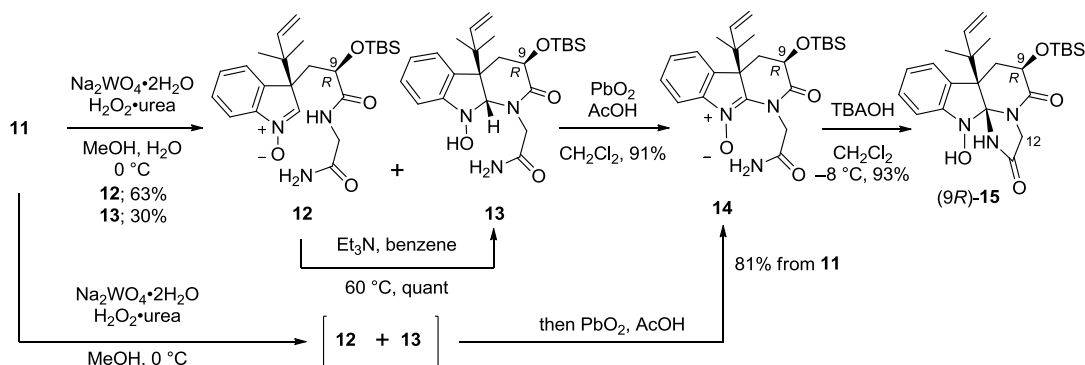
まず、確立した手法により合成した光学活性な **4** の第二級アミンを Alloc で保護した後、水酸基を脱離能が高いトリクロロアセトイミデートへ変換し **9** へ導いた (Scheme 2)。得られた **8** に $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 存在下、プレニルすず試薬を作用させたところ、期待通り立体選択的にリバースプレニル基が導入されたフロインドリン体 **10** を単一の立体異性体として高収率で得た。続く *N,O*-アセタールの還元的開裂を含む種々官能基変換により **10** から 10 工程、収率 53% で環化前駆体となる **11** を合成した。



Scheme 2 リバースプレニル基の立体選択的な導入

3. インドリンスピロアミナル骨格の構築

タングステン酸ナトリウムと過酸化水素ウレアを用いた条件にてインドリン **11** を酸化し、ニトロソ **12** と環化体 **13** を得た (Scheme 3)。**12** は Et_3N 存在下、ベンゼン中で加熱することで **13** へと導くことができ、**13** は PbO_2 により環状ニトロソ体 **14** へ酸化できた。最後の五員環化は **14** を TBAOH で処理することで達成し、インドリンスピロアミナル体 (*9R*)-**15** を単一の立体異性体として得た。酸化と環化を

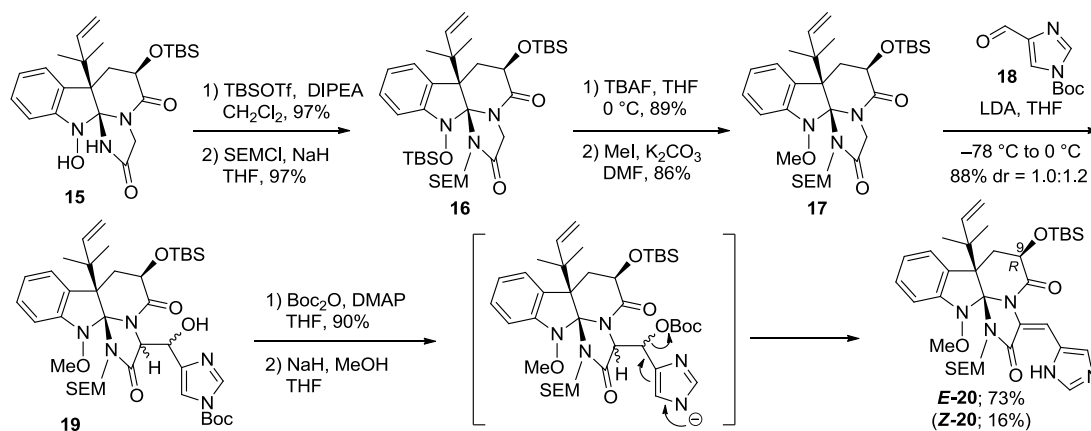


Scheme 3 インドリンスピロアミナル骨格の構築

段階的に行い、**11** から 4 工程で鍵骨格を構築したが、後の検討で酸化、環化を同一反応系内で連続的に行うことで本工程を短縮することに成功した。即ち **11** の酸化処理の後、 PbO_2 と酢酸を加えたところ、**12** の環化と **13** の酸化が進行し、1 工程で **14** を合成できた。これにより、**11** から 2 工程で(9*R*)-**15** を合成することができた。しかし、天然物と同じ立体を有する(9*S*)-**15** は構築出来なかったため、後の工程にて 9 位の水酸基をエピメリ化させることとした。

4. *E*-デヒドロヒスチジンの構築

合成した **15** の水酸基の選択的なメチル化はアミドのメチル化が競合して困難であった為、水酸基を TBS 基、アミドを SEM 基でそれぞれ保護して **16** とした (Scheme 4)。続いて TBAF を 0 °C で作用させ、アミンヒドロオキシド部の TBS 基を選択的に除去し、続くメチル化により *N*-メトキシ体 **17** を合成した。アルデヒド **18** と **17** とのアルドール反応は、望みの **19** を 2 種のジアステレオ混合物 ($dr = 1.0 : 1.2$) として与えた。続いて水酸基の脱離による *E*-デヒドロヒスチジンの構築を検討した。アルドール付加体 **19** の α 位の脱プロトン化に起因する脱水条件では、望まない *Z* 幾何異性体を与えるのみだったが、イミダゾール基からの電子の移動に伴う水酸基部分の脱離によってのみ、所望の *E*-**20** を合成できた。即ち水酸基に脱離基として Boc 基を導入した後、MeONa を用いてイミダゾール上の Boc 基を除去すると脱炭酸反応が進行し、高い *E* 選択性でデヒドロヒスチジン部を構築できた。

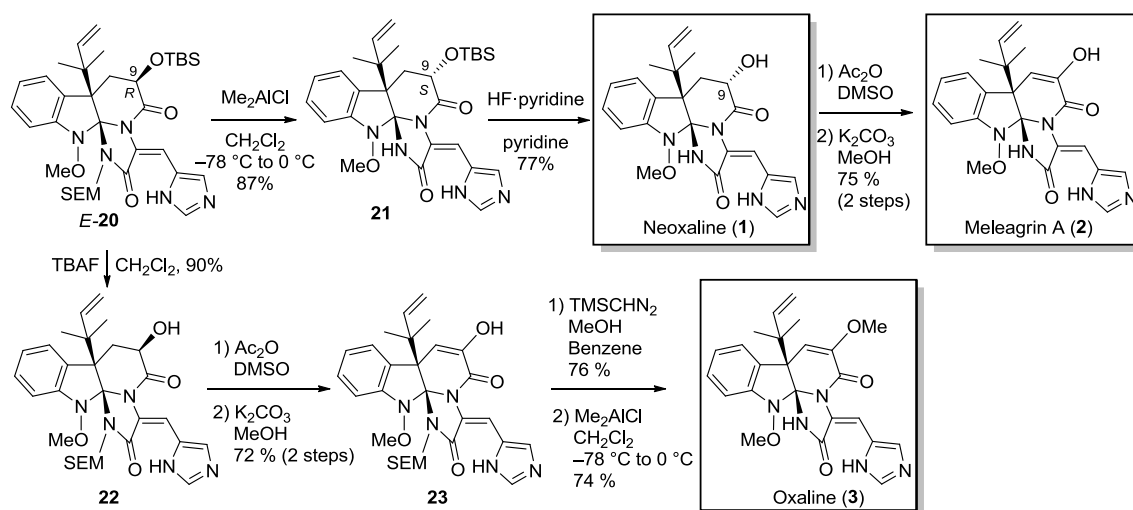


Scheme 4 *E* 選択的なデヒドロヒスチジンの構築

5. Neoxaline (**1**)、Meleagrins A (**2**)、Oxaline (**3**)の全合成

Neoxaline を全合成すべく *E*-**20** の脱保護と 9 位の立体反転を行った (Scheme 5)。 *E*-**20** の 9 位の立体化学は Me_2AlCl を用いて SEM 基を除去した際に *S* 体へ変換することができた。最後に **21** の 9 位水酸基の TBS 基を $\text{HF} \cdot \text{pyridine}$ で除去することで **1** の初の全合成を達成した。また、合成した **1** の水酸基を DMSO と Ac_2O を用いた条件にて酸化し、続く脱アセチル化により **2** の初の全合成を達成した。**3** の全合成は中間体 *E*-**20** から TBS 基の除去と、生じた水酸基の酸化に続く脱アセチル化により **23** を得た後、水酸基のメチル化と SEM 基の除去により達成した。合成した Neoxaline

類は天然物の各種 NMR スペクトル、または X 線結晶構造と比旋光度との比較によりその構造を確認し、未決定であった **1** と **2** の絶対立体構造を Scheme 5 に示すように決定した。



Scheme 5 Neoxaline、Meleagrins A、Oxaline の全合成

6. 合成した Neoxaline と合成中間体の活性評価

合成した **1**、および合成中間体の抗菌、抗マalaria、抗トリパノソーマ活性試験を行った。インドリンスピロアミナル骨格を有した **1**、**24** は3つの活性試験において活性を示さなかったが、合成中間体 **25**、**26**、**27** に高い抗トリパノソーマ活性が見出された。最も強い活性を示した **27** は毒性も低いことから、抗トリパノソーマ薬の新規リード化合物と期待できる。(Table 1)。

Table 1. 合成した **1**、及び合成中間体の抗トリパノソーマ活性

	Neoxaline (1)				
IC50 ($\mu\text{g/ml}$)		Z-Neoxaline (24)	25	26	27
Anti-tryp activity (<i>T. b. b.</i> GUTat 3.1)	>12.5	>12.5	11.90	7.03	0.21
Cytotoxicity (MRC-5)	28.24	<0.1	34.51	56.00	>100

【総括】

筆者は光学活性 3a-ヒドロキシフロインドリンの不斉を利用した立体選択的なりバースプレニル基の導入、ニトロンを経由したインドリンスピロアミナル骨格の構築、*E* 選択的なデヒドロヒスチジンの構築を鍵に Neoxaline (**1**)と類縁体の Meleagrins A (**2**)及び Oxaline (**3**)の初の不斉全合成を達成し、**1** と **2** の絶対立体構造を決定した。活性評価の結果、合成した **1** は抗トリパノソーマ活性を示さなかったものの、強力な抗トリパノソーマ活性と低毒性を有した合成中間体 **27** が見出された。