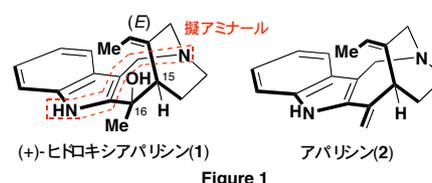


抗マラリア活性を有する (+)-ヒドロキシアパリシンの全合成

北里大生命研¹、北里大院感染制御² ○野口吉彦²、廣瀬友靖^{1,2}、古屋佑二郎²
土屋竜彦²、呉 穎²、菅原章公^{1,2}、石山亜紀¹、乙黒一彦¹、大村 智¹、砂塚敏明^{1,2}

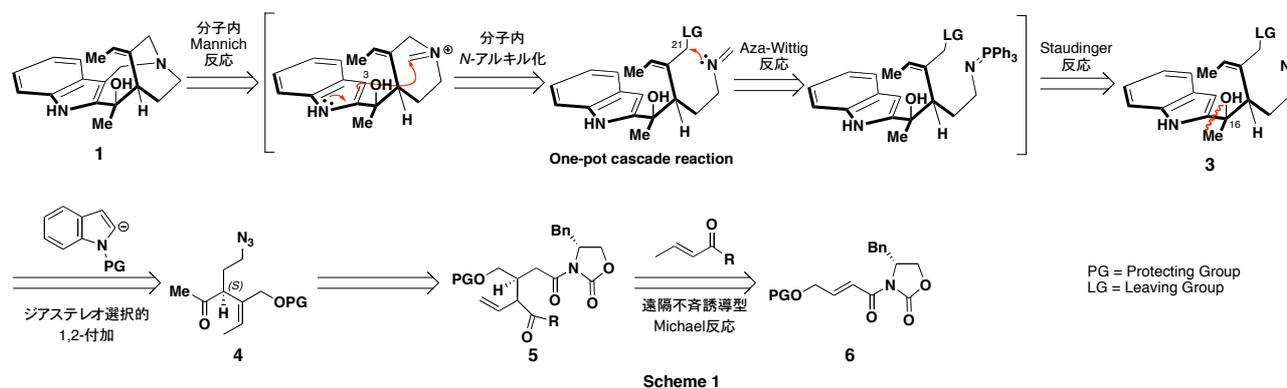
近年、既存薬であるクロロキンやアルテミシンに対して薬剤耐性を示すマラリア原虫の出現が確認され、マラリア感染地域の拡大の一因となっていることから、新たな作用機序を有する抗マラリア剤の開発が求められている。北里研究所において天然物ライブラリーを対象とした抗マラリア活性化化合物探索スクリーニングを行った結果、(+)-ヒド



ロキシアパリシン (**1**) にクロロキン耐性マラリア原虫に対し強力な抗マラリア活性を有することが新たに発見された(Figure 1)。**1** は、南アフリカ原産植物 *Tabernaemontana elegans* より単離された4環性インドールアルカロイドである¹⁾。**1** の相対構造は詳細なNMR解析により決定されているが、絶対構造は未決定である。アパリシン類の最初単離²⁾から40年が経過したが合成例は(±)-アパリシン(**2**)の全合成³⁾のみである。今回我々は**1**の強力な抗マラリア活性と特異的な構造に興味を持ち、アパリシン類の合成に有効な新規ワンポットカスケード型環構築法の開発並びに**1**の初の全合成を達成したので報告する。

1. (+)-ヒドロキシアパリシン(**1**)の合成戦略

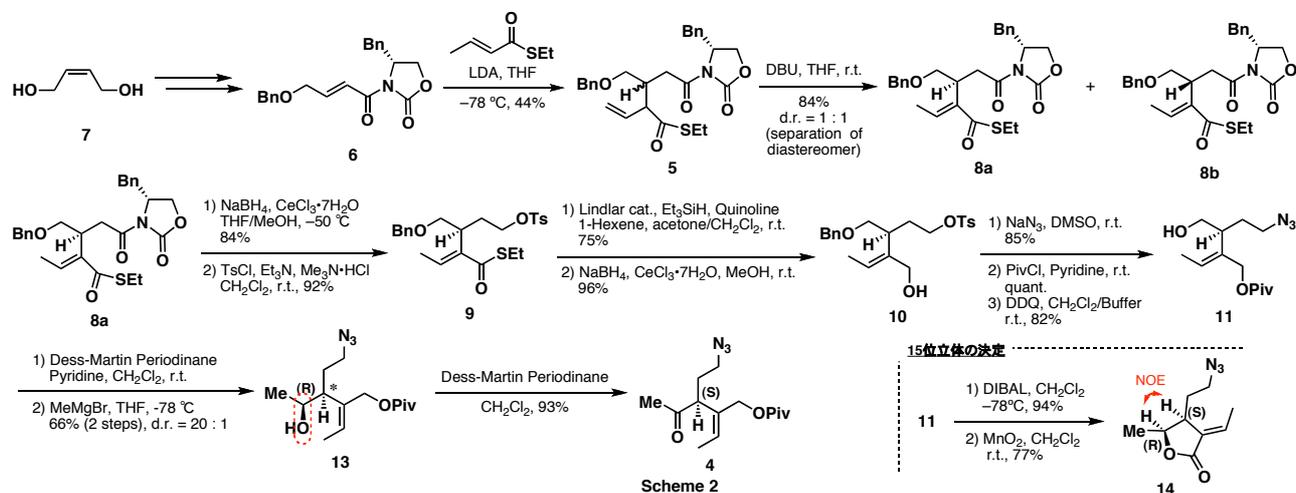
先行研究及び我々の合成検討において、アパリシン類の合成を困難にする要因は、インドール窒素より脂肪族窒素までの骨格がアミナルと類似の反応性を有することであると予想した。我々はこの部位を擬アミナルと称し、合成最終段階において擬アミナル部位を含む6,8員環を一挙に構築する4反応を組み合わせたカスケード反応を鍵反応とする合成計画を立てた。即ち**1**は環化前駆体**3**のアジド基に対するStaudinger反応によりイミノホスホランを生成させた後、HCHOを用いたAza-Wittig反応によりSchiff塩基へと変換すると予想した。続く分子内N-アルキル化及びインドールの3位での分子内Mannich反応により**1**へと導けると考えた。**3**はケトン(**4**)に対するインドール求核剤の立体選択的1,2-付加により得られると考え、**4**はイミド(**6**)とクロトン酸エステルとのMichael付加により導けると考えた(Scheme 1)。



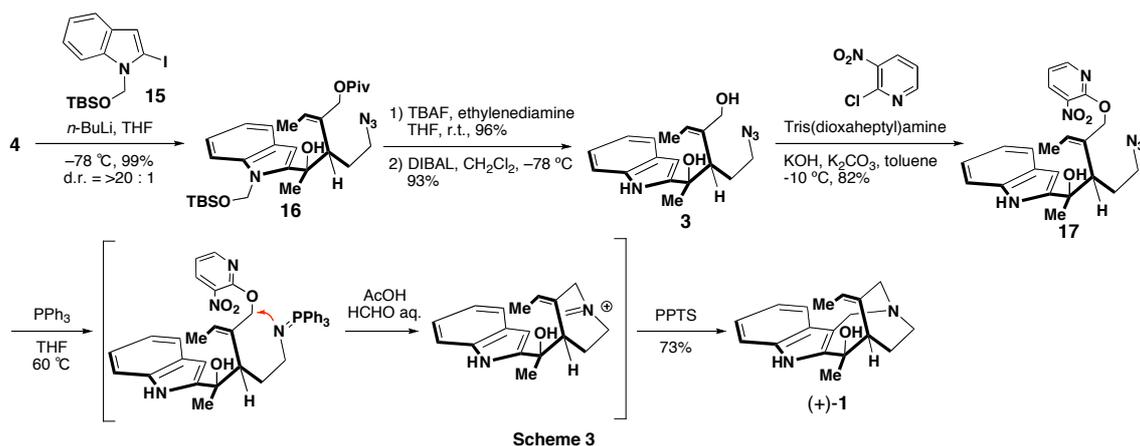
2. (+)-ヒドロキシアパリシン(**1**)の合成

cis-ブテンジオール (**7**)より4工程を経て**6**へと導いた後、各種クロトン酸エステルを用いたMichael付加の検討を行った結果、チオエステルを用いた時、中程度の収率ながら目的の α -付加体(**5**)を得た。次いでDBUを用いたオレフィンの異性化を行い、分離可能なジアステオマー混合物(**8a**、**8b**)を得た。以降の合成は、

単一のジアステレオマーを用いて行った。得られた **8a** より、イミドの選択的還元及び Ts 化により **9** とした後、還元工程により **10** へと良好な収率で導いた。**10** に対して、種々官能基変換を行った後、DDQ により選択的にベンジル基を脱保護し、**11** を得た。更に 3 段階を経てメチルケトン (**4**) へと変換した。加えてアルコール (**11**) を用いて、立体の決定を行った (Scheme 2)。



4 に対して、種々の反応条件を検討したところ、**15** を用いた時、良好な収率及びジアステレオ選択性 >20:1 で望みの立体を有する **16** を得た。続いて 2 工程を経て **3** へと導いた。最後にカスケード反応による擬アミンールを含む 6,8 員環の構築を行った。本カスケード反応においては酸性条件下、活性化される脱離基が望まれた。そこで 3-ニトロピリジン基を脱離基として用いることとし、**17** へと導いた。**17** に対して、鍵反応であるカスケード反応を行った。まず中性条件下 PPh₃ を用いてイミノホスホランとした後、反応溶液に AcOH 及び HCHO を加え、分子内 *N*-アルキル化による 6 員環イミニウムへと変換した。更に PPTS を添加し、分子内 Mannich 反応が進行し、目的物 (**1**) を得た。得られた生成物の各種機器データは天然物の **1** と良い一致をした (Scheme 3)。



【参考文献】

- 1) Perera, P.; Samuelsson, T. A.; van Beek, T. A.; Verpoorte, R., *Planta Med.*, **1983**, *47*, 148
- 2) Gilbert, B.; Duarte, A. P.; Nakagawa, Y.; Joule, J. A.; Flores, S. E.; Brissolèse, J. A.; Campello, J.; Carrazoni, E. P.; Owellon, R. J.; Blossey, E. C.; Brown, K. S.; Djerassi, C., *Tetrahedron*, **1965**, *21*, 1141
- 3) Bennasar M.-L.; Zulaica, E.; Solé, D.; Alonso S., *Chem. Commun.*, **2009**, 3372
Bennasar M.-L.; Zulaica, E.; Solé, D.; Roca, T.; Garcia-Diaz, D.; Alonso S., *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 8359