

**【目的】**プロアポルフィンアルカロイドは、スピロインダン-シクロヘキサジエノン構造を有するアルカロイドである。1985年に初めて(−)-mecambrineが単離されて以来、多くの類似化合物が単離されている。構造がモルヒネに類似するこれらの化合物は、 $\alpha$ -あるいは $\beta$ -アドレナリン作動遮断作用や鎮静作用等いくつかの生物活性が報告されている。しかしながら、光学活性体としての全合成例は我々の研究開始当初にはなく、これら化合物の精密な生物活性の報告例は非常に少ない。昨今の医療現場においてがん疼痛の緩和や終末期医療の際、モルヒネ等のオピオイド化合物が頻用されるが、そのもっとも懸念される副作用は中毒性、依存性である。そのため依存性のない強力な疼痛抑制薬の開発は常に望まれている。プロアポルフィンアルカロイド類は医薬品として用いられるアポモルヒネの生合成中間体として知られ、中にはモルヒネに類似する構造を有するものが存在する。そのため、強力な疼痛薬のリード化合物になれる潜在的な能力を秘めている。しかしながら、プロアポルフィンアルカロイド類はその構造中に全炭素不斉四級炭素を含め、連続する不斉点をもつものが多い。全炭素不斉四級炭素の効率的あるいはエナンチオ選択的な構築法の開発は現在でも容易でなく、有機合成における重要な研究課題となっている。そのため、がん疼痛に対してプロアポルフィンアルカロイド類を用いてスクリーニング評価を行うためには、天然物および類縁体を効率よく入手するための全炭素不斉四級炭素の新規合成法の開発および複数の天然物が合成可能な多様性をもたせた合成ルートの確立の可否が重要となる。そこで我々は、様々な置換様式を持つスピロインダンおよびスピロテトラリンの効率的合成の開発と、その反応を用いることで、プロアポルフィンアルカロイドおよびプロアポルフィン-トリプタミンダイマー類を網羅的に全合成することを目的とする。

**【方法】**天然物および類縁体を効率よく入手するために全炭素不斉四級炭素の新規合成法の開発を行った。さらにその方法を用いてプロアポルフィンアルカロイドおよびプロアポルフィン-トリプタミンダイマー類を網羅的に全合成可能なルートの検討を行った。

**【結果】**本研究では、まず様々な置換様式を持つスピロインダンおよびスピロテトラリンの効率的合成の開発に取り組んだ。環状 $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和ケトンの $\beta$ 位と芳香環がエチレン鎖でつながった化合物に対して触媒Friedel-Crafts型の1,4付加反応が効率的に進行する条件を検討した。その結果、トリフルオロメタンスルホン酸(TfOH)をトルエン溶媒中で基質に対して30 mol%用いると反応が円滑に進行することが分かった。つづいて反応条件をもとに基質適用反応を検討した結果、様々な置換基を有する基質に対して反応は円滑に進行することが分かった。これを基盤としてプロアポルフィンアルカロイドの中でも特異な五環性骨格を有するミスラメチンの全合成に成功した。本全合成は官能基選択的な脱メチル化反応を鍵とした。さらに、プロアポルフィン-トリプタミンダイマー類を網羅的に全合成すべく、そのプロアポルフィン部位であるロエヒブリンの全合成に着手し、立体化学の整った四環性骨格を合成することに成功した。

#### 全炭素不斉4級炭素合成からプロアポルフィン類の全合成へ

