

審査の結果の要旨

氏名 許 佑 君

許佑君はキログラムスケールで実施可能な触媒的不斉 Michael 反応と Zn による新規タンデム環化反応を用いた(-)-ストリキニーネ (1) のエナンチオ選択的な全合成を達成した (Figure 1)。

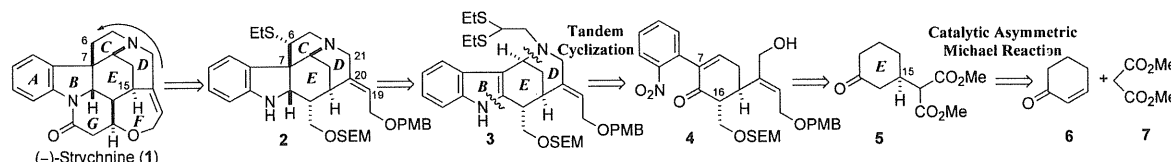
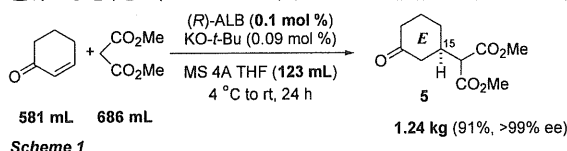


Figure 1. Retrosynthetic analysis of (-)-strychnine (1).

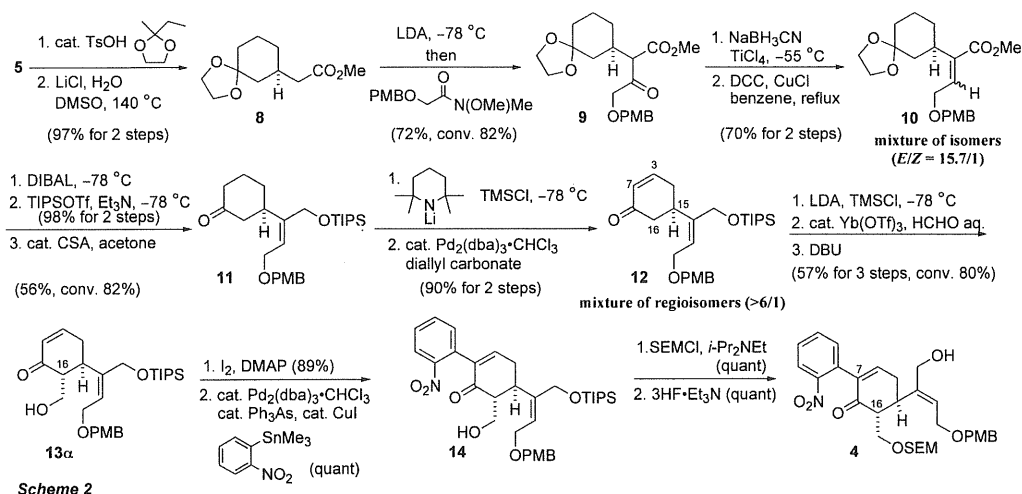
(1) 光学的に純粋な Michael 付加体の実用的な大量合成法の開発

多機能不斉金属触媒である AlLibis(binaphthoxide) (ALB) 触媒は、1996 年柴崎研究室において開発され、マロン酸エステルの環状エノンへの不斉 Michael 反応を非常に効果的に進行させる触媒である。しかしながら、高収率、高エナンチオ選択性を実現するためには 1 mol %の触媒と 3 日程度の反応時間が必要であり、ストリキニーネの全合成、更には工業規模での反応の実施を鑑みると、更なる実用性の向上が必要であった。今回種々検討を行った結果、高濃度で反応を行うことにより、エナンチオ選択性を低下させることなく効果的に反応性を向上させることに成功した。最終的にほとんど無溶媒の条件で反応を行うことで、0.1 mol %の触媒量で 24 時間以内に反応が完結するようになった。高濃度での反応であるためキログラムスケールの反応を 2 L のフラスコで行うことが可能であり、反応終了後ろ過と分液操作、続く結晶化によってカラムクロマトグラフィーを用いることなく光学的に純粋な(>99% ee) Michael 付加体 5 を 91%の収率で得ることができた (Scheme 1)。また、反応に用いた不斉配位子(R)-BINOL も母液から分液操作によって 80%回収できる。これは我々が知る限り最も実用的な不斉炭素-炭素結合形成反応の一つである。



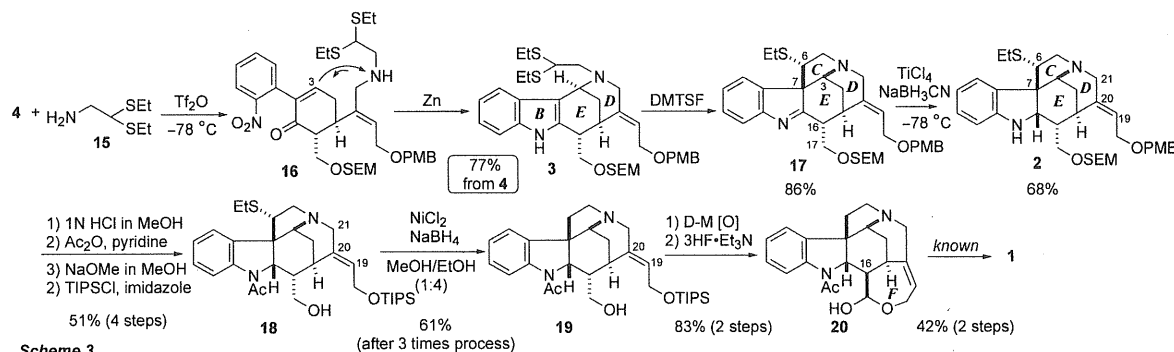
(2) 重要合成中間体 4 への変換

合成における最初の課題は E 選択的に側鎖ヒドロキシエチリデン部位を導入することである。種々検討した結果、NaBH₄/TiCl₄を用いる β-ケトエステルの anti 選択的還元と続く DCC/CuCl による中性条件下での syn 脱離反応が最も良い結果を与えることが分かった。興味深いことに anti 選択的還元反応において収率及び選択性は高い温度依存性を示すことが分かり、最終的に -55 °C で反応を行うことで 15.7:1 の選択性を得ることができた。次の課題はケトン 11 を位置選択的にエノン 12 へと変換することである。予想通り立体的にかさ高い塩基を用いることで位置選択的に(C7:C16 = >6:1)脱プロトン化が進行し、エノールシリルエーテル体として単離することができる。続いて Pd₂(dba)₃•CHCl₃を用いた触媒的な三枝-伊藤反応により二工程 90%の収率で目的とするエノン 12 を得ることに成功した。A 環の構築に先立ち F, G 環構築の足がかりとなる C1 ユニットの 16 位に導入する必要があるため、メトキシカルボニル化やヒドロキシメチル化の検討を行ったが、前者の場合対応する β-ケトエステルの芳香族化、後者の場合対応する β-ヒドロキシケトンの脱水反応が容易に進行することが分かった。唯一ホルマリン水溶液中 Yb(OTf)₃ 触媒を用いる方法が良好な結果を与えることが分かり、ジアステレオ混合物として 13 を高収率で得ることができた。両異性体はどちらも全合成の中間体として用いることができると考えられたが、13βを用いた場合ヨウ素化反応において芳香族化が進行することが分かったので、DBU で処理し熱力学的に安定な 13αに異性化させた後に、ヨウ素化、Stille カップリング反応、TIPS 基の除去によって目的とする重要中間体 4 へと変換した (Scheme 2)。



(3) タンデム環化反応とストリキニーネへの変換

第二の鍵反応である BDE 環の構築はアミン側鎖を導入した後 Zn で処理することによって一挙に達成されることが分かり 4 から 77% 収率で 3 を合成することに成功した (Scheme 3)。C 環の構築は DMTSF によって達成されたが、既知の条件では副生成物が多く低収率でしか目的とする 17 を得ることができなかったが、MS 4A の添加、反応温度、反応濃度、試薬の当量の最適化、精製方法の工夫などによって 86% にまで収率を向上させることができた。イミンの還元反応は、中性条件下では C3-C7 結合の開裂反応が進行し、また酸性条件下では“OSEM”ユニットの脱離反応が容易に進行してしまうことが分かった。そこで Lewis 酸存在下に低温で反応を行えばそれら副反応を効果的に抑制しながら反応を加速化できるのではないかと考え検討したところ、TiCl₄ 存在下 NaBH₃CN で還元を行うことで選択性よく 68% の収率で目的とする 2 を得ることができた。全合成に向けて最後の難関はエキソサイクリックオレフィンの存在下に脱硫反応を行いエチルチオ基を取り除くことである。まず、ラネー-Ni (W2) を用いて脱硫反応の検討を行ったが、不活性化したラネー-Ni を用いても C19-C20 から C20-C21 へのオレフィンの異性化が進行してしまう結果となった。種々検討を行った結果、Ni boride が効果的であることが分かり、溶媒として EtOH:MeOH=4:1 の混合溶媒を用いた時に 10:1 以上の選択性で副反応（この場合は C19-C20 オレフィンの還元）を抑制できることが分かった (conv. yield 91%)。一級水酸基を酸化後、TIPS 基を除去すると C16 位の異性化が進行し、文献既知の環化体 20 が高収率で得られてきた。続いてアセチル基を除去することで Wieland-Gumlich アルデヒドへと導いた後、文献既知の方法で(-)-ストリキニーネ (1)へと変換し全合成を完了した。



以上、本研究は今後の医薬開発に重要な情報を提供するものであり、博士（薬学）を授与するに十分値すると判断した。