

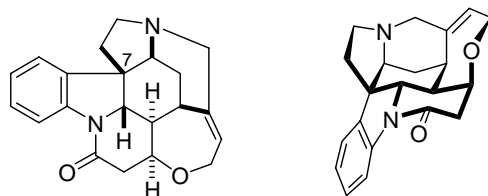
論文の内容の要旨

論文題目 (-)-Strychnine の全合成

氏 名 鍋木洋介

【序】

マチン科 *Strychnos nux-vomica* の種子から採取される strychnine (1) は *Strychnos* アルカロイドを代表する化合物である。古くから植物起源の最も強力な毒素の一つとしても知られている。構造は1948年にRobinsonら、Woodwardらの研究によって決定された¹。分子量334(分子式 $C_{21}H_{22}N_2O_2$)、骨格はわずか24個の原子から構成される小さな分子であるが、6つの不斉中心と特異な7つの環を有し、他に類のない極めて複雑な構造を有する低分子有機化合物である。それゆえ有機合成化学者の興味を引きつけ、多くのグループによってその合成が試みられてきた。現在までに、ラセミ体の全合成が8例(うち形式全合成3例)、光学活性体の全合成が5例報告されている²。これらは有機合成化学の発展にも大きく寄与した。合成上の課題となる点は、7位4級炭素を含む上部5環性骨格の立体選択的構築、及び3置換オレフィンの幾何化学を制御した構築が挙げられる。今回、筆者らのグループも独自の合成戦略で全合成を達成したので、以下報告する。

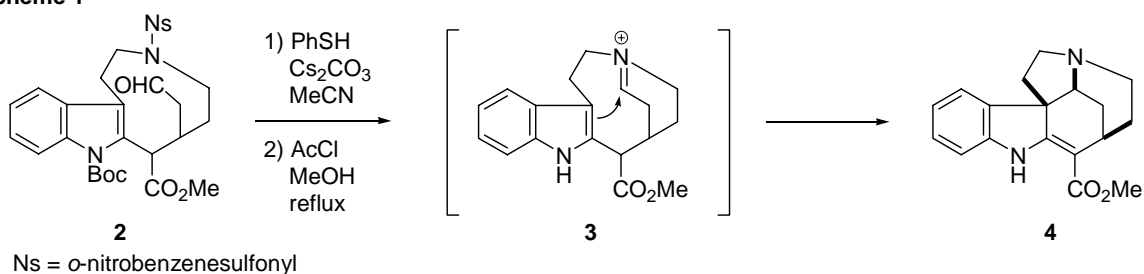


strychnine (1)

【逆合成解析】

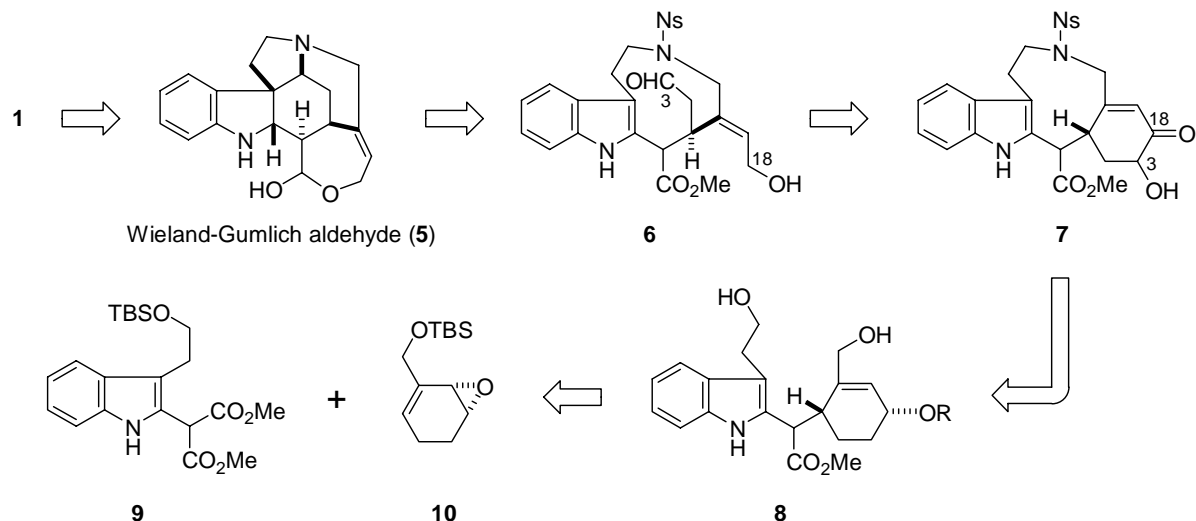
1 に特徴的な上部 5 環性骨格の構築法について、まずモデル化合物を用いて以下のような検討を行った。当研究室で開発されたインドール合成法³と環状アミン合成法⁴を用いて合成された 2 に対して、*o*-ニトロベンゼンスルホニル（以下 Ns と略す）基の除去の後に酸性条件下 Boc 基の脱保護を行った（Scheme 1）。すると、アルデヒドとアミンが分子内で脱水縮合して 3 で示したイミニウム塩を形成し、その後渡環反応が進行し望みの上部 5 環性骨格が立体選択的に形成された。Magnus らは stemmadenine 型化合物の酸化により類似のイミニウム塩を形成させて渡環反応を行っているが^{2b}、アルデヒドとアミンの分子内脱水縮合によってイミニウム塩を形成させる例はこれまでのところない。この知見をもとに、次のような逆合成解析を行った（Scheme 2）。

Scheme 1



まず 1 はその生合成前駆体でもある Wieland-Gumlich aldehyde (5) を経由して合成することとした。5 は上記知見に基づき 6 の渡環反応により合成可能であると考えられる。ここで 3 置換オレフィンの幾何化学の制御と渡環反応に必要なアルデヒドの遊離を、3 位と 18 位の結合に基づく 6 員環の切断により行うこととすると、7 へ逆合成される。9 員環アミンの合成には Ns 基を用いた環状アミン合成法を適用し、ジオール 8 から閉環することとした。8 はマロン酸エステル 9 と光学活性なビニルエポキシド 10 の辻 - Trost 反応により合成することを計画した。そこでまず 9 及び 10 の合成を行った。

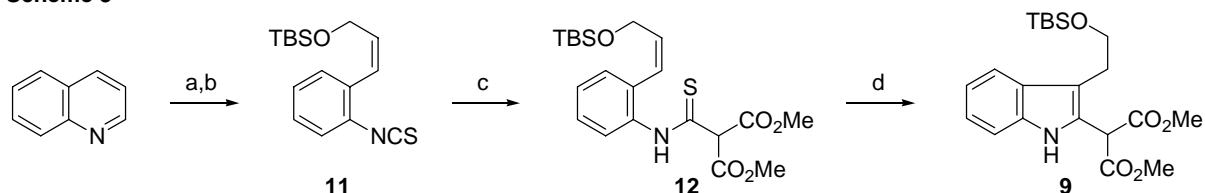
Scheme 2. Retrosynthetic Analysis of Strychnine (1)



【(-)-strychnine の全合成】

インドール **9** は当研究室で開発されたインドール合成法を用いて容易に合成することができた (Scheme 3)。キノリンをチオホスゲンを用いて開環した後に、アルコールを TBS 基で保護して **11** を得た。**11** に対してマロン酸ジメチルの付加を行って得られるチオアミド **12** をラジカル環化条件に付すことにより望みのインドール **9** を得ることができた。

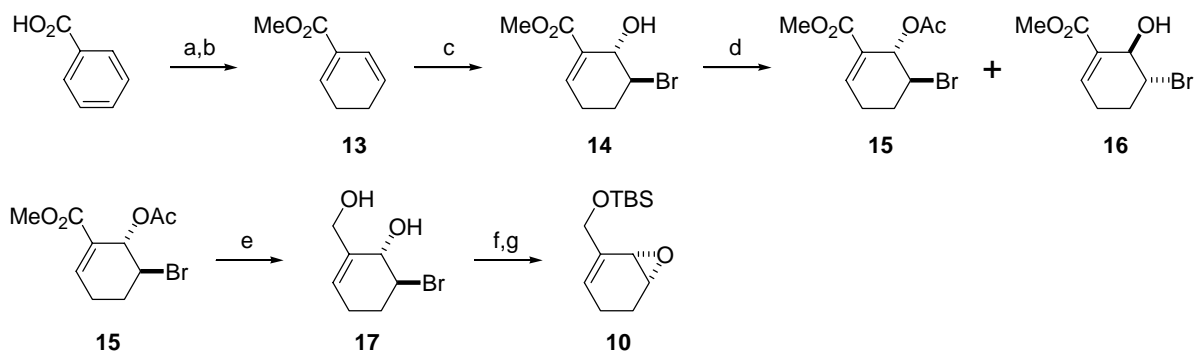
Scheme 3



Reagents and conditions: (a) CSCl_2 , Na_2CO_3 , THF- H_2O , 0°C ; NaBH_4 , 56%; (b) TBSCl, imidazole, CH_2Cl_2 , 98%; (c) NaH, $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Me})_2$, THF, 71%; (d) Bu_3SnH , Et_3B , toluene, 52%

一方、ビニルエポキシド **10** は次のように合成した (Scheme 4)。安息香酸の Birch 還元、メチルエステル化、オレフィンの異性化によって得られるジヒドロ安息香酸メチル **13** に水存在下 NBS を作用させると位置選択的にブロモヒドリンが形成され、ラセミ体のブロモヒドリン **14** を得た。**14** はリパーゼ AYS を用いる光学分割により光学活性なアセチル体 **15** 及びアルコール体 **16** に分離することができ、望みの絶対配置を有するエナンチオマー **15** を収率 46%、99% ee で得ることができた。**15** は DIBAL で還元しジオール **17** へ導いた。これを NaOMe で処理するとエポキシドが生成し、最後に一級アルコールを TBS 基で保護し **10** を得ることができた。

Scheme 4

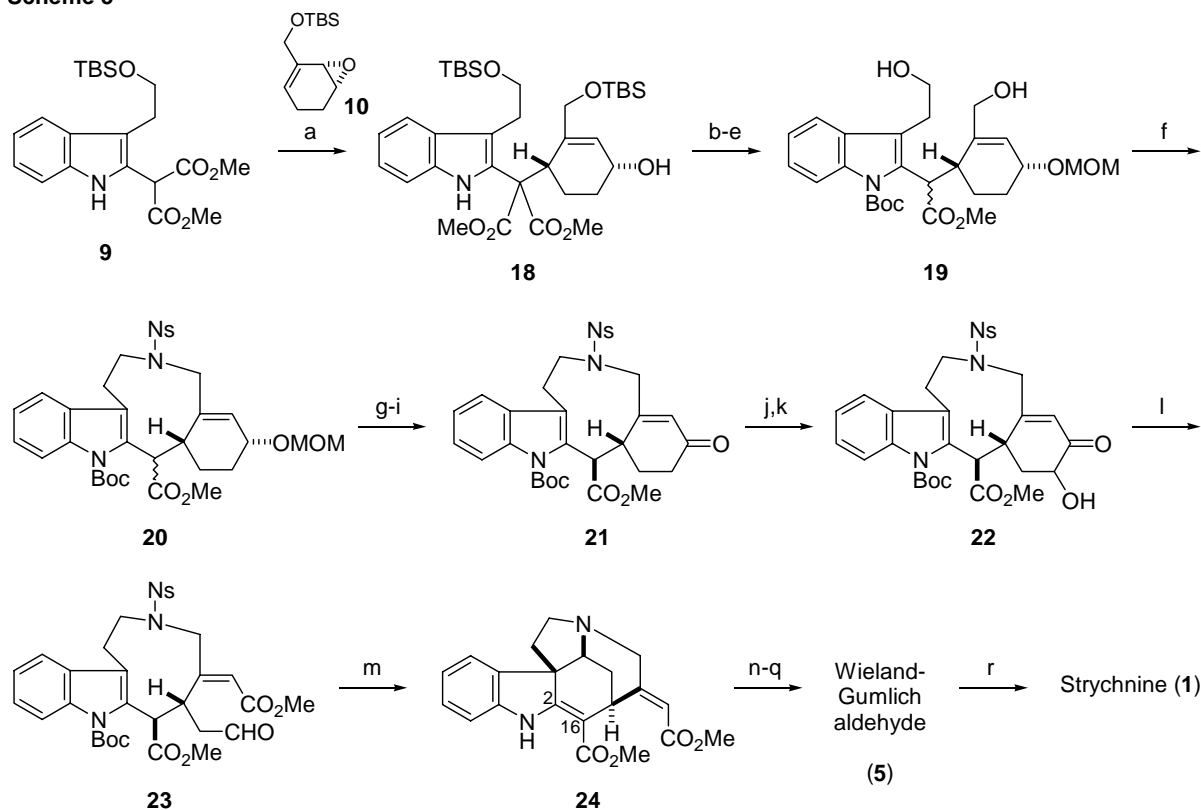


Reagents and conditions: (a) Na, $\text{NH}_3\text{-EtOH}$, -78°C ; (b) AcCl, MeOH; NaOMe; (c) NBS, H_2O , DMSO, 62% (3 steps); (d) Lipase AYS, vinyl acetate, 40°C (**15**: 46%, 99%ee; **16**: 50%, 99%ee); (e) DIBAL, CH_2Cl_2 , -78°C , 73%; (f) NaOMe, MeOH; (g) TBSCl, imidazole, CH_2Cl_2 , 61% (2 steps).

次に **9** と **10** の辻 - Trost 反応によるカップリングを試みた。**9** のようなかさ高い置換基を有するマロン酸誘導体を基質とした辻 - Trost 反応はこれまでにほとんど反応例がなく、カップリングは困難を極めた。種々検討した結果、トルエン中 5 mol% の $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ と 25 mol% の $\text{P}(2\text{-furyl})_3$ を用いると良好な収率でカップリング体 **18** を得ることができた (Scheme 5)。 **18** はアルコールを MOM 基で保護した後に脱炭酸、インドール窒素原子の保護、TBS 基の脱保護を経てジオール **19** へ導いた。これに対して *o*-ニトロベンゼンスルホンアミド (NsNH_2) を用いた光延反応を試みたところ、まず片方のアルコールと分子間で光延反応が進行し Ns アミドが導入され、その後速やかに

もう片方のアルコールと分子内光延反応が進行し、9員環アミン **20** を 95%の収率で得ることができた。ここでジアステレオマーの混合物である **20** は、DBU で加熱処理することにより単一のジアステレオマーに収束させることができた。MOM 基の除去、アルコールの酸化によって得られるケトン **21** は、Rubottom 酸化により α -ヒドロキシケトン **22** へ変換した。**22** をメタノール存在下、四酢酸鉛で処理すると C-C 結合の開裂が円滑に進行し、アルデヒド **23** を与えた。引き続き Ns 基、Boc 基の除去を行うと予想通り渡環反応が進行し、5 環性化合物 **24** を立体化学を完全に制御して得ることができた。**24** は文献既知の 5 工程を経て **1** へ導き^{2d,2g}、(-)-strychnine の全合成を達成した。

Scheme 5



Reagents and conditions: (a) **10**, Pd₂(dba)₃, P(2-furyl)₃, toluene, rt, 86%; (b) MOMCl, *i*-Pr₂NEt, CH₂Cl₂, rt; (c) Lil, collidine, 80 °C; (d) Boc₂O, DMAP, MeCN, rt; (e) NH₄F·HF, DMF-NMP, rt, 72% (4 steps); (f) NsNH₂, PPh₃, DEAD, toluene, rt, 95%; (g) DBU, toluene, 100 °C; (h) aq HCl, THF, 50 °C; (i) Dess-Martin periodinane, CH₂Cl₂, 0 °C, 69% (3 steps); (j) TMSOTf, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C; (k) *m*CPBA, aq-NaHCO₃-CH₂Cl₂, 0 °C; (l) aq HCl, MeOH, rt, 66% (2 steps); (m) PhSH, Cs₂CO₃, MeCN; TFA, Me₂S, CH₂Cl₂, 50 °C, 84% (2 steps); (n) DIBAL, BF₃·OEt₂, CH₂Cl₂, -78 °C, 93%; (o) NaBH₃CN, AcOH, 10 °C; (p) NaOMe, MeOH-THF, rt; (q) DIBAL, CH₂Cl₂, -98 °C; (r) CH₂(CO₂H)₂, NaOAc, Ac₂O, AcOH, 110 °C, 42% (4 steps).

References

- (1) (a) Briggs, L. H.; Openshaw, H. T.; Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1946**, 903. (b) Holmes, H. L.; Openshaw, H. T.; Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1946**, 910. (c) Woodward, R. B.; Brehm, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 2107.
- (2) (a) Woodward, R. B.; Cava, M. P.; Ollis, W. D.; Hunger, A.; Daeniker, H. U.; Schenker, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4749. (b) Magnus, P.; Giles, M.; Bonnert, R.; Kim, C. S.; McQuire, L.; Merritt, A.; Vicker, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4403. (c) Stork, G. Presented at the Ischia Advanced School of Organic Chemistry, Ischia Porto, Italy, September 21, 1992. (d) Knight, S. D.; Overman, L. E.; Pairedeau, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9293. (e) Kuehne, M. E.; Xu, F. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7490. (f) Rawal, V. H.; Iwasa, S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2685. (g) Kuehne, M. E.; Xu, F. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9427. (h) Solé, D.; Bonjoch, J.; García-Rubio, S.; Peidró, E.; Bosch, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 395. (i) Nakanishi, M.; Mori, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1934. (j) Ohshima, T.; Xu, Y.; Takita, R.; Shimizu, S.; Zhong, D.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14546. (k) Eichberg, M. J.; Dorta, R. L.; Lamottke, K.; Vollhardt, K. P. C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2479. (l) Ito, M.; Clark, C. W.; Mortimore, M.; Goh, J. B.; Martin, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8003. (m) Bodwell, G. J.; Li, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3261.
- (3) Tokuyama, H.; Yamashita, T.; Reding, M. T.; Kaburagi, Y.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3791.
- (4) Kan, T.; Fujiwara, A.; Kobayashi, H.; Fukuyama, T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6267. (b) Kan, T.; Fukuyama, T. *J. Syn. Org. Chem., Jpn.* **2001**, *59*, 779.