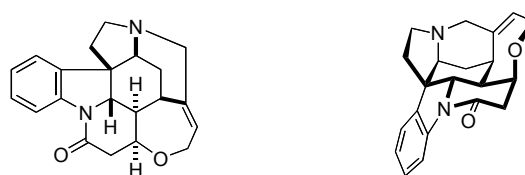


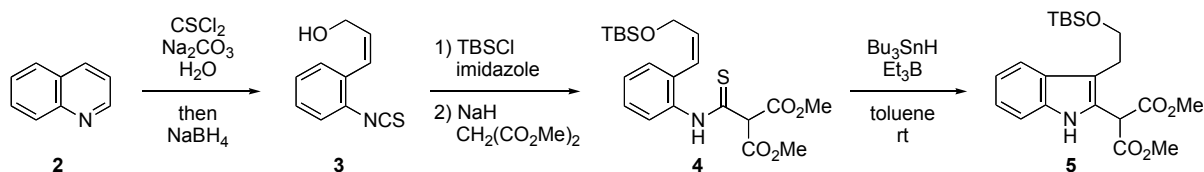
Strychnine (1)は脊髄の運動ニューロンのグリシン受容体と選択的に結合することによりシナプス後抑制を遮断し、強直性痙攣などを引き起こすことでよく知られている。一方、構造的にはわずか 24 個の原子からなる 7 環性の骨格の中に連続する 6 つの不斉中心と 2 つの窒素原子を含み、この系統の化合物の中では最も複雑な構造を有している。それゆえ strychnine は多くの有機合成化学者の興味を引きつけている。既に 10 例の全合成が報告されているが、その興味深い構造的特徴ゆえに、現在もなお活発に合成研究が行われている。鏑木は近年当研究室で開発された手法を応用することにより、(-)-strychnine の効率的全合成を達成した。



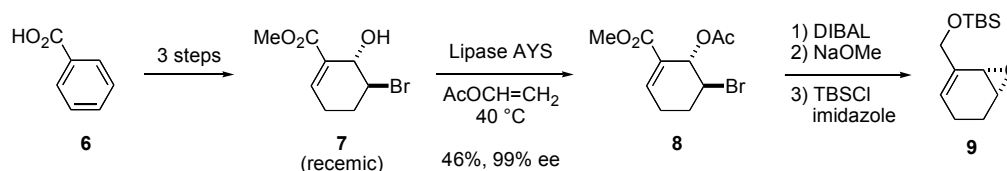
(-)-strychnine (1)

まず、当研究室で開発されたインドール合成を用いて、キノリン(2)より 4 工程でインドール 5 を合成した (Scheme 1)。その一方、光学活性ビニルエポキシド 9 を安息香酸(6)より Lipase AYS を用いた光学分割反応を含む 7 工程で合成した (Scheme 2)。

Scheme 1



Scheme 2

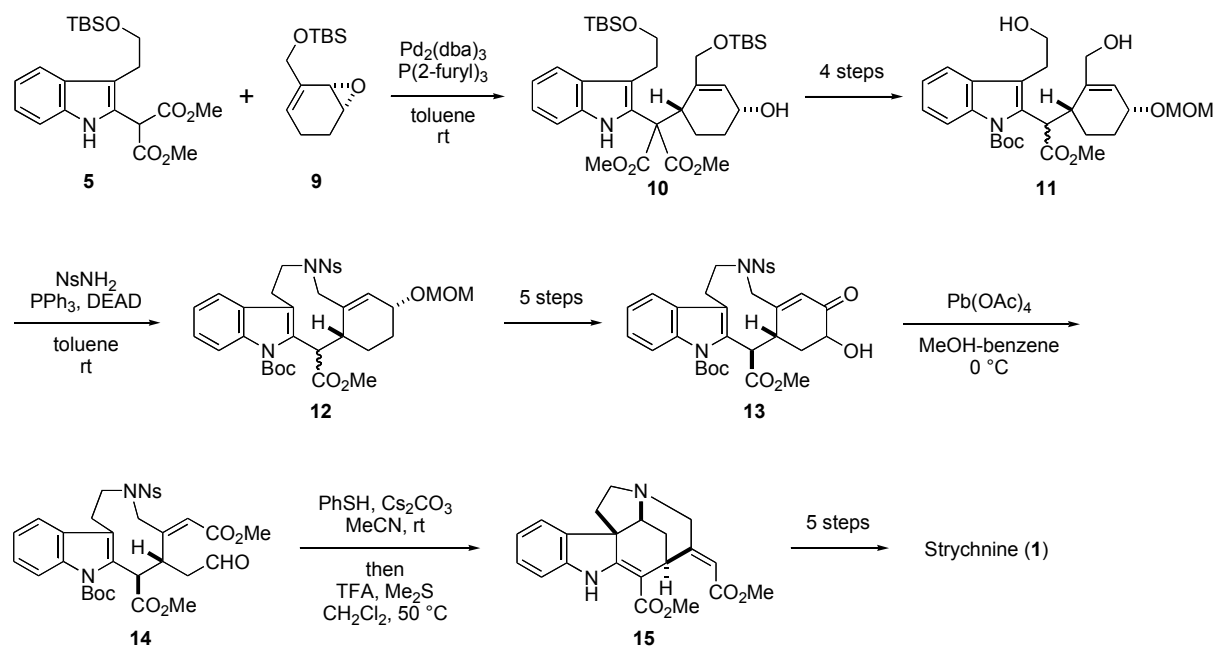


次に、5 と 9 を辻-Trost 反応によってカップリングを行うことにより 10 を得た (Scheme 3)。このようなかさ高い置換基を有する基質同士のカップリング反応は困難を極めたが、種々検討した結果、トルエン中 5 mol%の Pd₂(dba)₃ と 25 mol%の P(2-furyl)₃ を用いる反応系が有効であることを見出した。

得られた **10** は 4 工程でジオール **11** へと変換された。これに対して *o*-ニトロベンゼンスルホンアミド (NsNH₂) を用いる光延反応を行うと、まず片方のアルコールと分子間で光延反応が進行することにより Ns アミドが導入され、続いて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 **12** を与えた。窒素原子を含む中員環の合成は一般に困難であることから、このように穏和な反応条件で効率的に 9 員環アミンを得ている点は注目に値する。

その後、**12** を 5 工程で α -ヒドロキシケトン **13** へ変換した。これをメタノール存在下、四酢酸鉛で処理すると C-C 結合の開裂反応が円滑に進行し、アルデヒド **14** を与えた。引き続き Ns 基、Boc 基の除去をワンポットで行うと渡環反応が進行し、strychnine (**1**) に特徴的な 5 環性骨格を有する化合物 **15** を完全に立体化学を制御して得ることができた。最後に **15** を文献既知の 5 工程で (-)-**1** へ導き、全合成を達成した。

Scheme 3



以上のように、鏑木は独自の的方法論を用いて(-)-strychnine の効率的全合成経路を確立した。また、その過程で見出された知見や用いられた方法論は、今後医薬品化学の分野において広く応用されることが期待できる。従って、薬学研究に寄与するところ大であり、博士(薬学)の学位を授与するに値するものと認めた。