## 論文内容の要旨

# エンイン閉環メタセシスを鍵反応とする エリスリナアルカロイドの簡便合成法の開発に関する研究: (±)-エリスラビンおよび(+)-β-エリスロイジンの全合成

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 生命薬科学専攻 福元浩徳

エリスリナアルカロイドはマメ科 *Erythrina* 属の植物から単離されたクラーレ様の筋弛緩作用を有する化合物群であり、古くから破傷風や痙攣性疾患の治療に民間薬として用いられてきた。その後、抗癌作用や血圧降下作用など多岐に渡る生物活性を有することが明らかとなり、最近では神経薬理学分野で研究用試薬として実際に用いられている。本アルカロイドは、スピロアミン部位を中心とする 6-5-6-6 員環インドロイソキノリン骨格が特徴的であり、その独特な構造から有機合成化学者にとって縮環構造構築の方法論を開発する場としても大変魅力ある化合物である。そこで、著者はこれらエリスリナアルカロイドの効率的一般合成法の開発を念頭に、これまでその全合成が達成されていない芳香族型エリスリナアルカロイド、エリスラビン (1)と非芳香族型エリスリナアルカロイド、ターエリスロイジン (2)を標的化合物として選び、その全合成研究に着手した。

合成を始めるにあたり、エリスリナアルカロイドに共通する構造単位であるテトラヒドロインドール部分に着目し、その構築にジエンイン化合物 3 のドミノエンインメタセシス反応を鍵として用いるルートを考案した(Scheme 1)。ここで、環化の際、4 と 5 の生成する可能性があるが、この点については、反応点近傍の立体障害の差を反映して、目的とする 4 が優先して生成するものと予想した。

### A) (±)-エリスラビンの合成

市販の 3,4-ジメトキシフェネチルアミンから 12 段階を経て 6 へ変換し、本合成の鍵となるドミノエンイン閉環メタセシスを試みた。その結果、6 を沸騰ジクロロメタン中 10 mol%の Grubbs 試薬 7 で処理したところ、反応は速やかに進行し、完全な位置選択性で望む環化体 8 が 78%の収率で生成することを見出した。両エピマーを分離後、メタノリシスし、(±)-エリスラビン (1)の初のラセミ全合成を達成した (Scheme 2) a)。

a) Fukumoto, H.; Esumi, T.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. Tetrahedron Lett. 2003, 44, 8047-8049.

#### Β) β-エリスロイジンの不斉合成研究

D-酒石酸ジエチルエステルから既知の手法で得られるモノトシル化体 10 をトリフラート化後、プロパルギルアルコール誘導体とカップリングし 11 とした。これをヨウ素化後、亜鉛還元、メチル化、THP の脱保護を行い、12 を得た。続いて、12 から Corey-Denmark 還元的ヨウ素化、薗頭-荻原カップリング、TMS の脱保護を経て 13 に導いた後、m-CPBA を用いる $\beta$ 選択的なエポキシ化により 14 へと変換した。ここで、14 を基質として、本合成の第 1 の鍵反応である置換アミノ酸構築法を検討した。触媒量の DBU 存在下、14 にトリクロロアセトニトリルを付加した後、0.5 当量の  $BF_3$  OEt $_2$  で処理すると、4 級不斉中心の完全な反転を伴い、6-Endo-Tet 型閉環が進行し、望む 6 員環ジヒドロオキサチン 15 が良好な収率で得られた (Scheme 3)。

#### Scheme 3

Hatakeyama, S. et al., J. Org. Chem. 1997, 62, 2275

**Reagents and Conditions**; (a) Tf<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, 95%; (b) tetrahydro-2-(2-propynyloxy)-2*H*-pyran, *n*BuLi, 88%; (c) NaI, 87%; (d) Zn, AcOH, 90%; (e) MeI, Ag<sub>2</sub>O; (f) PPTS, 98% (2 steps); (g) Red-Al<sup>®</sup> then I<sub>2</sub>; (h) TMS acetylene, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CuI, iPr<sub>2</sub>NH; (i) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, 81% (3 steps); (j) *m*-CPBA, NaHCO<sub>3</sub>, 95%; (k) Cl<sub>3</sub>CCN, DBU, 4Å MS; (l) BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub>, 93% (2 steps).

15 を酸加水分解、メチルエステル化に付し 16 とした後、16 に 3-ホルミルプロパン酸メチルエステルを用いた還元的アルキル化を行い 17 を得た。次に、17 を N-アリル化、それに続く Dieckmann 縮合に付し 18 とした後、 $AIH_3$  を用いエステル部のみ選択的に還元し、19 を C12 位 49:1 のエピマー混合物として得た。続いて、19 を  $SmI_2$  を用いた分子内 Reformatsky 反応に付し ラクトン 20 をジアステレオマー混合物として得た後、脱水、加水分解に続く再ラクトン化による異性化を行い、不飽和ラクトン体 21 ( $\alpha$ , $\beta$ -: $\beta$ , $\gamma$ -不飽和型 = 1:15)へと導いた (Scheme 4)。

**Reagents and Conditions**; (m) 1N HCl then  $Boc_2O$ ,  $NaHCO_3$ , 100%; (n)  $NaIO_4$ ; (o)  $NaClO_2$ ,  $NaH_2PO_4$ , 2-methyl-2-butene; (p)  $CH_2N_2$ ; (q)  $O=CH(CH_2)C(O)OMe$ ,  $NaBH(OAc)_3$ , 4Å MS, 86%; (r) Allyl Br,  $K_2CO_3$ , 97%; (s) NaH, MeOH, 84%; (t) NaH then AlH<sub>3</sub>, 77%; (u) bromoacetyl chloride, pyr.; (v)  $SmI_2$ , 47%; (w)  $SOCl_2$ , pyr.; (x) NaOHaq, dioxane then conc.HCl, 41% (2 steps).

21 を異性体混合物のまま用い、本合成の第 2 の鍵反応であるエンイン閉環メタセシスを検討した。21 をジクロロメタン中 10 mol%の Grubbs 試薬 7 で処理したところ、完全な位置選択性で望む環化体 22  $(\alpha,\beta-:\beta,\gamma$ -不飽和型 = 1:6)が 42% の収率で生成することを見出した。22 を既知の異性化条件に付し、(+)- $\beta$ -エリスロイジン (2)および (+)-8-オキソ- $\beta$ -エリスロイジン (23)の初の不斉全合成を達成した (Scheme 5)。

#### Scheme 5

21 
$$\frac{\text{CI} \underset{\text{Ru}}{\text{Pcy}_3} \text{Ph}}{\text{CI} \underset{\text{Pcy}_3}{\text{Pcy}_3} 7}$$

$$\frac{\text{CH}_2\text{CI}_2}{\text{42 \%}}$$

$$\frac{\text{MeO}}{\text{22}}$$

$$\frac{(\alpha,\beta-:\beta,\gamma-\text{unsaturated lactone})}{\text{6}-\text{erythroidine (2)}}$$

$$\frac{\text{MeO}}{\text{8}-\text{erythroidine (23)}}$$

Reagents and Conditions; (y) NaOHaq then conc.HCl, 2: 63%, 23: 12%.

以上、著者は、置換アミノ酸構築法とエンイン閉環メタセシスを駆使し、ジエノイド型エリスリナアルカロイドの一般性を持った簡便なエナンチオ制御合成法の開発に成功した。