Strychnine の全合成研究の近年の進展

松本 卓也

Recent Progress in Total Synthesis of Strychnine

Takuya Matsumoto

Strychnine is an indole alkaloid consisted of highly conjugated seven rings, which is known as a target molecule for many organic chemists from its isolation. In this review, four recent synthetic studies of strychnine were described, which were reported after the review by Overmann *et al.* in 2012.

はじめに

Strychnine は、主にマチン (*Strychnos nux-homica*) の種子から単離されるインドールアルカロイドの一種であり、様々な興味深い生物活性を有している (図 1)。

Fig. 1 The structure of (-)-strychnine.

分子量は 334 ($C_{21}H_{22}N_2O_2$) と小さいながらも、A-G 環の 7 つの環が複雑に入り組んでおり、さらにそのなかには構築することが難しい四級炭素を含む 6 つの不斉炭素が存在している。特に、CDE 環は傘のような形になっており、これらの構築が最も難しいとされている。また、F 環も構築の難しい酸素原子を含む 7 員環であり、構築するには内部に存在するアルケンの立体化学も制御する必要がある。

その複雑かつ合成困難な構造により、strychnine は全合成研究のターゲットとして古くから有機化学者の注目を集めており、これまでに数多くの全合成が報告されている。2012 年の Overmann の総説¹⁾にはそれまでに報告された 17 件の strychnine の全合成、または形式合成が掲載されており、その後現在までに、有機合成化学の新しい方法論を応用した 4 件の全合成または形式合成が達成されている。本稿ではこれら 4 つの報告について紹介する (図 2)。

1. Chen らによる (±)-strychnine の合成²⁾

Chen らは、ビニロガスエーテル 1 を用いた 1,4-付加反応、ヨードニウム塩 2 を用いたアリール化反応、続く Heck 反応によって 4 成分を連続的に反応させることにより中心骨格である ABCDE 環となる五環性骨格 3 を鮮やかに構築し、9 段階でのラセミ体の strychnine の全合成を達成している (スキーム 1)。本合成法では全 9 工

程のうちカラム精製が省略できる 3 つの工程と分液操作が省略できる 5 つの工程を含む。そのため、これまでに開発された strychnine の合成法のなかで最も効率的で

Fig. 2 Synthetic approach of four groups.

Scheme 1 Total synthesis by Chen's group.

簡便な合成法であると考えられる。

2. Tang らによる (±)-strychnine の形式合成³⁾

Tang らの合成法は、独自に開発したインドール誘導体のドナー・アクセプター型シクロブタンに対する [4+2] 環化付加反応を鍵反応として E 環を構築し、strychnine の合成において重要な三環性化合物 **4** を一挙に構築することを特徴としている (スキーム 2)。今回の報告はラセミ体の合成であるが、彼らは光学活性ナリガンドを用いる [4+2] 環化付加反応の検討も行っており、基質一般性は限られているものの高エナンチオ選択的に進行することを確認している。よって、今後の研究により光学活性体およびそのエナンチオマーの合成が達成されることが期待される。

Scheme 2 Formal total synthesis by Tang's group.

3. Qin らによる (+)-strychnine の合成⁴⁾

Qin らは、photoredox 触媒を活用した光学活性 (+)-strychnine の全合成を達成している (スキーム 3)。彼らは、ジヒドロピリドン **5** とアクロレインを青色 LED により発生した可視光の照射により活性化したイリジウム触媒を用いて反応させることにより、BD 環を連続的に構築するとともに、後に F 環の一部となるアルケンの立体化学を完璧に制御した **6** が収率よく合成できることを明らかにしている。その後、11 工程で (+)-strychnine の合成を達成している。

Scheme 3 Total synthesis by Qin's group.

4. Canesi らによる (±)-strychnine の形式合成⁵⁾

Canesi らはこれまでに紹介した他の合成法とは異なり、G 環を先に構築することにより、合成中間体として isostrychnine を経由したラセミ体の strychnine の形式合成を達成している (スキーム 4)。超原子価ヨウ素を用いた

フェノールの酸化的脱芳香族化反応により、後の環構築に有用な α,β -不飽和ケトン **7** を合成し、続く aza-Michael 反応により G 環を構築していることが本合成法の大きな特徴である。超原子価ヨウ素を用いる有機合成反応は 1990 年代から急速に発展してきた分野であるが、その応用が strychnine のような合成困難な分子の短工程での合成に大きな貢献を果たしたよい例であるといえる。

Scheme 4 Formal total synthesis by Canesi's group.

おわりに

近年急速に開発が進んでいる photoredox 触媒を用いる有機合成反応や、超原子価ヨウ素を利用した反応など、有機合成化学の新しい方法論が strychnine の全合成に応用されている。Strychnine のような複雑な分子骨格をより効率的で簡便な方法で構築する方法論の報告をととして、有機合成化学の目覚ましい発展が見受けられ、今後ますます発展していくであろう天然物合成の分野から目が離せない。

文 献

- 1) J. S. Cannon, L. E. Overmann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 4288 (2012)
- 2) G. S. Lee, G. Namkoong, J. Park, D. Y.-K. Chen, *Chem. Eur. J.*, **23**, 16189 (2017)
- 3) L.-W. Feng, H. Ren, H. Xiong, P. Wang, L. Wang, Y. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **56**, 3055 (2017)
- 4) L. He, X. Wang, X. Wu, Z. Meng, X. Peng, X.-Y. Liu, Y. Qin, *Org. Lett.*, **21**, 252 (2019)
- 5) G. Jacquemot, G. Maertens, S. Canesi, *Chem. Eur. J.*, **21**, 7713 (2015)

(2019 年 12 月 26 日受理)

松本卓也 京都薬科大学大学院薬学研究科薬学専攻・博士課程 3 年〔所属研究室主宰者〕山下正行〔経歴〕2017 年京都薬科大学薬学部薬学科卒業、同年京都薬科大学大学院薬学研究科博士課程進学。〔研究テーマと抱負〕有機合成化学、新規作用機序を有する医薬品の創製を行いたい。〔連絡先〕e-mail: kd17006@ms.kyoto-phu.ac.jp