

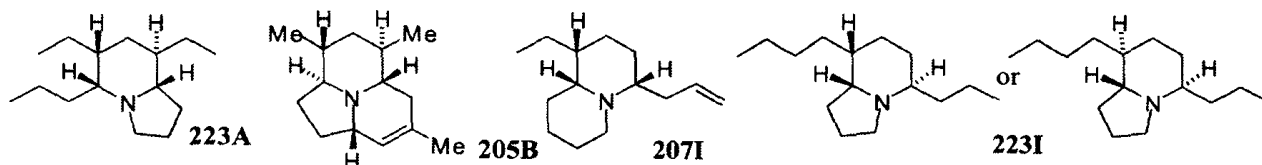
62(P-39) 矢毒ガエルアルカロイド **223A**, **205B**, **207I**, **223I** の全合成

(富山医薬大薬) ○豊岡尚樹、福留彩子、根本英雄、篠田裕之

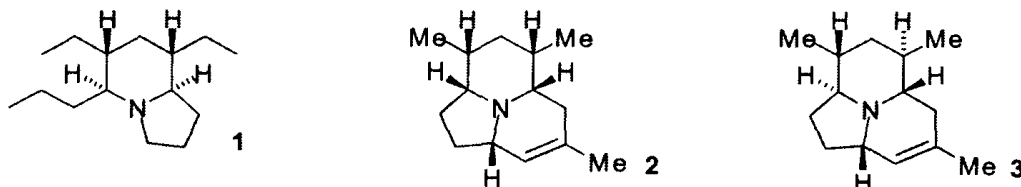
(NIH) John W. Daly, Thomas F. Spande, H. Martin Garraffo, Tetsuo Kaneko

(富山県立大工) 川崎正志

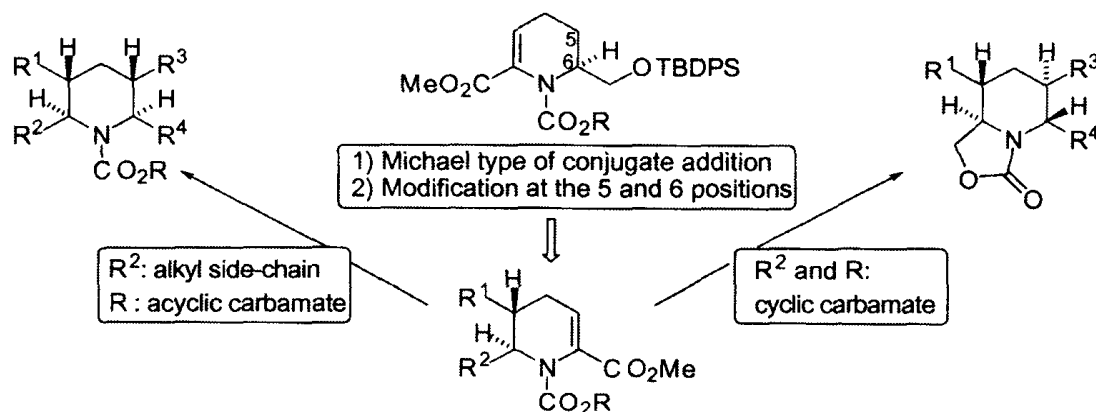
中南米あるいはマダガスカル島に生息しているカエルの皮膚抽出液からは、500種を超えるアルカロイドが単離されており、それらの多くが興味有る生物活性を示すことが知られている。<sup>1</sup>しかし、このアルカロイド類の天然からの供給量は極微量であり、有機合成による供給が強く望まれている。我々は、これらのうち **223A**, **205B**, **207I**, **223I** の全合成に成功したので、以下にその詳細について述べる。

1. 矢毒ガエルアルカロイド **223A**, **205B** の全合成

矢毒ガエルアルカロイド **223A** は三置換インドリシジン骨格を有する新規骨格のアルカロイドであり当初 **1** が提出構造として報告された。<sup>2</sup>一方、矢毒ガエルアルカロイド **205B** は 1987 年に提出構造(2)が報告された<sup>3</sup>が、最近訂正構造(3)が提出された。<sup>4</sup>これら両アルカロイドには共通の四置換ピペリジン骨格が含まれており、この骨格を立体選択的に作り分ければ、**223A** および **205B** の合成が達成できるものと考えた。

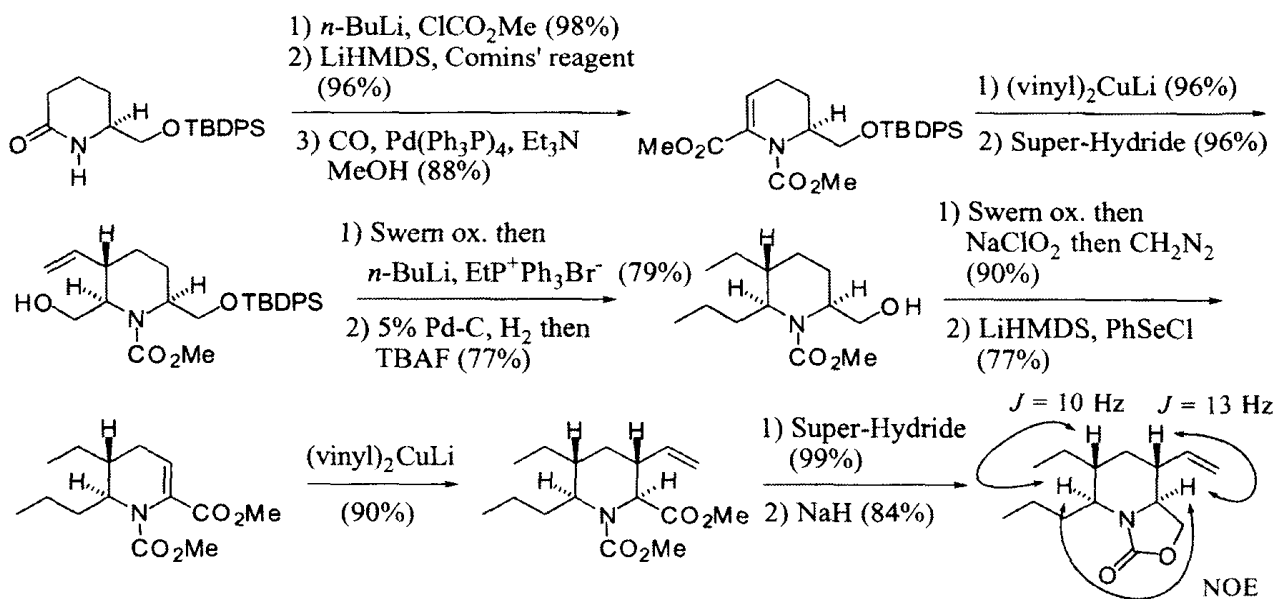


この目的に対して、我々が開発した環状エナミノエステルへのマイケルタイプの共役付加反応<sup>5</sup>を鍵工程とした合成経路を考案した。すなわち、本反応を同一分子につき二度行うことにより四置換ピペリジン骨格を構築し、二度目の共役付加の際 acyclic あるいは cyclic carbamate を窒素上保護基として使い分ければ任意に望む四置換インドリシジン骨格を合成できると考え本法を用いる **223A** および **205B** の全合成に着手した。

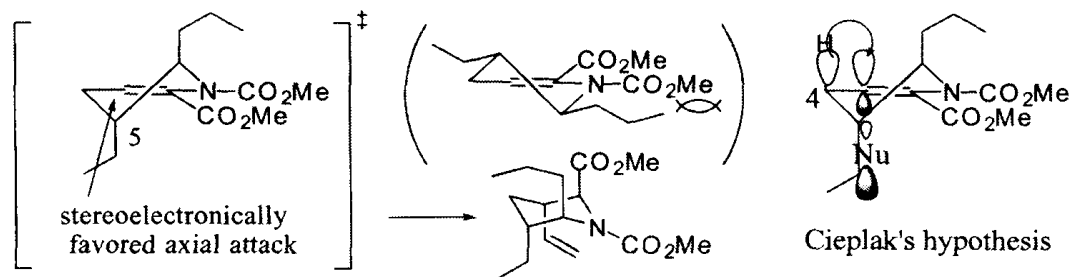


文献既知のラクタム<sup>6</sup>からエナミノエステルへ変換後最初の共役付加反応を実施したところ、単一の付加体を高収率で与えた。次いで、側鎖の変換および脱保護を経てアルコールに導いた後、再びエナミノエステルへ導き鍵工程である二度目の共役付加を行ったところ、再度単一の成績体を与えた。得られた付加体の立体化学はオキサゾリジノンへ変換し、その *J* 値および NOE によって望む付加体であることを確認した。

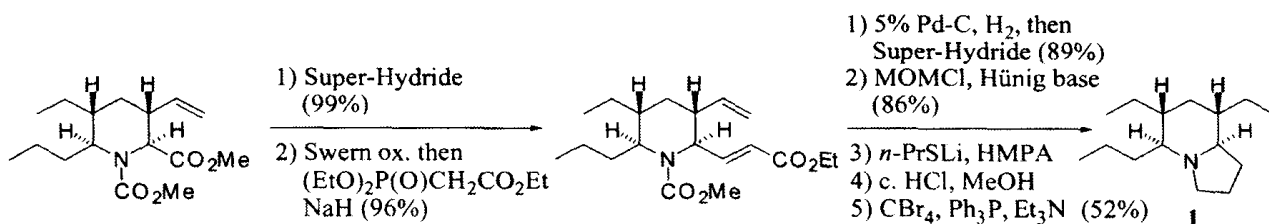
62(P-39)



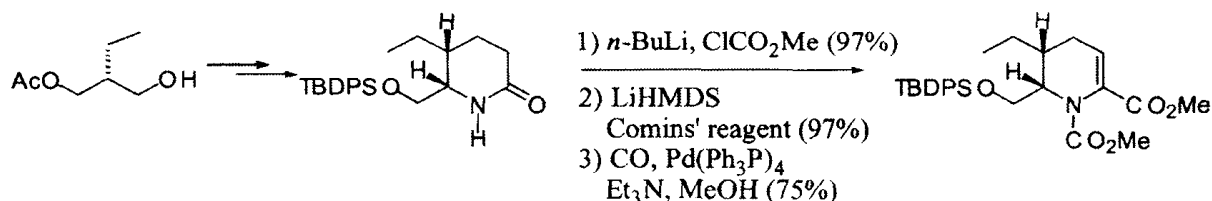
なお、本反応の立体選択性は以下に示す A<sup>(1,3)</sup> strain と立体電子的効果によって説明することができる。さらに、Cieplak 仮説<sup>7</sup>に基づいても本選択性を説明することができる。

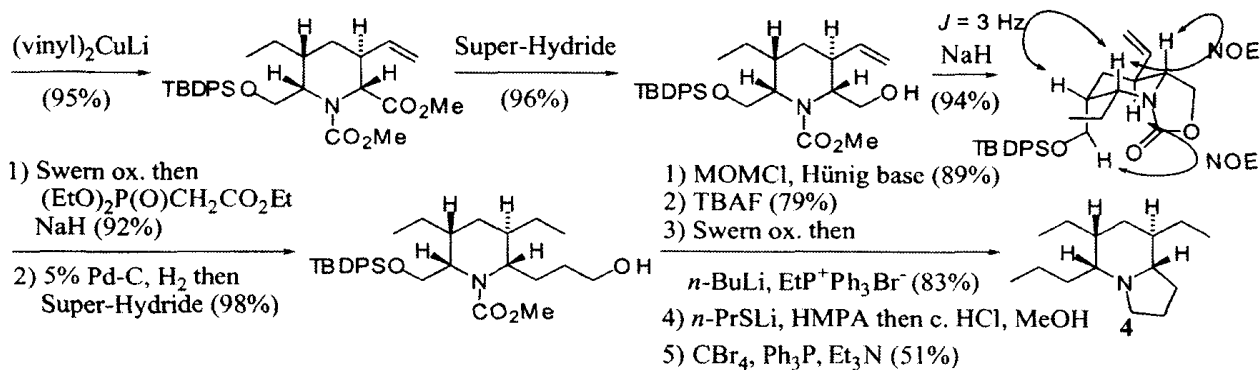


最後にもう一方の側鎖の延長およびインドリチジン閉環によって目的の **1** を合成した。

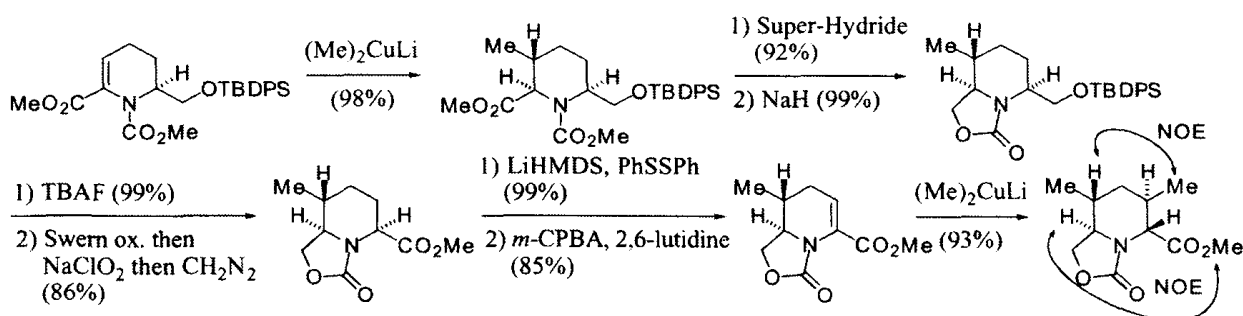


ところが、合成した **1** の <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR スペクトルは天然物のスペクトルと一致しなかった。そこで、両 NMR スペクトルを詳細に検討した結果、天然物の構造は **1** ではなく **4** であると推定し、その合成に着手した。文献既知の光学活性モノアセテート<sup>8</sup> から数工程を経て合成したラクタムをエナミノエステルへ変換し、マイケルタイプの共役付加反応に付したところ、単一の付加体を与え、その立体化学はオキサゾリジノンに変換してその *J* 値および NOE によって確認した。さらに、炭素鎖の延長およびインドリチジン閉環によって **4** の合成を達成した。合成した **4** の各種スペクトルデータは天然物のものと完全に一致し、ここに **223A** の全合成を達成するとともに提出構造の訂正を行うことができた。<sup>9</sup>

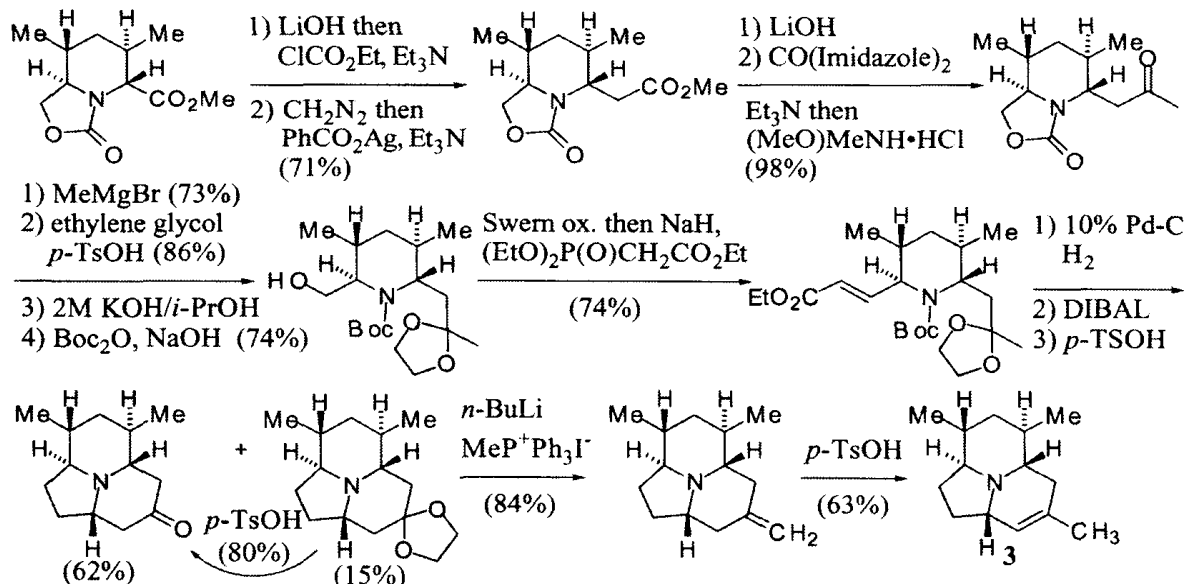




次いで **205B** の合成を行った。先に合成したエナミノエステルからオキサゾリジノン体を経由してエナミノエステルへと変換した。二度目の共役付加反応を試みたところ単一の成績体を与え、その立体化学は NOE によって望む四置換ピペリジンであることを確認した。



さらに炭素鎖の延長、オキサゾリジノン環の加水分解を経て Boc 体とした。もう一方の側鎖を延長後酸触媒分子内マンニヒタイプの環化反応により三環系コアケトンへと導いた。最後にエキソメチレン体へ変換後、酸触媒によるオレフィン異性化反応<sup>10</sup>により **205B** の全合成を達成するとともにその絶対配置を **3** のアンチポードであると確定した。<sup>11</sup>

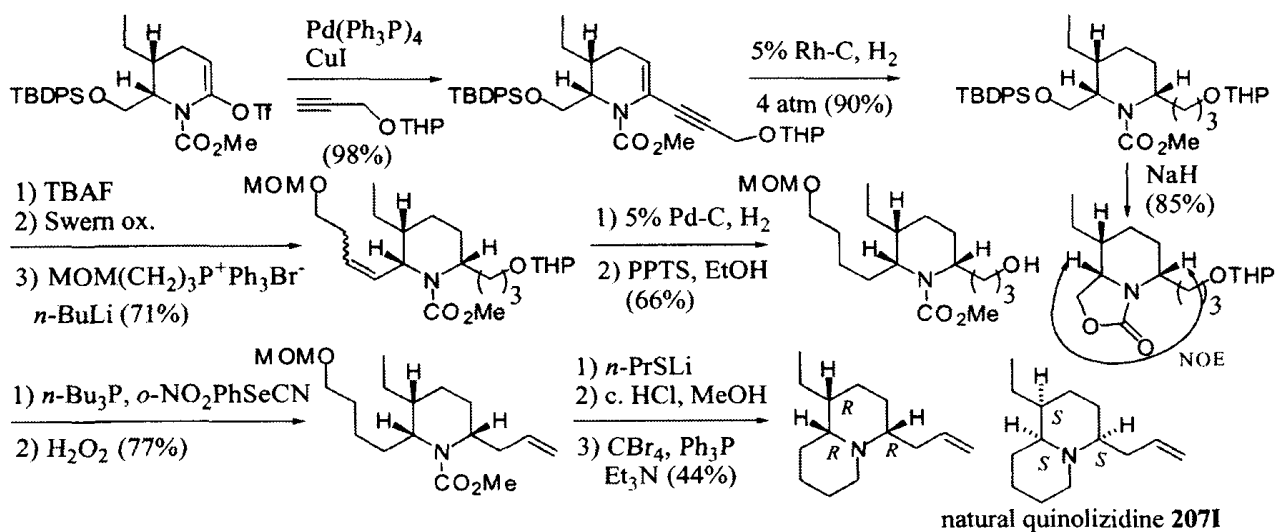


## 2. 矢毒ガエルアルカロイド **207I**, **223I** の全合成

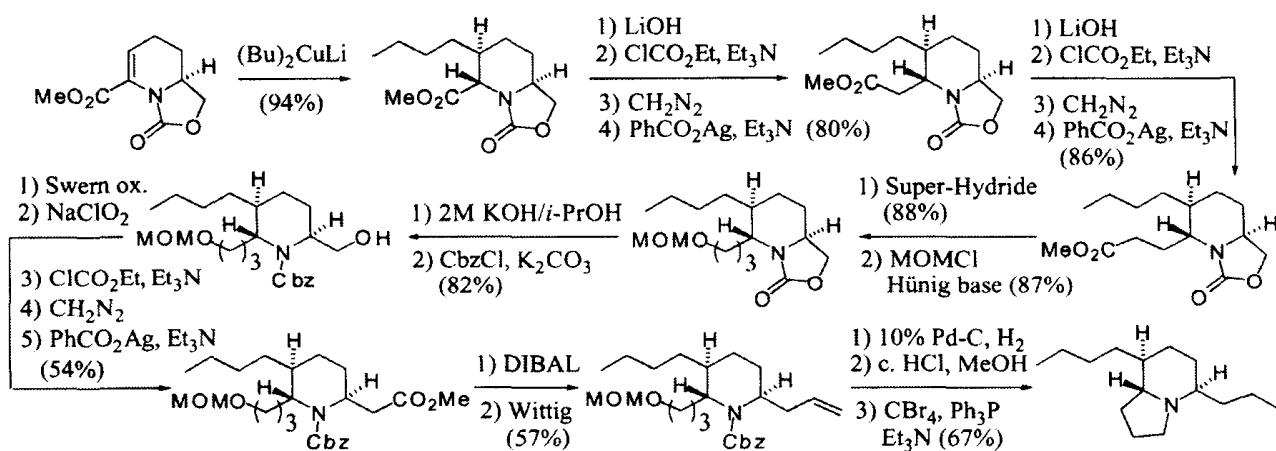
矢毒ガエルアルカロイド **207I** はラセミ体合成が報告されている<sup>12</sup>が、その絶対配置は未だ不明である。そこで、先に合成したトリフラート体をソノガシラタイプのカップリング反応によりエンイン体とし、接触水素添加により望むオールシス置換ピペリジンを得た。その立体化学はオキサゾリジノンの NOE によって確認した。次いで、炭素鎖の延長、末端オレフィン部の導入、キノリチジン閉環を経て(+)-**207I** を合成、キ

## 62(P-39)

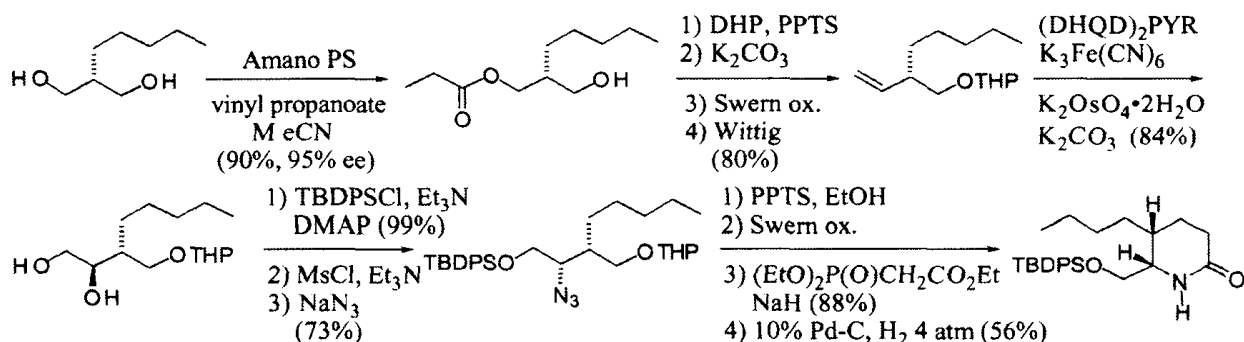
ラルカラムを用いた GC 分析により天然物の絶対配置を確定した。<sup>13</sup>



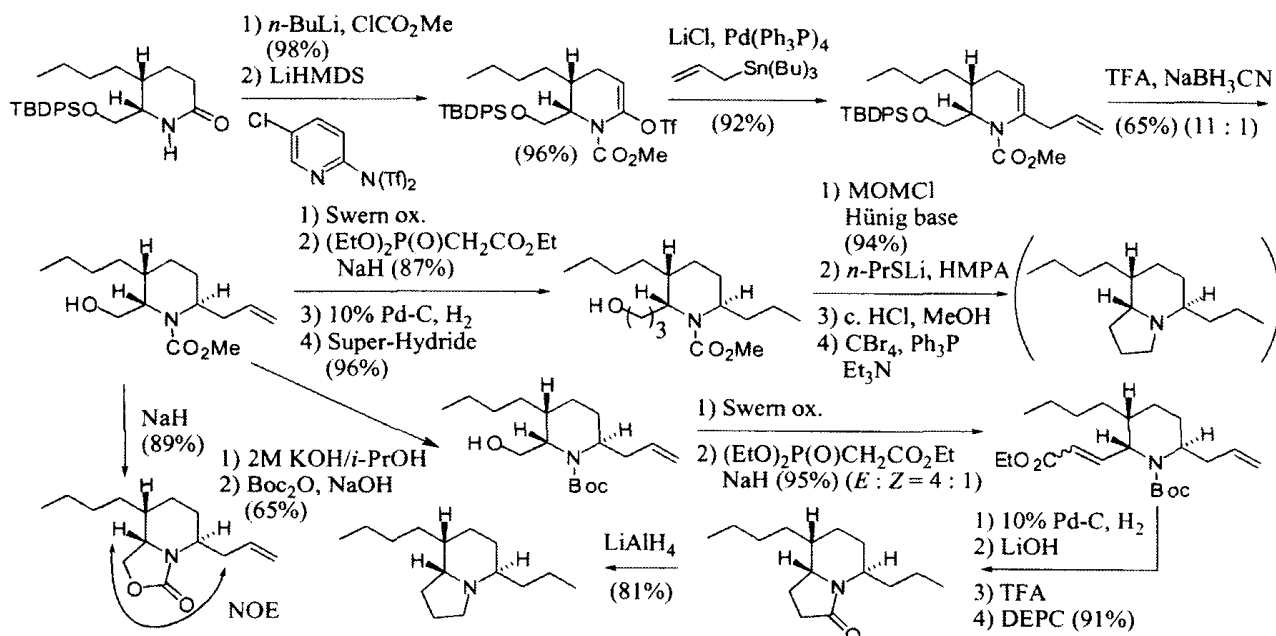
矢毒ガエルアルカロイド **223I** は 5, 8 位置換インドリチジンアルカロイド中ではマイナーな 4a, 8 位トランス配置を有する唯一のアルカロイドであるが、その 5 位の相対配置が未だ不明である。そこで我々は、可能な 2 種類の立体異性体を任意に作り分け、天然物の相対配置を確定すべく合成研究を開始した。まず初めに我々が以前合成したエナミノエステル<sup>14</sup> を用いてマイケルタイプの共役付加を行ったところ、単一の付加体を与えた。さらに炭素鎖の延長後エステル体を経由し MOM エーテルとした。次いでオキサゾリジノン環の加水分解、Cbz 保護を行いアルコールとした。もう一方の側鎖の延長を行いオレフィン体とし、最後に接触還元、インドリジデン閉環を行い 4a, 8 位トランス 4a, 5 位トランスタイプの立体異性体の合成を完了した。



次に、4a, 8 位トランス 4a, 5 位シスタイプの立体異性体の合成を行った。リパーゼによるメソジオールのエステル化によって得られるモノアセテートから以下に示す合成経路によりシス置換ピペリドンを合成した。



次いで、トリフラート体を経由して Stille タイプのカップリング反応によってオレフィン体とした。さらに酸性条件下  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  で還元を行うと望む 2,6 トランス体を選択的に得た。その立体化学はオキサゾリジノン体に通じ NOE によって確認した。さらに側鎖の延長、変換を行い最後にインドリチジン閉環を試みたところ、予期に反してインドリチジン体を得ることができなかった。そこで、ラクタムを経由する第二のルートを検討したところ、首尾よくラクタム体を得、最後に還元を行い 4a, 8 位トランス 4a, 5 位シスタイプの立体異性体の合成を完了した。現在 GC 分析による天然物の比較による相対配置の決定を検討中である。



以上我々は、矢毒ガエルアルカロイド **223A**, **205B**, **207I** および **223I** の全合成を行い、**223A** の提出構造の誤りを指摘すると共に訂正構造の確定を行った。また、**205B** の最初のキラル合成を行い天然物の絶対配置を確定することができた。さらに、**207I** の最初のキラル合成を行いキラルカラムを用いた GC 分析によって天然物の絶対配置を確定した。最後に、**223I** の可能な 2 種類の立体異性体の作り分けに成功し、これによって天然物の相対配置を確定すべく GC 分析を検討している。

#### 参考文献

- Daly, J. W.; Spande, T. F.; Garraffo, H. M. *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; Pelletier, S. W. Ed., Pergamon Press: New York, 1999, Vol. 13, pp 1-161.
- Garraffo, H. M.; Jain, P.; Spande, T. F.; Daly, J. W. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 2-5.
- Tokuyama, T.; Nishimori, N.; Shimada, A.; Edwards, M. W.; Daly, J. W. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 643-657.
- Tokuyama, T.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F.; Daly, J. W. *An. Asoc. Quim. Argent.* **1998**, *86*, 291-298.
- Momose, T.; Toyooka, N. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 943-945; Toyooka, N.; Tanaka, K.; Momose, T.; Daly, J. W.; Garraffo, H. M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9593-9574.
- Hodgkinson, T. J.; Shipman, M. *Synthesis* **1998**, 1141-1144.
- Cieplak, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4540-4552.
- Izquierdo, I.; Plaza, M. P.; Rodriguez, M.; Tamayo, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 449-455.
- Toyooka, N.; Fukutome, A.; Nemoto, H.; Daly, J. W.; Spande, T. F.; Garraffo, H. M.; Kaneko, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1715-1717.
- Calculations were performed by using the B3LYP method in Gaussian98 with the 6-31+G\*\* basis set. The desired isomer (natural **205B**) is more stable than the other isomer by 2.01 kcal/mol<sup>-1</sup>.
- Toyooka, N.; Fukutome, A.; Shinoda, H.; Nemoto, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, in press.
- Michel, P.; Rassat, A. *Chem. Commun.* **1999**, 2281-2282; Michel, P.; Rassat, A.; Daly, J. W.; Spande, T. F. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8908-8918.
- Toyooka, N.; Nemoto, H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 569-570.
- Toyooka, N.; Okumura, M.; Nemoto, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6078-6081.

62(P-39)

Total Synthesis of Dart-Poison Frog Alkaloids **223A**, **205B**, **207I**, **223I**

Naoki Toyooka, Ayako Fukutome, Hideo Nemoto, Hiroyuki Shinoda

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toyama Medical and Pharmaceutical University)

John W. Daly, Thomas F. Spande, H. Martin Garraffo, Tetsuo Kaneko

(National Institutes of Health)

Masashi Kawasaki

(Department of Liberal Arts and Sciences, Faculty of Engineering, Toyama Prefectural University)

A remarkably diverse array of biologically active alkaloids, for example, blockers of neuromuscular-type, ganglionic-type, and nicotinic receptor channels, occurs in amphibian skin, and over 500 alkaloids have been isolated to date. The structural diversity and pharmacological activity associated with these alkaloids have stimulated research in numerous synthetic groups.

Among them, we achieved the first synthesis of the alkaloids **223A** has been accomplished, the proposed structure has been revised, and the relative stereostructure of natural **223A** was determined. We have demonstrated the first enantioselective total synthesis of the antipode of structurally unique alkaloid **205B**, and the absolute stereochemistry of natural **205B** has been determined to be *2aR*, *5aR*, *6S*, *8S*, *8aR*. Furthermore, we achieved the chiral synthesis of quinolizidine **207I** and its absolute stereochemistry was determined to be *1S*, *4S*, *10S* by the GC-coinjection analysis of racemic compound and natural product. Finally, we also achieved the synthesis of both stereoisomers for the alkaloid **223I**, and the determination of the relative stereochemistry of natural **223I** using GC-coinjection analysis of these isomers and natural product is now under investigations.