

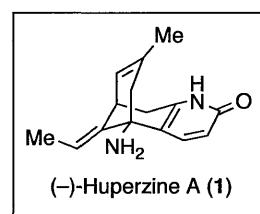
論文の内容の要旨

論文題目 (-)-Huperzine A の全合成

氏名 小柴 隆宏

【背景・目的】

(-)-Huperzine A (**1**)はヒカゲノカズラ科のトウゲシバ (*Huperzia serrata*)の葉より単離、構造決定されたリコポジウムアルカロイドである¹。本化合物は、強力かつ可逆的なアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有することから、記憶力の向上及び記憶減退の改善に効果があると考えられ、さらにアセチルコリンエステラーゼに対する選択性も高いことより、新規アルツハイマー病治療薬のリード化合物として注目を集めている²。また、構造

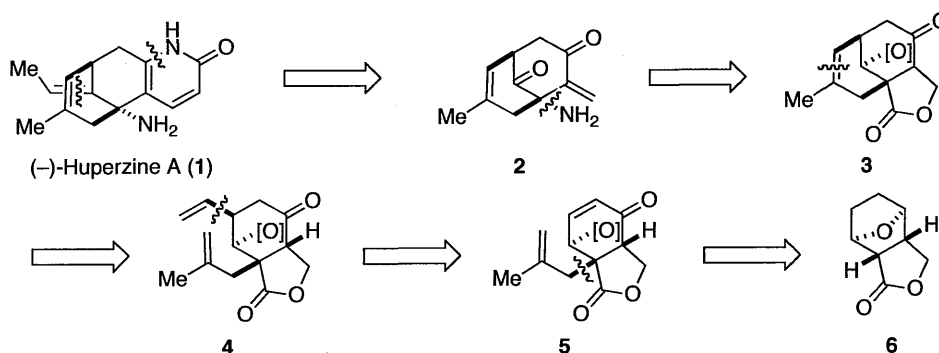


上の特徴として炭素原子のみからなるビシクロ[3.3.1]骨格や、ピリドン骨格を有しているという点で合成化学的にも非常に興味深い化合物である。現在までに数例の全合成が報告されているが、その光学純度および二重結合部位の幾何異性制御の点などで満足のいくものではない^{3,4}。そこで筆者は、この興味深い天然物の、より効率的かつ立体選択的な合成経路の確立を目指し、本研究に着手した。

【逆合成解析】

我々の合成計画を以下に示す(Scheme 1)。(-)-Huperzine A (**1**)のピリドン部位、エチリデン部位は合成の終盤にケトン**2**より順次構築することとした。アミノ基はカルボキシル基より Curtius 転位反応により導入することとし、ビシクロ骨格部位を有するラクトン**3**を鍵中間体として設定した。ビシクロ[3.3.1]骨格は**3**の二重結合部位における閉環メタセシス反応により構築しようと考えた。その前駆体となるジエン**4**のビニル基は、エノン**5**に対する有機銅試薬を用いた convex 面選択的共役付加により立体選択的に導入できると考えた。また**5**のメタリル基は、三環性ラクトン**6**のエーテル環の開裂、位置および立体選択的C-アルキル化により合成できると考えた。

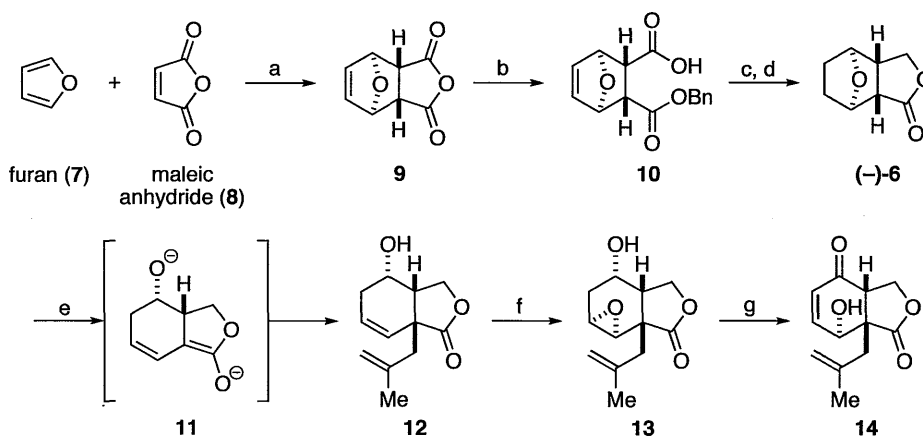
Scheme 1



【鍵中間体 3 の合成】

まず、フラン(7)とマレイン酸無水物(8)の Diels-Alder 反応により成績体 9 を得た(Scheme 2)。次に Bolm らによって報告されている方法に従い⁵、1 当量のキニンを作用させた後にベンジルアルコールを加えることで不斉非対称化を行い、光学活性なカルボン酸 10 へと変換した。続いて、混合酸無水物を経由した還元を行うことでカルボン酸選択的にアルコールとした後、酸性条件に付すことでエステルへの環化によりラクトンを形成し、さらに水素添加反応により二重結合を還元することで光学活性なラクトン (-)-6 とした。次に、6 に対して 2 当量の KHMDS を作用させたところ、まずエノレートを形成した後エーテル環が開裂し、さらにラクトンの γ 位で脱プロトン化が進行することでジアニオン 11 が生成した。そのまま系中に 1 当量のメタリルブロミドを加えることで、ラクトンの α 位にて convex 側より選択的にアルキル化が進行し目的の C-アルキル化体 12 が得られたが、このとき先に生じたアルコキシドのアルキル化が副反応として問題となった。種々条件を検討した結果、1 当量の 18-crown-6 を共存させておくことで副反応を抑えることができ、良好な収率で 12 が得られることを見出した。また、この段階で再結晶を行うことで光学的に純粋な化合物とした。続いて、ホモアリルアルコール 12 の水酸基を利用した立体選択的エポキシ化を行った。種々の金属触媒を検討した結果、5 価のバナジウム触媒を用いた際に最も良い結果を与えた⁶。エポキシアルコール 13 は、Swern 酸化の条件に付すことで水酸基

Scheme 2

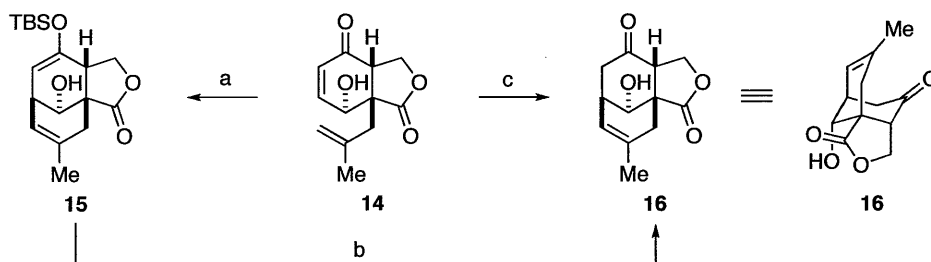


Reagents and conditions: (a) toluene, 91%; (b) quinine (1.0 eq.), BnOH (3.0 eq.), toluene, $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$; (c) ClCO_2Et , Et_3N , THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$; NaBH_4 , MeOH, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$; 6 N HCl, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ to rt; (d) H_2 , Pd/C, EtOAc, 84%, 93% ee (3 steps); (e) KHMDS (2.0 eq.), 18-crown-6 (1.0 eq.), THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$; methallyl bromide (1.0 eq.), $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 80%; (f) $\text{VO}(\text{OEt})_3$, TBHP, MS4Å, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ to rt, 95%; recrystallization, 80%, >99% ee; (g) $(\text{COCl})_2$, DMSO, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$; $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ to rt, 95%.

の酸化に引き続きエポキシドの開環が進行し、 α,β -不飽和ケトン **14** へと良好な収率で導いた。

次に有機銅試薬の共役付加反応を行うべく、まず **14** の二級水酸基を TBSOTf を用いて保護しようとしたところ目的とする保護体は全く得られず、望みの骨格であるビシクロ[3.3.1]骨格を有するシリルエノールエーテル **15** が得られてきた。これは、TBSOTf がルイス酸として働くことでエノンを活性化した結果、 β 位の近傍に存在する二重結合から環化反応が進行したものと考えられる。生じたシリルエノールエーテルは TBAF を用いて脱シリル化を行うことで、良好な収率にて目的の鍵中間体であるケトン **16** へと変換できた。さらに種々反応条件を検討した結果、触媒量の TfOH を作用させることで、シリルエノールエーテル体を経ることなく 1 段階にてケトン **16** へと変換できることを見出した。

Scheme 3

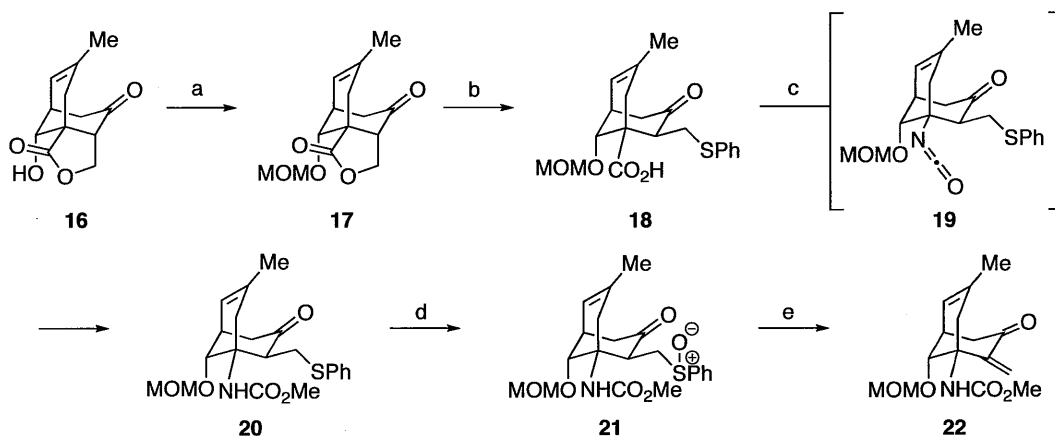


Reagents and conditions: (a) TBSOTf (1.5 eq.), 2,6-di-*tert*-butylpyridine (2.0 eq), CH_2Cl_2 , 0°C , 59%; (b) TBAF, THF, 85%; (c) TfOH (5 mol%), CH_2Cl_2 , 0°C , 61%.

【アミノ基の導入、ピリドンの構築】

コア骨格となるビシクロ[3.3.1]骨格の構築に成功したので、続いて窒素原子の導入を行った (Scheme 4)。16 の二級水酸基を MOM 基で保護し **17** とした後、塩基性条件下ラク톤の加水分解によるカルボン酸への変換を試みたが目的物は得られなかった。そこで水酸化カリウム存在下チオフエノールを作用させたところ、カルボン酸 **18** を得ることに成功した。次に **18** に対して DPPA を用いた Curtius 転位反応を行い、生じたイソシアネート **19** をメタノールで処理することでメチルカーバメート **20** へと変換し、良好な収率で窒素原子を導入した。続いてピリドン骨格構築への足がかりとして、 α,β -不飽和ケトンへ

Scheme 4

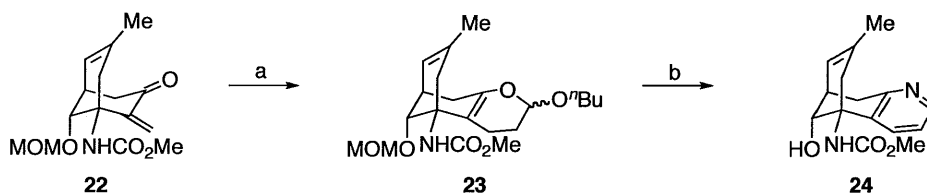


Reagents and conditions: (a) MOMCl, *i*-Pr₂NEt, TBAI, THF, reflux, 93%; (b) KOH, PhSH, MeOH, reflux, 90%; (c) DPPA, Et₃N, benzene; evaporation; benzene, reflux; MeOH, Et₃N, reflux, 89%; (d) *m*CPBA (1.0 eq.), CH_2Cl_2 , 0°C ; (e) K_2CO_3 , toluene, reflux, 95% (2 steps).

と変換した。すなわち、**20** のスルフィド部位を 1 当量の *m*CPBA によりスルホキンド **21** へと酸化した後、トルエン加熱還流条件下 β 脱離させることで α,β -不飽和ケトン **22** とした。

ピリドン部位は、ピリジンからの酸化反応により構築できないかと考え、まずピリジンを構築することとした (Scheme 5)。まず **22** をブチルビニルエーテル中加熱還流することで、1:1 のジアステレオマー混合物としてジヒドロピラン **23** を得た。続いて、**23** をエタノール加熱還流中ヒドロキシアミン塩酸塩と反応させ、良好な収率でピリジン **24** へと変換した。この際、系中に存在する塩酸により同時に MOM 基も除去され、**24** はアルコール体として得られた。この後、ピリジンをピリドンへと変換する為に種々条件の検討を行ったが、二重結合存在下ピリジンからピリドンへの酸化が困難だったため、本ルートを断念した。

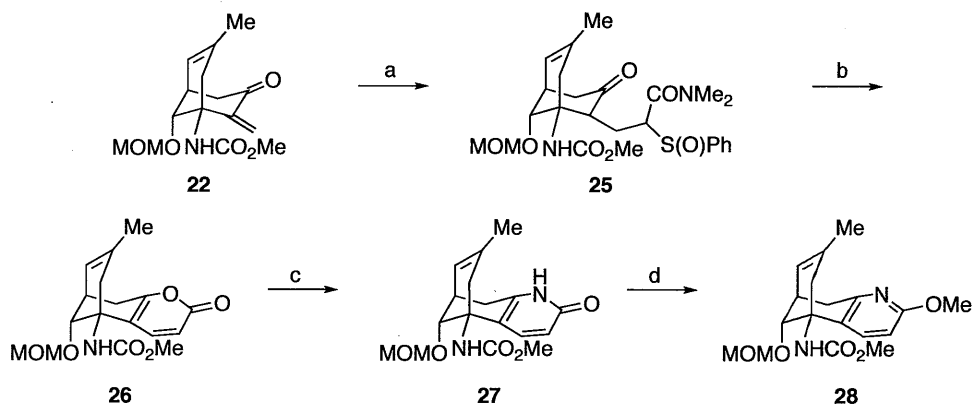
Scheme 5



Reagents and conditions: (a) *n*-butyl vinyl ether, reflux, 90% ($\alpha:\beta=1:1$); (b) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, EtOH, reflux, 88%.

そこで、エノン **22** より付加環化反応を用いることでピリドンが合成できないかと考えた (Scheme 6)。**22** に対してスルフィニルアミドを Michael 付加させケトアミド **25** とした後、トルエン加熱還流の条件に付したところ、環化及びスルフィニルアミドの脱離が進行し、ピロン **26** を得た。**26** は、アンモニア水中加熱することで容易にピリドン **27** へと変換でき、得られた **27** は炭酸銀存在下ヨードメタンを作用させ 2-メトキシピリジン **28** として保護した。

Scheme 6



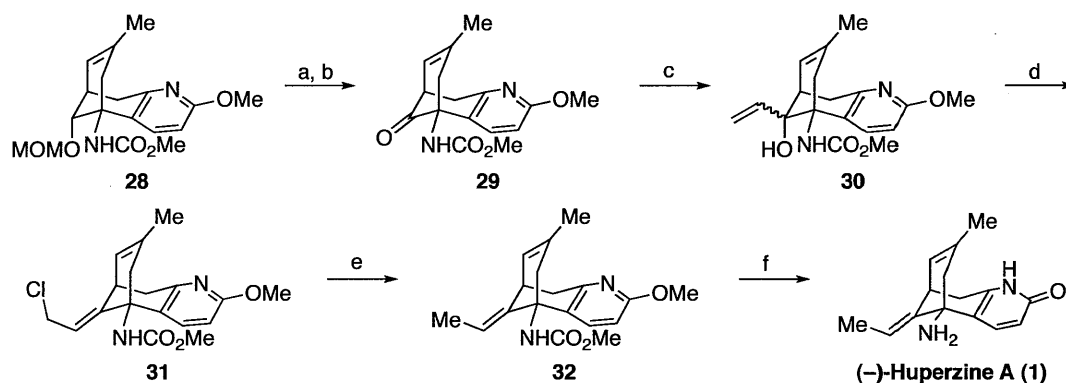
Reagents and conditions: (a) $\text{Me}_2\text{NCOCH}_2\text{S(O)Ph}$, *t*-BuOK, THF, 0 °C; (b) toluene, reflux, 65% (2 steps); (c) NH_3 aq., reflux; (d) MeI, Ag_2CO_3 , CHCl_3 , reflux, 51% (2 steps).

【(-)-Huperzine A (1)の全合成】

最後にエチリデン部位の構築を行った (Scheme 7)。**28** の MOM 基の除去は TMSI を用いた際に速やかに進行し、生じた 2 級水酸基を Swern 酸化の条件に付すことでケトン **29** とした。エチリデンの構築に Wittig 反応を用いると望みとは逆の立体化学を有する化合物が優先して得られることが報告されていたので^{3,4}、アリルアルコールの転位反応により二重結合の立体化学を制御できないかと考えた。まず

29 に対し、ビニルリチウムを付加させることでジアステレオ混合物としてアリルアルコール 30 を得た。得られた 30 の粗生成物を塩化チオニルで処理したところ、望みの幾何異性を有するアリルクロリド 31 が単一化合物として得られた。これは水酸基が塩化チオニルにより活性化された際に、ビニル基がメチルカーバメートとの立体障害を避けるように位置することで目的の立体化学を選択的に構築できたものと考えられる。31 のクロロ基は LiBHEt_3 を用いて還元的に除去し、エチリデン 32 へと変換した。最後に、TMSI を用いてメトキシピリジンとメチルカーバメートの脱メチル化を行うことで(-)-Huperzine A (1) の全合成を達成した。なお、各種スペクトルデータは天然物のものと良い一致を示した。

Scheme 7



Reagents and conditions: (a) TMSCl, NaI, MeCN, 0 °C; (b) $(\text{COCl})_2$, DMSO, CH_2Cl_2 , -78 °C; Et_3N , -78 °C to rt, 66% (2 steps); (c) vinylolithium, $\text{Et}_2\text{O}/\text{THF}$, -78 °C; (d) SOCl_2 , CH_2Cl_2 ; (e) LiBHEt_3 , THF, 0 °C, 47% (3 steps); (f) TMSI, CHCl_3 , reflux; MeOH, reflux, 80%.

【参考文献】

- (1) Liu, J.-S.; Zhu, Y.-L.; Zhou, Y.-Z.; Han, Y.-Y.; Wu, F.-W.; Qi, B.-F. *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 837. (b) Ayer, W. A.; Browne, L. M.; Orszanska, H.; Valenta, Z.; Liu, J.-S. *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 1538.
- (2) Tang, X.-C.; Sarno, P. D.; Sugiyama, K.; Giacobini, E. J. *Neurosci. Res.* **1989**, *24*, 276. (b) Kozikowski, A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, *27*, 97. (c) Bai, D. *Pure & Appl. Chem.* **1993**, *65*, 1103.
- (3) Total synthesis of (\pm)-huperzine A: (a) Xia, Y.; Kozikowski, A. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4116. (b) Qian, L.; Ji, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2089. (c) Kozikowski, A. P.; Reddy, E. R.; Miller, C. P. *J. Chem. Soc., Parkin Trans. 1* **1990**, 195.
- (4) Total synthesis of (-)-huperzine A: (a) Yamada, F.; Kozikowski, A. P.; Reddy, E. R.; Pang, Y.-P.; Miller, J. H.; Mckinny, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4695. (b) Kaneko, S.; Yoshino, T.; Katoh, T.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5471.
- (5) Bolm, C.; Schiffrers, I.; Dinter, C.-L.; Gerlach, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6984. (b) Bolm, C.; Atodiressei, I.; Schiffrers, I. *Org. Synth.* **2005**, *82*, 120.
- (6) (a) Evans, J.-M.; Kallmerten, J. *Synlett* **1992**, 269. (b) Nicolaou, K. C.; Harrison, S.-T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3256. (c) Nicolaou, K. C.; Harrison, S.-T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 429.