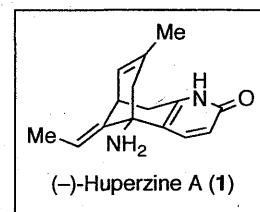
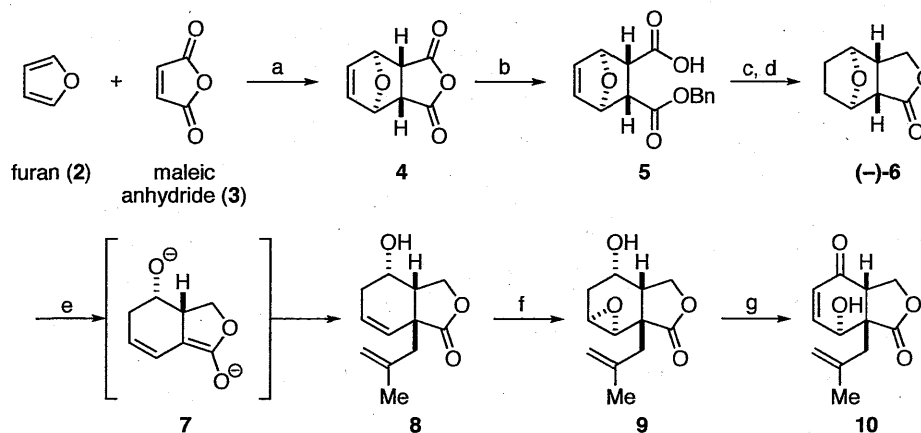


(-)-Huperzine A (1) はヒカゲノカズラ科のトウゲシバより単離、構造決定されたアルカロイドで、強力なアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有することから、アルツハイマー病治療薬の候補として注目を集めている。小柴は、(-)-huperzine A (1) の特徴的な構造であるビスクロ[3.3.1]骨格とエチリデン部位を立体選択的に構築する、新規合成経路を確立するために本研究を行った。



まず、小柴は光学活性な環化反応前駆体 **10** の合成を行った (Scheme 1)。フラン(2)とマレイン酸無水物(3)の Diels-Alder 反応により得られる酸無水物 **4** に対し、キニンを用いた不斉非対称化を行うことで光学活性なカルボン酸 **5** 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톤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 を作用させた後にメタリルブロミドを加えることで、首尾よく目的とするアルキル化体 **8** を位置・立体選択的に得た。続いて、ホモアリルアルコール **8** の水酸基を利用した立体選択的なエポキシ化をした後、得られたエポキシアルコール **9** を Swern 酸化に付すことで α, β -不飽和ケトン **10** へと良好な収率で導いた。

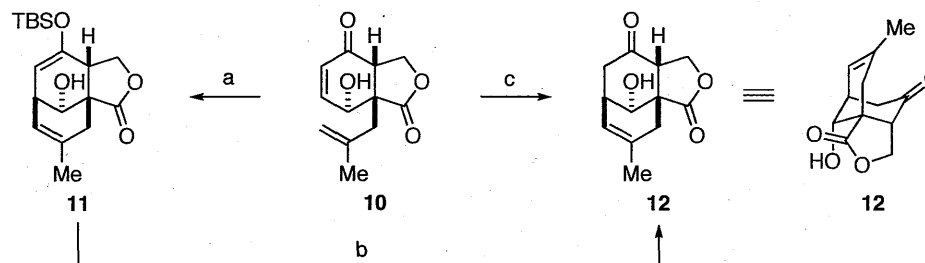
Scheme 1



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%.

次に有機銅試薬の共役付加反応を行うべく、まず **10** 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スクロ[3.3.1]骨格を有するシリルエノールエーテル **11** が得られるという、極めて幸運かつ珍しい反応を見出した (Scheme 2)。これは、TBSOTf がルイ

Scheme 2

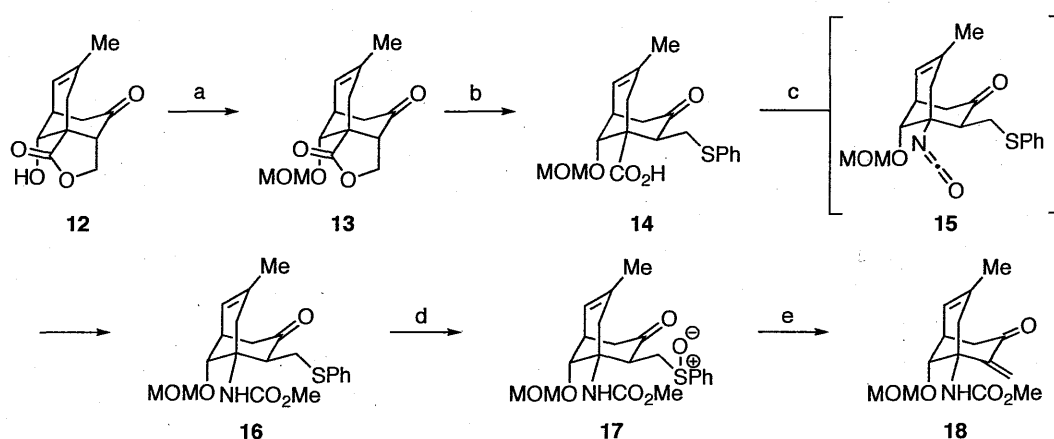


Reagents and conditions: (a) TBSOTf (1.5 eq), 2,6-di-*tert*-butylpyridine (2.0 eq), CH_2Cl_2 , $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 59%; (b) TBAF, THF, 85%; (c) TFOH (5 mol%), CH_2Cl_2 , $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 61%.

ス酸として働くことでエノンを活活化した結果、 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12へと変換した。その後、小柴は詳細に検討を重ね、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12へと変換できることを見出した。

コア骨格となるビスクロ[3.3.1]骨格の構築に成功したので、次にラクトン部位の開環、窒素原子の導入を行った(Scheme 3)。12の二級水酸基をMOM基で保護し13とした後、塩基性条件下ラクトンの加水分解を試みたが目的物は得られなかった。そこで、再ラクトン化を阻止するためにチオフェノールを共存させることで、カルボン酸14を得ることができた。次に14をCurtius転位反応に付してメチルカーバメート16を得た。ここで続くピリドン骨格構築への足がかりとするため16をスルホキシド脱離反応を用いて α, β -不飽和ケトン18へと変換した。

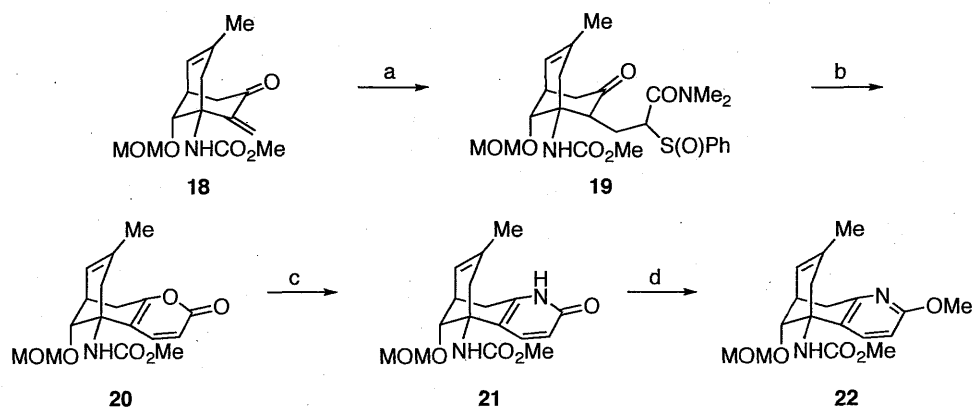
Scheme 3



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), CH₂Cl₂, 0 °C; (e) K₂CO₃, toluene, reflux, 95% (2 steps).

ピリドン部位は、エノン18より付加環化反応を用いることで構築している(Scheme 4)。スルフィニルアミドを18にMichael付加させてケトアミド19とした後、トルエン加熱還流の条件に付すと、環化及びスルフェン酸の脱離が進行してピロン20が得られた。これをアンモニア水中で加熱してピリドン21へと変換し、さらに炭酸銀存在下ヨードメタンを作用させて2-メトキシピリジン22を合成した。

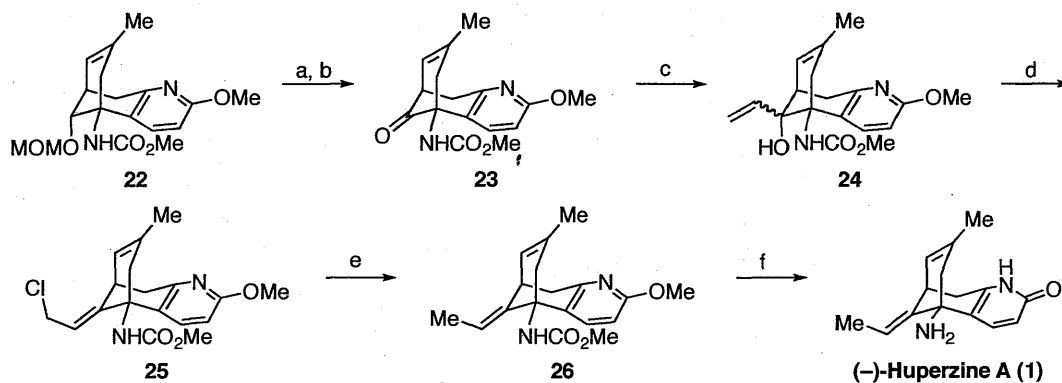
Scheme 4



Reagents and conditions: (a) Me₂NCOCH₂S(O)Ph, *t*-BuOK, THF, 0 °C; (b) toluene, reflux, 65% (2 steps); (c) NH₃ aq., reflux; (d) MeI, Ag₂CO₃, CHCl₃, reflux, 51% (2 steps).

エチリデン基の導入のため、まず **22** の MOM 基を除去し、次いで Swern 酸化することでケトン **23** を得た (Scheme 5)。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、小柴は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。そこで、**23** に対し、ビニルリチウムを付加して得られたアリルアルコール混合物 **24** を塩化チオニルで処理したところ、望みのアリルクロリド **25** 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。**25** のクロロ基は LiBHEt_3 を用いて還元的に除去し、エチリデン **26** 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。

Scheme 5



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) vinyl lithium, $\text{Et}_2\text{O}/\text{THF}$, -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%.

以上、小柴は興味深い新規環化反応を見出し、また今まで問題となっていたエチリデン部位の立体制御に成功し、(-)-huperzine A (**1**) の新規立体選択的合成経路を確立した。この成果は、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。