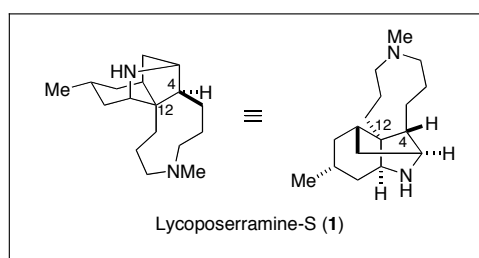


## 論文の内容の要旨

論文題目      Lycoposerramine-S の合成研究

氏 名      阿部 祐三

【背景・目的】 Lycoposerramine-S (**1**)は高山らによりヒカゲノカズラ科植物 *Lycopodium serratum* より単離、構造決定されたりコポジウムアルカロイドである<sup>1</sup>。構造上の特徴として、九員環を含む四環性の化合物であり、12位の四級炭素を含む連続した五つの不斉中心を有している。特に化合物の中心をなす 2-azatricyclo[5,2,1,0<sup>3,8</sup>]decane 骨格は、類縁化合物である Lycoposerramine-A、Macleanine 以外に



は例のないものである。その特徴的な構造から、多くの生理活性を有するリコポジウムアルカロイドと同様、興味深い生理活性を有していると期待される。また、全合成は未だ報告されておらず、Elliottらによるモデル化合物に関する合成研究が報告されているのみである<sup>2</sup>。そこで、筆者はその特異な 2-azatricyclo[5,2,1,0<sup>3,8</sup>]decane 骨格を効率的に構築可能な方法論を開発し、Lycoposerramine-S (**1**)の全合成を達成すべく研究に着手した。

### 【逆合成解析】

Lycoposerramine-S (**1**)の効率的な全合成を行うために、その合成経路について考察を行った。最も構築が困難であると思われる、中心骨格のアザトリシクロデカン骨格に注目したときに、含窒素骨格をどの段階で構築するかが一番の課題となると考えた。さらに 12位の四級炭素はその構築の難しさから、可能な限り合成序盤に構築すべきと考えられる。それらの考察を元に三つの逆合成を行った (Scheme 1)。

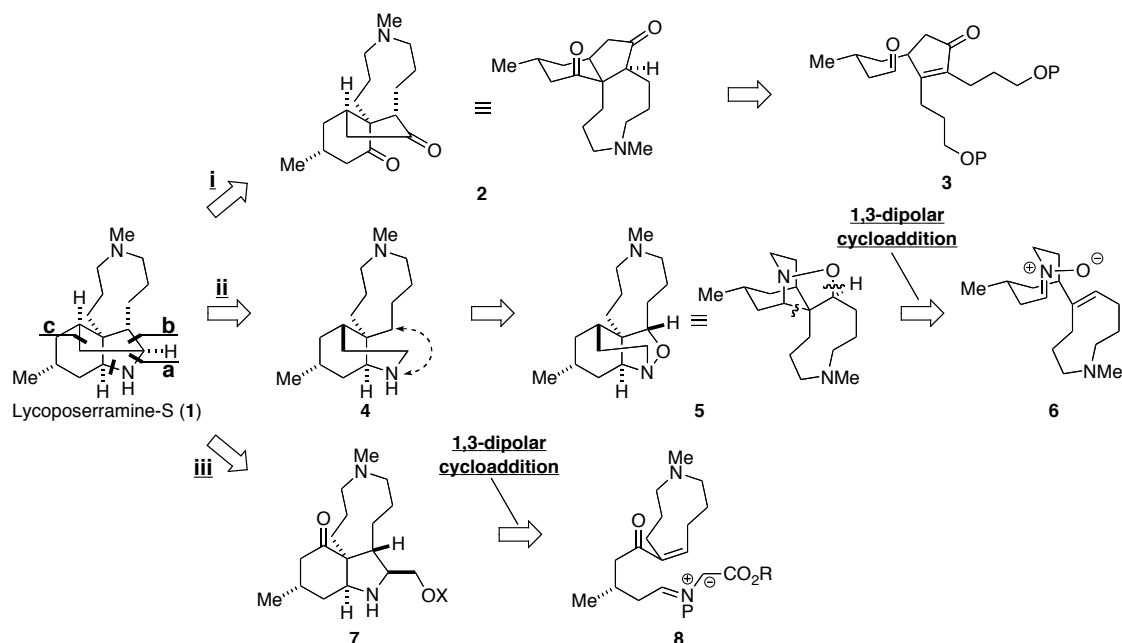
(i) 生合成仮説に基づき<sup>3</sup>、窒素原子を合成終盤に導入する Fawcettimine 骨格を経由した逆合成を行った。すなわち **a**にて結合を切断すると、三環性化合物 **2**へと導ける。この **2**はシクロペンテノン **3**のアルデヒド部位とエノン部位との分子内カップリング反応を行うことで構築でき、九員環部位は対応するジオ

ールより導くことが可能であると考えた。

(ii) アザビシクロ[3.3.1]骨格を経由した逆合成を行った。すなわち Lycoposerramine-S (1) のアザトリシクロデカン骨格を **b** の位置で逆合成的に切断すると、アザビシクロ[3.3.1]骨格を含む、三環性化合物 **4** へと導くことができる。**4** の窒素原子と Lycoposerramine-S (1) の 4 位に対応する炭素原子とを酸素原子を介して結合させると、イソキサゾリジン **5** へと逆合成することが可能である。**5** は八員環ニトロソ **6** による 1, 3 双極子付加環化反応により導ける。

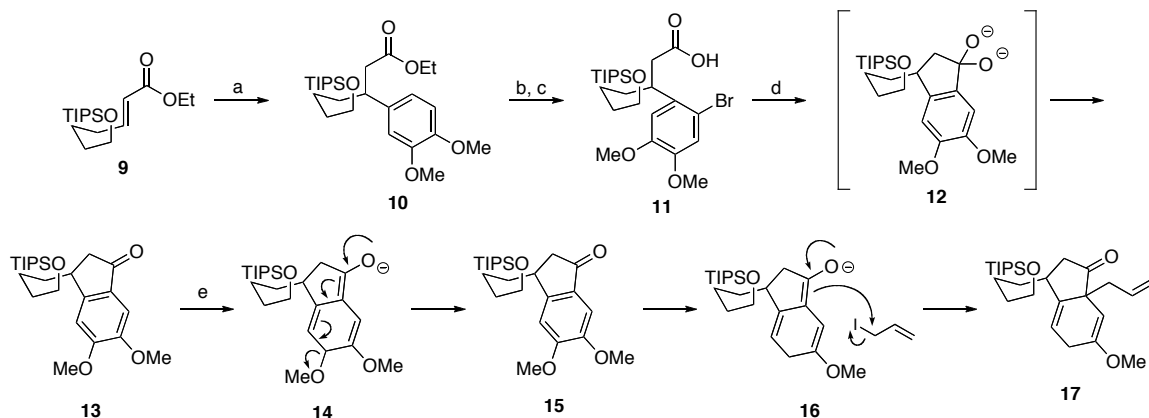
(iii) ピロリジン環の構築を経由した逆合成を行った。すなわち、Lycoposerramine-S (1) のアザトリシクロデカン骨格と九員環部位とを **c** の位置にて逆合成的に切断すると、アルコール **7** へと導くことができる。**7** のピロリジン部位に注目すると、このピロリジン部位はアゾメチンイリド **8** の分子内 1, 3 双極子付加環化反応にて合成可能であると考えられる。

Scheme 1



【結果・考察】 最初に、(i)の合成経路をを検討することとした。なお、以下の検討は天然物のメチル基を除いたモデル化合物の合成を行い、合成ルートの有効性を確認している。まず、 $\alpha,\beta$ -不飽和エステル **9** に対して、林らによって報告されているロジウムを触媒としたボロン酸の共役付加反応<sup>4</sup>を行うことで、芳香環ユニットの導入を行いエステル **10** とした。NBS を作用させ、位置選択的に **10** の芳香環部位の臭素化、エステル部位の加水分解を行うことで対応するカルボン酸 **11** を得た。**11** に *n*-BuLi を作用させると、カルボン酸の脱プロトン化、ハロゲンリチウム交換の後、カルボキシレートへの環化反応が進行し、ジアニオン **12** を経由することで、インダノン **13** へ導くことに成功した。続いて、**13** に対して、アルカリ金属を作用させることで Birch 還元を行なった。まず、液体アンモニア中、Li を **13** に作用させることでエノラート反応 **14** が生じ、反応液を  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  まで昇温すると、生じた **14** からのメトキシ基の脱離が起り、メトキシインダノン **15** が生成する。再度、一電子還元が起こることでエノラート **16** が生じ、アルキル化剤を加えることでアルキル化体 **17** が一段階にて得られた (Scheme 2)。

## Scheme 2

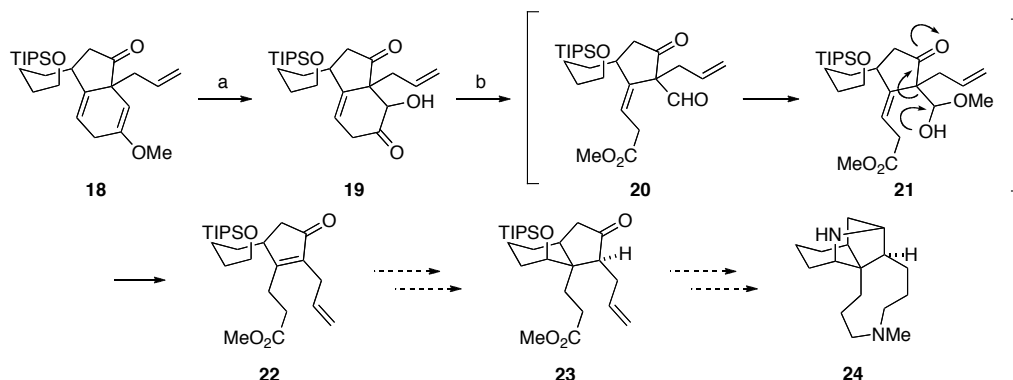


**Reagents and conditions:** (a) 3,4-dimethoxybenzeneboronic acid,  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ , KOH, EtOH, rt to 50 °C, 76%; (b) NBS, MeCN, rt; (c) NaOH, EtOH-H<sub>2</sub>O, rt; (d) *n*-BuLi, THF, -78 °C, 62% (3 steps); (e) Li, NH<sub>3</sub>, Et<sub>2</sub>O-*t*-BuOH, -78 to -20 °C; isoprene; allyl indide, 59%.

シクロヘキサジエン **18** の合成を完了したので、より電子豊富なメチルエノールエーテルの選択的な開裂反応によりシクロペンテノン **22** を得る検討を行った (Scheme 3)<sup>5</sup>。すなわち、**18** をエポキシ化の条件に付し、反応中間体の加水分解を行うことでヒドロキシケトン **19** へと導いた。続いて、**19** に対して、Pb(OAc)<sub>4</sub> を作用させると、ヒドロキシケトン部位の開裂が起こり、アルデヒド **20** へと変換された後、MeOH が付加したヘミアセタール **21** を経由してギ酸メチルが脱離することでシクロペンテノン **22** へと導くことに成功した。

しかしながら、**22** に至るまでの収率に問題を残すことと、合成終盤に窒素原子を導入する為にはヒドロキシケトン **23** の凹面側に配向するアルキル側鎖や窒素官能基導入の足がかりとなる水酸基の高度な立体化学の制御を必要とすることから、本合成経路にてモデル化合物 **24** を合成することを断念した。

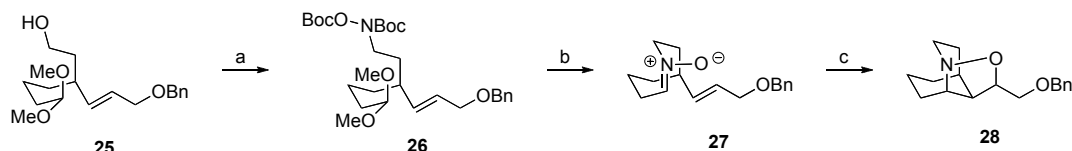
## Scheme 3



**Reagents and conditions:** (a) mCPBA, THF- H<sub>2</sub>O (0.02 M), 34%; (b) Pb(OAc)<sub>4</sub>, MeOH-benzene, rt.

次に、(ii)のアザビシクロ[3.3.1]骨格を経由した合成経路について検討を行うため、モデル実験として二置換二重結合を有する基質を合成した (Scheme 4)。アルコール **25** に対して光延反応条件下、ヒドロキシルアミンユニットの導入を行い、ヒドロキシルアミン保護体 **26** とした。続いて、**26** に対する Boc 基の除去、ジメチルアセタールの加水分解を同時に行い、生じた遊離のヒドロキシルアミンとアルデヒドが分子内で脱水縮合することで八員環ニトロン **27** を得た。この際、対応するアルデヒドは単離することはできなかった。得られた **27** をシリカゲル共存下において反応させることで、分子内環化付加反応が進行し目的とするイソキサゾリジン **28** を得た。

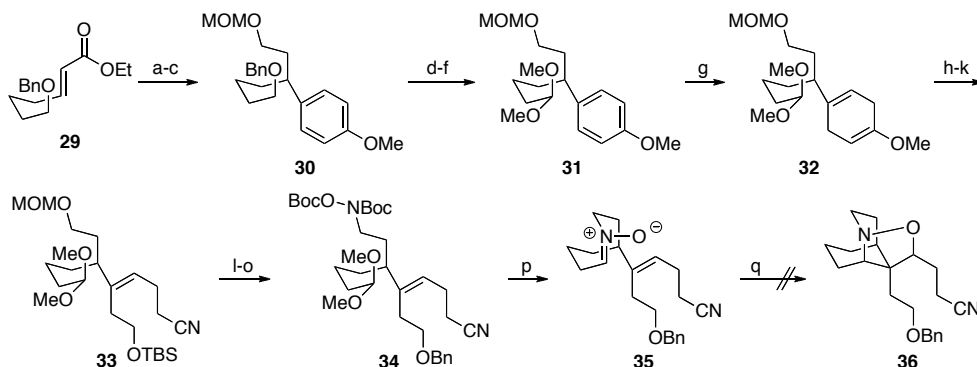
#### Scheme 4



**Reagents and conditions:** (a) BocHNOBoc, Ph<sub>3</sub>P, DEAD, THF, rt, 91%; (b) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt; (c) SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 51% (2 steps).

Lycoposerramine-S (1) の 12 位の不斉四級炭素を効率的に構築するためには、あらかじめ対応する側鎖を有する基質での環化付加反応を行う必要がある。そこで三置換二重結合での反応の検討を行った (Scheme 5)。不飽和エステル **29** にロジウムを触媒とした共役付加反応を行い、続いて **29** のエステル部位の還元、生じた一級アルコールの MOM 基での保護を行い、芳香環化合物 **30** を得た。**30** に対して Bn 基の除去、酸化反応を行い、得られたアルデヒドをジメチルアセタール **31** へと保護した。次に、**31** をバーチ還元条件に付すことで、メチルエノールエーテル **32** とした。得られた **32** をオゾン酸化により酸化的に切断し、生じたアルデヒドを一級アルコールへと還元した。続いて、得られた一級アルコールを TBS 基で保護し、エステルの還元、続く光延反応によるシアノ基の導入によりニトリル **33** を得た。その後、**33** から保護基の脱着を経て、アルコールへと導いた。得られたアルコールに対して通常の光延反応条件を用いたところ、精製に問題が生じたため、杉村らによって開発された DMEAD<sup>6</sup> を用いてヒドロキシルアミンユニットの導入を行い、ヒドロキシルアミン保護体 **34** とした。二置換二重結合の場合と同様に **34** に対して Boc 基の除去、ジメチルアセタールの加水分解を同時に行うことで、八員環ニトロソ **35** を得た。続いて、**35** の環化付加反応を試みたが、目的の環化体 **36** は全く生成せず、わずかに二量化したものが得られたのみであった。この結果から、ニトロソを用いた分子内環化付加反応では不斉四級炭素の構築は困難であると考え、本合成経路は断念した。

#### Scheme 5

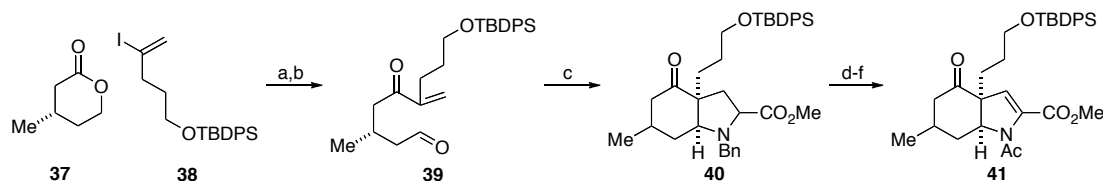


**Reagents and conditions:** (a) 4-methoxybenzenboronic acid, [Rh(cod)Cl]<sub>2</sub>, KOH, EtOH, rt to 50 °C; (b) DIBAL, THF, 0 °C; (c) MOMCl, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C to rt; (d) Pd/C, H<sub>2</sub>, MeOH, rt, 97% (4 steps); (e) DMSO, (COCl)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C to rt; (f) HC(OMe)<sub>3</sub>, CSA, MeOH, rt, 83% (2 steps); (g) Li, NH<sub>3</sub>, Et<sub>2</sub>O-*t*-BuOH, -40 °C, 92%; (h) O<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, -78 °C; NaBH<sub>4</sub>, 0 °C, 63%; (i) TBSCl, Im, DMF, rt, 31%; (j) DIBAL, THF, 0 °C, 94%; (k) acetone cyanohydrin, DEAD, Ph<sub>3</sub>P, benzene, rt to reflux, 70%; (l) TBAF, THF, rt, 53%; (m) BnBr, TBAI, NaH, THF-DMF, 80 °C, 86%; (n) CSA, MeOH, 50 °C, 58%; (o) BocHNOBoc, Ph<sub>3</sub>P, DMEAD, toluene, 85 °C, 67%; (p) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt; (q) SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt.

最後に、(iii)のピロリジン環の構築を経由した合成経路について検討を行った (Scheme 6)。文献既知のラクトン **37** とヨウ化ビニル **38** のカップリング反応を行い、生じた一級アルコールの酸化を行うことでアルデヒド **39** とした。得られた **39** に対して *N*-ベンジルグリシンメチルエステルを作用させ、加熱条件に付すことでアゾメチンイリドの生成と環化付加反応が進行し、生成物として二種類のジアステレオマーを得た。先の検討に関してはこの二つの異性体の内、主生成物 **40** を使用した。次に、**40** のベ

ンジル基を除去した後、生じた二級アミンをクロラミンとし、続く塩基処理によりイミンへと導いた。得られたイミンに対して、酸クロリドを作用させることでエナミド **41** とした。

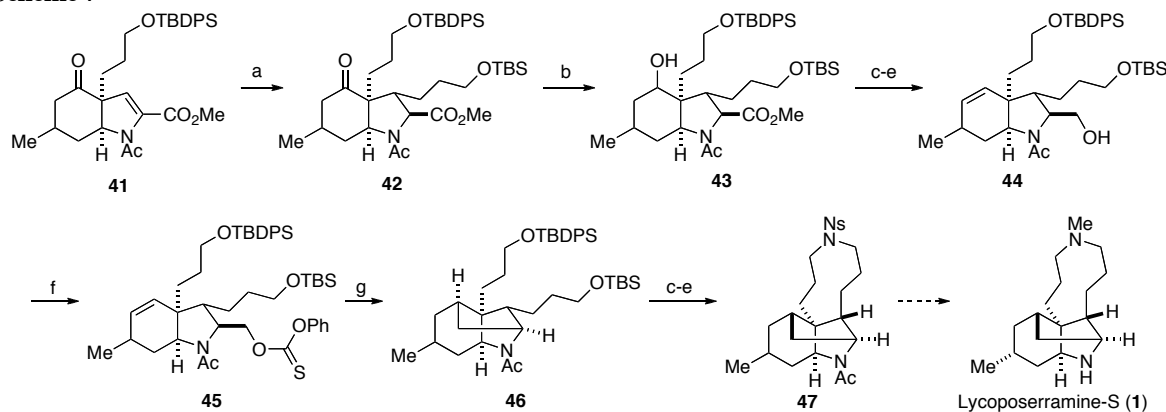
### Scheme 6



**Reagents and conditions:** (a) *n*-BuLi, Et<sub>2</sub>O, -78 to 0 °C, 51%; (b) TPAP, NMO, MS 4A, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeCN, 0 °C to rt, 78%; (c) *N*-benzylglycine methyl ester, toluene, reflux, 63% (major isomer); (d) Pd/C, H<sub>2</sub>, EtOAc, rt; (e) *t*-BuOCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C; DBU, 0 °C to rt; (f) AcCl, toluene, 50 °C, 45% (3 steps).

エナミド **41** に対して三炭素ユニットの導入及び、残る炭素環の構築を行った (Scheme 7)。種々検討の結果、**41** に対して MeLi から調製した混合銅試薬を用いた場合にのみ、共役付加反応は良好に進行し、三炭素ユニットが導入されたケトエステル **42** を与えた。**42** の詳細な立体化学の決定には至っていないが、共役付加反応、続くプロトン化はエナミド **41** の凸面側から進行することで、望みの立体化学を有する化合物が得られていると考えている。続いて、**42** をアルコール **43** へと還元し、生じた二級水酸基をメシル化し、続いてエステルの還元、メシラートの脱離を経て、オレフィン **44** へと変換した。**44** はクロロチオノギ酸フェニルエステルとの縮合によりチオノカーボネート **45** とした。**45** のラジカル環化反応を行ったところ、反応は円滑に進行したが、生成物として、**46** と共に 6-endo 環化が進行したと思われる化合物との混合物が得られており、分離精製を含め今後の課題となっている。続いて、酸性条件下、選択的に TBS 基を除去し、光延反応を用いて窒素官能基の導入、TBDPS 基の除去を行った。最後に、再度光延反応を用いることで環化を行い、四環性化合物 **47** を得た。現在、得られた中間体の構造確認及び、天然物への変換の検討を行っている。

### Scheme 7



**Reagents and conditions:** (a) [TBSO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>](Me)Cu(CN)Li<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O, -78 to 0 °C, 73%; (b) NaBH<sub>4</sub>, MeOH, 0 °C to rt, 75%; (c) MsCl, TMEDA, toluene, 0 °C to rt; (d) LiBHET<sub>3</sub>, LiBH<sub>4</sub>, THF, 0 °C to rt; (e) DBU, LiBr, toluene, reflux, 60% (3 steps); (f) phenyl chlorothionoformate, pyridine, DMAP, MeCN, 0 °C to rt, 86%; (g) TTMSS, AIBN, toluene, reflux, 58%; (h) 0.1 N HCl aq. THF-H<sub>2</sub>O, 0 °C to rt, 64%; (i) NsNH<sub>2</sub>, Ph<sub>3</sub>P, DEAD, benzene, rt; (j) TBAF, THF, 50 °C, 85% (2 steps); (k) Ph<sub>3</sub>P, DEAD, benzene, rt, 49%.

### 【参考文献】

- (1) Takayama, H.; Katakawa, K.; Kitajima, M.; Yamaguchi, K.; Aimi, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8307.
- (2) Elliott, M. C.; El Sayed N. N. E.; Paine, J. S. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2611.
- (3) Ma, X.; Gang, D. R.; *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 752.
- (4) Hayashi, T.; Yamasaki, K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2829.
- (5) Moody, C. J.; Toczek, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1988**, 1397.
- (6) Sugimura, T.; Hagiya, K. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 566.
- (7) Poppe, L.; Novak, L.; Kolonits, P.; Bata, A.; Szantay, C. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1477.