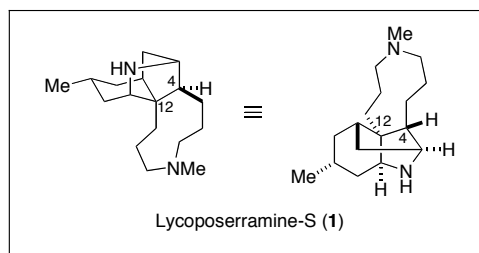


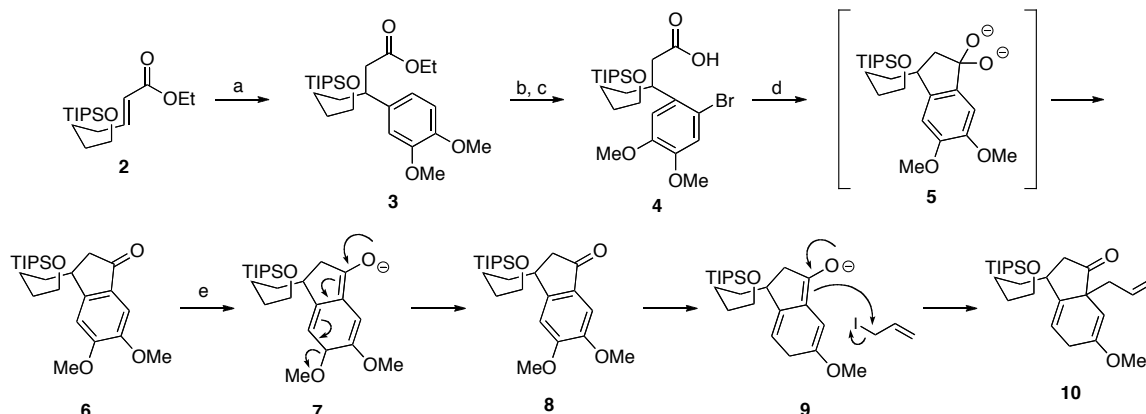
Lycoposerramine-S (1)は高山らによりヒカゲノカズラ科植物 *Lycopodium serratum* より単離、構造決定されたリコポジウムアルカロイドである。構造上の特徴として、九員環を含む四環性の化合物であり、12位の四級炭素を含む連続した五つの不斉中心を有している。その特徴的な構造から、多くのリコポジウムアルカロイドと同様、興味深い生理活性を有していると期待される。また、全合成は未だ報告されておらず、Elliott



らによるモデル研究が報告されているのみである。阿部はその特異な 2-azatricyclo[5.2.1.0^{3,8}]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。

まず阿部はメチル基の無いモデル化合物である α , β -不飽和エステル **2** に対して、ロジウムを触媒としたボロン酸の共役付加反応を行うことで、芳香環ユニットの導入を行いエステル **3** とした。NBS を作用させ、位置選択的に **3** 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 **4** を得た。**4** に *n*-BuLi を作用させると、ジアニオン **5** を経由することで、インダノン **6** へ導くことに成功した。続いて、**6** に対して、アルカリ金属を作用させることで Birch 還元を行った。この反応に関して検討の結果、反応液を $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ まで昇温すると、生じたエノラート **7** からのメトキシ基の脱離が起こり、メトキシインダノン **8** が生成し、再度還元が起こることでエノラート **9** が生じ、アルキル化剤を加えることでアルキル化体 **10** が一段階で得られた (Scheme 1)。

Scheme 1



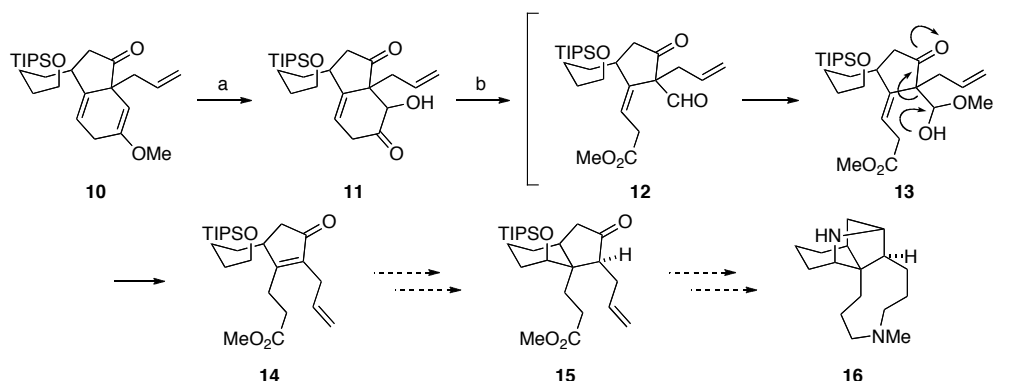
Reagents and conditions: (a) 3,4-dimethoxybenzeneboronic acid, [Rh(cod)Cl]₂, KOH, EtOH, rt to 50 °C, 76%; (b) NBS, MeCN, rt; (c) NaOH, EtOH-H₂O, rt; (d) *n*-BuLi, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 62% (3 steps); (e) Li, NH₃, Et₂O-*t*-BuOH, -78 to $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$; isoprene; allyl iodide, 59%.

次段階として、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 **14** を得る検討を行った (Scheme 2)。すなわち、**10** をエポキシ化の条件に付してヒドロキシケトン **11** へと導いた。続いてメタノール存在下四酢酸鉛を作用させると、ヒドロキシケトン部位の開裂が起こりアルデヒド **12** へと変換され、続く脱アルデヒド基と共役化によりシクロペンテノン **14** が得られた。しかしながら、**14** に至るまでの収率に問題を残すため、阿部は本合成経路にてモデル化合物 **16** を合成することを断念した。

次に阿部はアザビシクロ[3.3.1]骨格を経由した合成経路について、検討を行った (Scheme 3)。不飽和エステル **17** にロジウム触媒による共役付加反応を行い、続くエステルの還元、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 **18** を得た。**18** 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 **19** へと保護した。次に、**19** を Birch 還元条件に付すことで、メチルエノール

エーテル **20** とした。得られた **20** 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、そして光延反応に

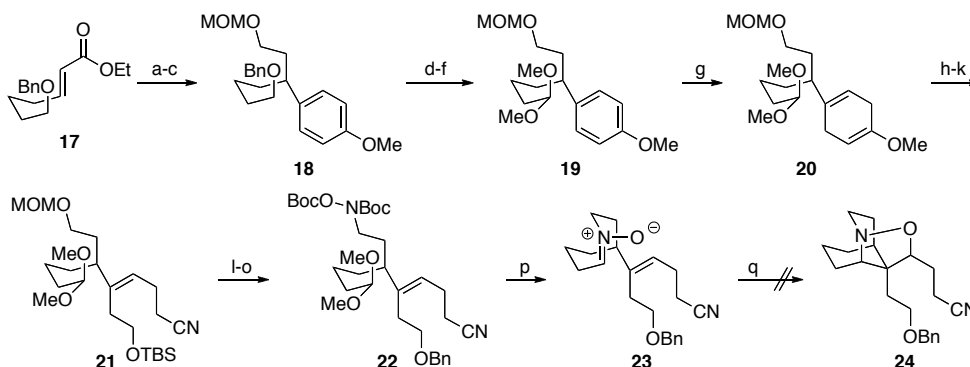
Scheme 2



Reagents and conditions: (a) mCPBA, THF- H₂O (0.02 M), 34%; (b) Pb(OAc)₄, MeOH-benzene, rt.

よるシアノ基の導入によりニトリル **21** を得た。その後、**21** 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、DMEAD を用いてヒドロキシルアミンユニットの導入を行い **22** とした。**22** 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 **23** を得たが、残念ながら **23** の環化付加反応は目的の環化体 **24** 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。阿部はこの結果から、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、本合成経路を断念した。

Scheme 3

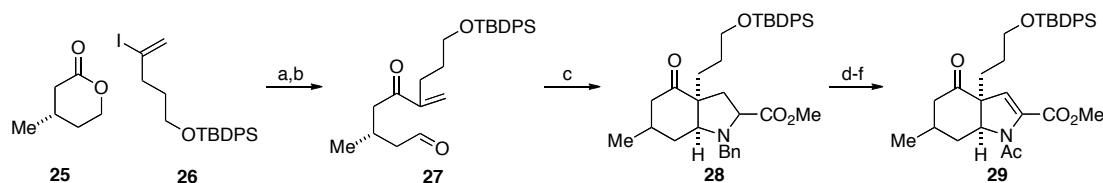


Reagents and conditions: (a) 4-methoxybenzeneboronic acid, [Rh(cod)Cl]₂, KOH, EtOH, rt to 50 °C; (b) DIBAL, THF, 0 °C; (c) MOMCl, *i*-Pr₂NEt, CH₂Cl₂, 0 °C to rt; (d) Pd/C, H₂, MeOH, rt, 97% (4 steps); (e) DMSO, (COCl)₂, CH₂Cl₂, -78 °C to rt; (f) HC(OMe)₃, CSA, MeOH, rt, 83% (2 steps); (g) Li, NH₃, Et₂O-*t*-BuOH, -40 °C, 92%; (h) O₃, CH₂Cl₂-MeOH, -78 °C; NaBH₄, 0 °C, 63%; (i) TBSCl, Im, DMF, rt, 31%; (j) DIBAL, THF, 0 °C, 94%; (k) acetone cyanohydrin, DEAD, Ph₃P, 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, Ph₃P, DMEAD, toluene, 85 °C, 67%; (p) TFA, CH₂Cl₂, rt; (q) SiO₂, CH₂Cl₂, rt.

そこで阿部は、起死回生の策として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 4)。文献既知のラクトン **25** とヨウ化ビニル **26** 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 **27** とした。得られた **27** 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 **28** を得た。そのうちの主生成物を用いて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 **29** とした。

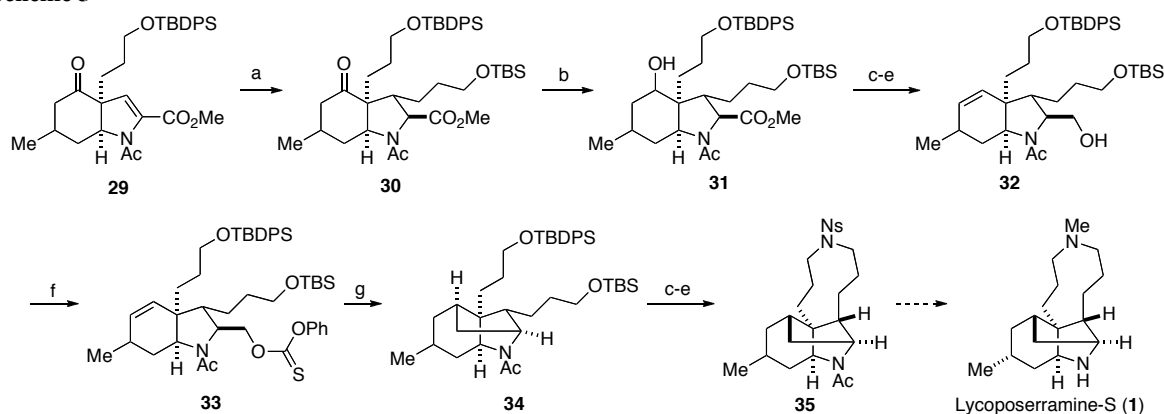
Scheme 4



Reagents and conditions: (a) *n*-BuLi, Et₂O, -78 to 0 °C, 51%; (b) TPAP, NMO, MS 4A, CH₂Cl₂-MeCN, 0 °C to rt, 78%; (c) *N*-benzylglycine methyl ester, toluene, reflux, 63% (major isomer); (d) Pd/C, H₂, EtOAc, rt; (e) *t*-BuOCl, CH₂Cl₂, 0 °C; DBU, 0 °C to rt; (f) AcCl, toluene, 50 °C, 45% (3 steps).

次に、エナミド **29** 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 5)。阿部の検討の結果、**29** 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 **30** を与えることが明らかとなった。**30** の詳細な立体化学の決定には未だ至っていないが、共役付加反応、続くプロトン化はエナミド **29** 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られる。続いて、**30** をアルコール **31** へと還元し、生じた二級水酸基をメシル化し、エステルの還元、メシラートの脱離を経て、オレフィン **32** へと変換した。**32** 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 **33** とした。**33** のラジカル環化反応を行ったところ、幸い生成物として、望む **34** が得られたが、6-*endo* 環化が進行したと思われる化合物も得られており、今後の課題を残している。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 基の除去を行い、再度光延反応を用いることで環化を行い、四環性化合物 **35** を得た。現在、**35** の詳細なる構造確認及び、天然物への変換検討を行っている。

Scheme 5



Reagents and conditions: (a) [TBSO(CH₂)₃](Me)Cu(CN)Li₂, Et₂O, -78 to 0 °C, 73%; (b) NaBH₄, MeOH, 0 °C to rt, 75%; (c) MsCl, TMEDA, toluene, 0 °C to rt; (d) LiBHET₃, LiBH₄, 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-H₂O, 0 °C to rt, 64%; (i) NsNH₂, Ph₃P, DEAD, benzene, rt; (j) TBAF, THF, 50 °C, 85% (2 steps); (k) Ph₃P, DEAD, benzene, rt, 49%.

以上、阿部は効率的な Lycoposerramine-S (**1**) の合成ルートを確認すべく、様々な検討を行い、四環性化合物の合成に成功した。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。