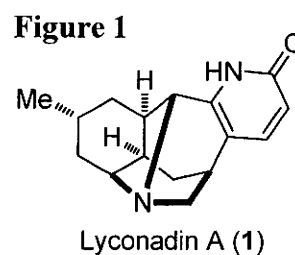


## 論文内容の要旨

論文題目                      (+)-Lyconadin A 及び類縁体の全合成

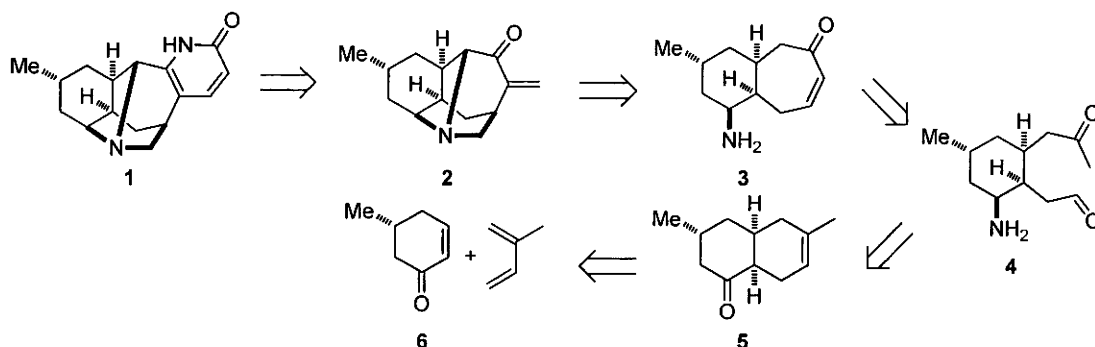
氏      名                      西村   拓也

【背景・目的】 Lyconadin A (**1**) は小林らにより北海道の沿岸に自生するヒカゲノカズラ科のアスヒカズラ (*Lycopodium complanatum*) から単離、構造決定されたリコポジウムアルカロイドである<sup>1</sup>。その生物活性として、*in vitro* の系においてネズミリンパ腫細胞やヒト表皮腫瘍細胞に対し中程度ながら細胞毒性を示すことが報告され、更に近年になってヒト星状細胞腫細胞において神経成長因子に関する mRNA の発現増強作用を有していることが報告されている<sup>2</sup>。また、一般的なりコポジウムアルカロイドにはない五つの環が高度に縮環した特徴的な構造を有しており合成化学的にも興味深い化合物であるため、本天然物については二例の全合成を含むいくつかの合成研究が報告されている<sup>3</sup>。今回筆者は独自の合成戦略に基づいた効率的な合成を目指し研究を開始した。



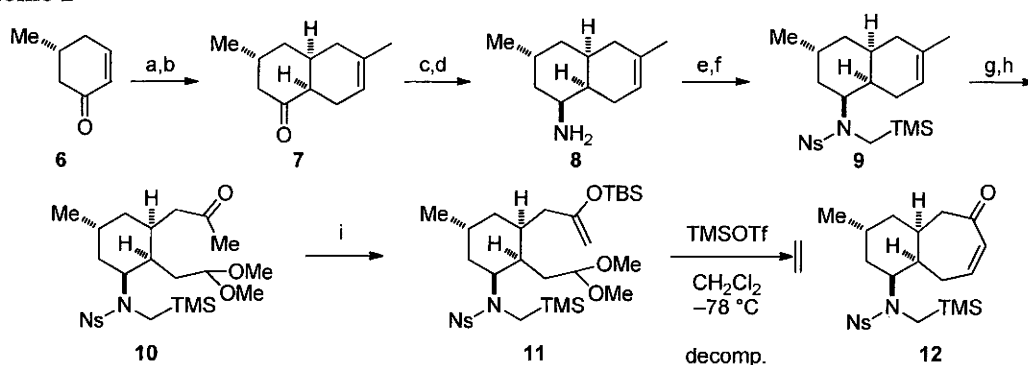
【逆合成解析】天然物の有するピリドン環の構築を当研究室で見出した方法で合成の終盤に行うこととし、天然物の主骨格を有する $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン **2** をその前駆体として設定した<sup>4</sup>。前駆体が有するシス縮環のビスクロ[5.4.0]骨格をエノンとジエンとの Diels-Alder 反応から容易に合成できるシスデカリン骨格を有する化合物 **5** から、環拡大を行うことで合成できると考えた。その環拡大はオゾン分解で生じるケトアルデヒド **4** の分子内アルドール反応による七員環エノン **3** を合成することによって行うことを計画した。また、前駆体の主骨格合成に必要な官能基化はこのエノン構造から行えると考えた (Scheme 1)。

Scheme 1



【結果・考察】文献既知の 5-メチル-2-シクロヘキセノン (6)<sup>5</sup> を出発原料とし、イソプレンとの Diels-Alder 反応を Overman らによって報告されている条件で行い *cis*-二環性化合物 7 を単一の異性体として得た (Scheme 2)<sup>6</sup>。続いてオキシムを経る窒素原子の導入を行ったところ、オキシムの還元の際に還元剤が *convex* 側から接近することにより立体選択的に進行し、望みの立体化学を有するアミン 8 を合成することができた。得られたアミン 8 に Ns 基と TMS メチル基を導入した後、オゾン分解とアセタール化によりケトアセタール 10 を得た。このものを用いて分子内アルドール反応を種々検討したが、望む反応は進行せず原料の損壊や多くの副生成物が得られるのみであった。

Scheme 2

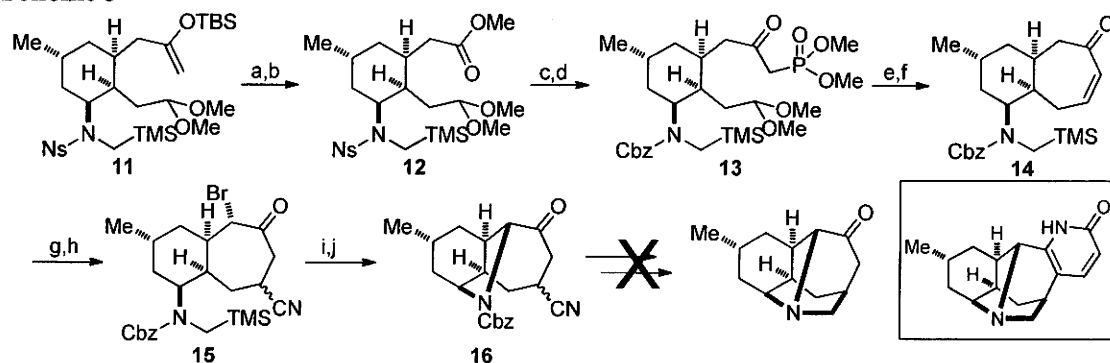


Reagents and Conditions: (a) TMSOTf, (TMSOCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, isoprene, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C; (b) FeCl<sub>3</sub>/SiO<sub>2</sub>, acetone, rt, 67% (2 steps); (c) HONH<sub>2</sub>·HCl, NaOAc, MeOH, 73% (3 steps); (d) MoO<sub>3</sub>, NaBH<sub>4</sub>, MeOH, rt; (e) NsCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 65% (2 steps); (f) TMSCH<sub>2</sub>I, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 90 °C, 65%; (g) O<sub>3</sub>, MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C; Me<sub>2</sub>S, to rt; (h) PPTS, MeOH, 66% (2 steps); (i) TBSOTf, Et<sub>3</sub>N, MeCN, rt.

そこで Horner-Wadsworth-Emmons 反応によって七員環構築を行うことを考え、ケトアセタール 10 からのさらなる変換を行った (Scheme 3)。シリルエノールエーテル 11 のオゾン分解を行いシリルエステルを経てメチルエステル体 12 とした。次に窒素原子上の保護基を Cbz 基へと変換した後、リチオ化したメチルホスフェートの求核置換反応によりケトホスフェート 13 へと導いた。酸処理してアセタールの開裂を行いアルデヒドを得た後、水素化ナトリウムを作用させたところ分子内 HWE 反応が進行し鍵中間の七員環エノン 14 を得ることに成功した。次に主骨格構築に向け七員環エノンの官能基化を行った。エノンの α 位の臭素化の後、永田試薬を用いたエノン β 位へのシアノ基導入を行ったところ、およそ

2:1 のジアステレオマーの混合物となった。混合物のまま続けて炭素-窒素結合形成を行うべく TMS メチル基の除去を行い、得られたカーバメートに  $\text{KO}^t\text{Bu}$  を作用させたところ、分子内  $\text{S}_{\text{N}}2$  反応が進行し、高収率で三環性化合物 **16** を得ることに成功した。しかしながらこの後の変換においてシアノ基の立体化学を所望のものへと収束させることができなかったこと、鍵中間体である七員環エノン **14** を得るのに多段階を要するといった要因により本合成経路を中断し、新たな戦略のもと全合成を目指すことにした。

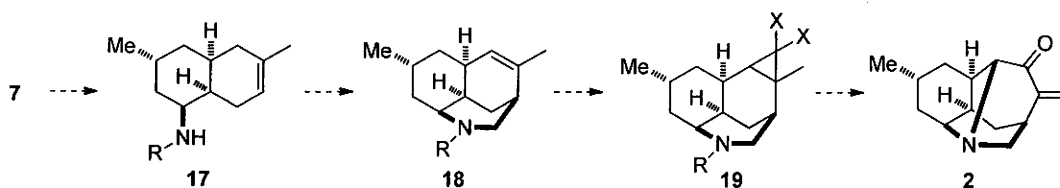
### Scheme 3



Reagents and Conditions: (a)  $\text{O}_3$ ,  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ;  $\text{Me}_2\text{S}$ ; (b)  $\text{MeI}$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeCN}$ , 34% (2 steps); (c)  $n\text{-BuLi}$ ,  $\text{MeP}(\text{O})(\text{OMe})_2$ ,  $\text{THF}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 71%; (d)  $\text{TFA}$ ,  $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ , 86%; (e)  $\text{PhSH}$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeCN}$ , rt to  $50^\circ\text{C}$ ;  $\text{CbzCl}$ , 98%; (f)  $\text{NaH}$ ,  $\text{THF}$ ,  $0^\circ\text{C}$  to rt, 61%; (g)  $\text{TBSOTf}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{MeCN}$ , rt;  $\text{NBS}$ ; (h)  $\text{Et}_2\text{AlCN}$ , benzene, rt, 69% (2 steps); (i)  $\text{CAN}$ ,  $\text{MeCN}-\text{H}_2\text{O}$ , rt; (j)  $\text{KO}^t\text{Bu}$ ,  $\text{THF}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 70% (2 steps).

新たな合成戦略として、シスデカリン化合物 **7** への窒素原子の導入が立体選択的に進行すると考えられるので、得られる窒素原子の立体化学と二重結合を利用してピペリジン環形成を行うことを計画した (Scheme 4)。すなわち、分子内  $\text{aza-Prins}$  反応によってピペリジン環を構築し、更に得られるであろう三環性化合物 **18** の二重結合を利用したシクロプロパン **19** を経る環拡大を行うことでビシクロ[5.4.0]骨格の構築ができると考えた。その後種々の官能基変換により前駆体として設定した  $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン **2** に導けるものと考えた。

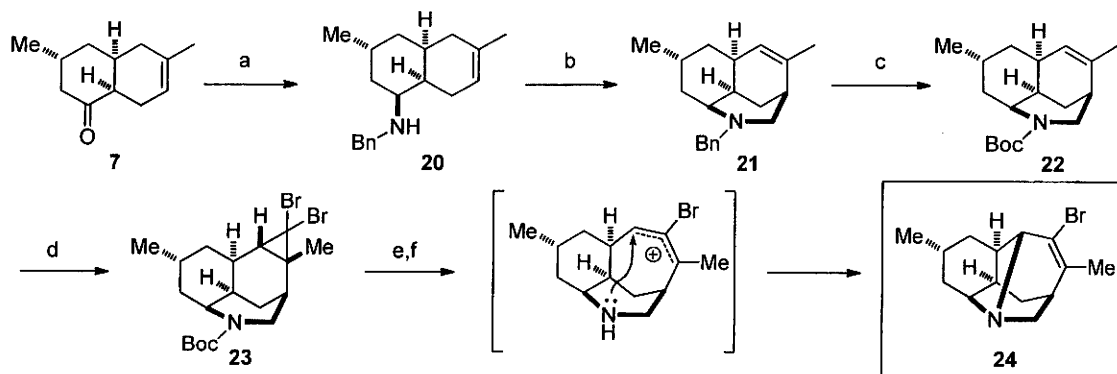
### Scheme 4



上記の戦略を基に実際の合成を試みたところ、期待通りベンジルアミンを用いた還元的アミノ化が立体選択的に進行して **20** を得ることができ、さらに酸共存下ホルマリン中で加熱することで分子内  $\text{aza-Prins}$  反応が進行することを見出し、良好な収率で三環性化合物 **21** を得ることに成功した (Scheme 5)。得られた三環性化合物の二重結合部位を利用してジブプロモシクロプロパン環の構築を試みたが、系が複雑化し、望むシクロプロパン体が痕跡量得られるのみであった。この系の複雑化の原因が第三級アミンの求核性にあると考え、ベンジル基から  $\text{Boc}$  基へと変換した基質を用いて再度ジブプロモシクロプロパン化を行ったと

ころ 65%の収率で **22** を得ることができた。Boc 基の除去の後、ピリジン中加熱還流下の条件に付すことでジプロモシクロプロパン環の開裂による環拡大と引き続く C-N 結合の形成反応が速やかに進行し、望みの四環性化合物 **24** を収率よく得ることに成功した。

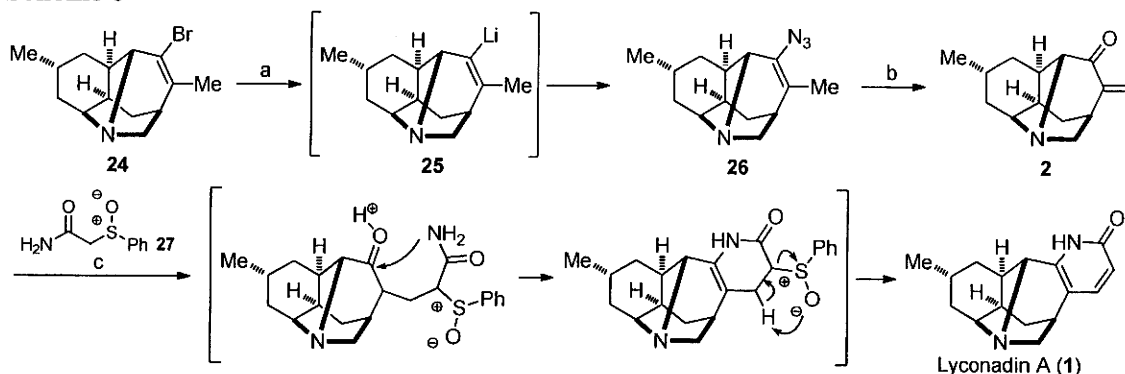
#### Scheme 5



Reagents and Conditions: (a)  $\text{BnNH}_2$ ,  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ , DCE,  $50^\circ\text{C}$ , 99%; (b) aq  $\text{HCHO}$ ,  $\text{AcOH}$ ,  $\text{SiO}_2$ ,  $60^\circ\text{C}$ , 94%; (c)  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd/C}$ ,  $\text{MeOH}$ , rt;  $\text{Boc}_2\text{O}$ , 94%; (d)  $\text{CHBr}_3$ ,  $i\text{-PrOH}$ ,  $\text{BnNEt}_3\text{Cl}$ , aq  $\text{NaOH-CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$  to rt, 65%; (e) TFA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt; (f) pyridine, reflux, 96% (2 steps);.

次にピリドン環の構築に向け、四環性化合物のアルケニルブロミド部位の官能基変換を試みた (Scheme 6)。検討の結果、*tert*-BuLi を用いたハロゲン-リチウム交換の後、ワンポットでトリシルアジドを作用させることでアジド **26** へと変換できることが分かった<sup>7</sup>。得られたアジド **26** を塩酸で処理することで前駆体に設定した $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン **2** へと変換できることを見出した。最後に当研究室で見いだしたピリドン構築法を改良することで天然物へと導いた。すなわち、アセタミド **27** の 1,4-付加を行った後、ワンポットで塩化水素メタノール溶液処理することで環化と続くスルホキシドの脱離が一举に進行して Lyconadin A (**1**) が得られ、本天然物の全合成をエノン **6** から 11 工程、総収率 22% で達成した<sup>8</sup>。

#### Scheme 6

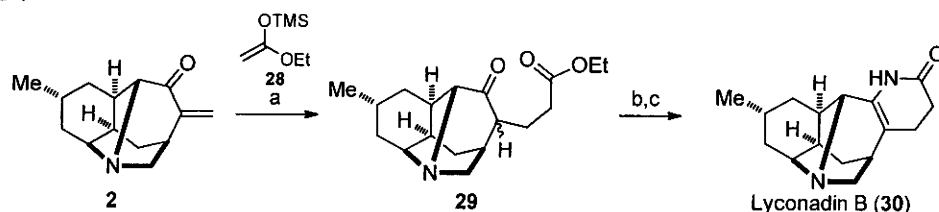


Reagents and Conditions: (a) *t*-BuLi, THF,  $-78^\circ\text{C}$ ; Trisyl azide;  $\text{AcOH}$ , rt, 75%; (b) aq  $\text{HCl}$ , 1,4-dioxane,  $60^\circ\text{C}$ , 92%; (c) **27**,  $\text{NaH}$ , THF,  $0^\circ\text{C}$  to rt;  $\text{HCl}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $40^\circ\text{C}$ , 90%.

確立した合成経路を応用して類縁体の Lyconadin B と Lyconadin C の合成に着手した<sup>2,9</sup>。Lyconadin B については合成した $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン **2** から容易に導けると考え検討を行った (Scheme 7)。すなわち、酢酸エチルから調製したシリルケテンアセタール **28** を **2** に作用さ

せたところ飽和エステル **29** を得ることができた。次にアンモニア水溶液での処理によりアミドへと変換し、続けて加熱条件に付すことで Lyconadin B (**30**) を得ることに成功した。

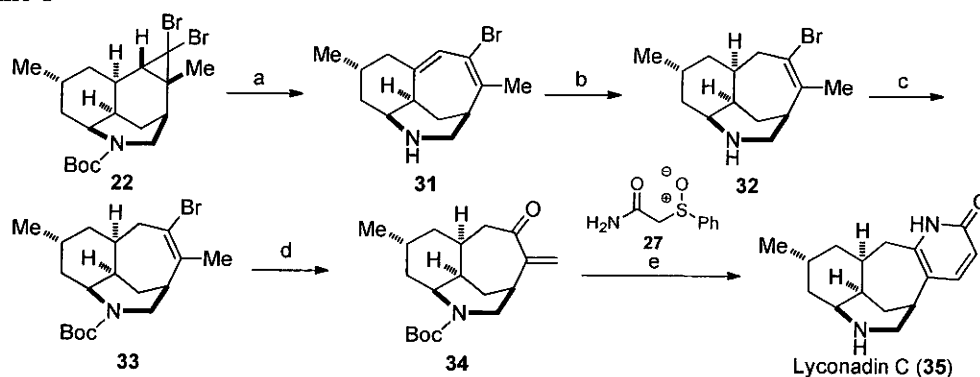
Scheme 7



Reagents and Conditions: (a) **28**, CsF, THF, rt, 36%; (b) aq NH<sub>3</sub>, reflux; (c) neat, 160 °C, 42%.

続いて Lyconadin C の合成を行った (Scheme 8)。23 に対してギ酸中室温で塩酸を作用させて Boc 基の除去と塩酸塩の形成を行った後、加熱還流の条件に付すことでジエン **31** を単一の生成物として得ることができた。続いてジイミドを用いた選択的な二重結合の還元を行って **32** とし、2 級アミンを Boc 基で保護して **33** を得た。mCPBA を用いた酸化によってエポキシドから開環までが一挙に進行し、 $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン **34** を得ることができた。最後に改良ピリドン構築法を適用することにより Lyconadin C (**35**) の全合成を達成した。

Scheme 8



Reagents and Conditions: (a) aq HCl, HCO<sub>2</sub>H, rt to reflux; (b) TsNHNH<sub>2</sub>, NaOAc, DME-H<sub>2</sub>O, 85 °C, 63% (2 steps); (c) Boc<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 96%; (d) mCPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 43%; (e) **27**, NaH, THF, 0 to 40 °C; HCl, MeOH, 68%.

以上のように著者は本学博士課程において Lyconadin A の効率的な合成経路の確立し、またその合成経路を応用することにより、二つの類縁体合成にも成功した。

【参考文献】 1) Kobayashi, J.; Hirasawa, Y.; Yoshida, N.; Morita, H. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 5901. 2) Ishiuchi, K.; Kubota, T.; Hoshino, T.; Obara, Y.; Nakahata, N.; Kobayashi, J. *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 5995. 3) (a) Beshore, D. C.; Smith, A. B., III. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 4148. (b) Bisai, A.; West, S. P.; Sarpong, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 7222. 4) Koshihara, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 5354. 5) Oppolzer, W.; Petrzilka, M. *Helv. Chim. Acta*, **1978**, *61*, 2755. 6) Nilsson, B. L.; Overman, L. E.; Read de Alaniz, J.; Rohde, J. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 11297. 7) Evans, D. A.; Britton, T. C.; Ellman, J. A.; Dorow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 4011. 8) Nishimura, T.; Unni, Aditya K.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *131*, 418. 9) Ishiuchi, K.; Kubota, T.; Ishiyama, H.; Hayashi, S.; Kobayashi, J. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 289.