

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

## 主論文の要旨

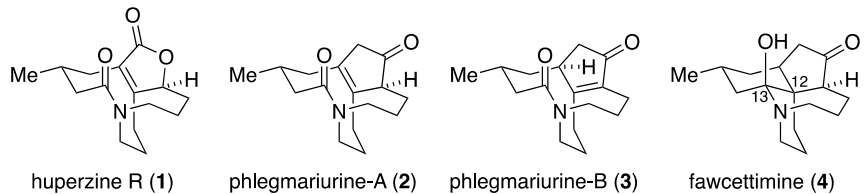
論文題目 特異な 1-アザビシクロ骨格を有するリコポジウムアルカロイドの合成研究

氏名 野村俊宗

## 論文内容の要旨

ヒカゲノカズラ科の植物より単離されたアルカロイドは、一般にリコポジウムアルカロイドと称され、

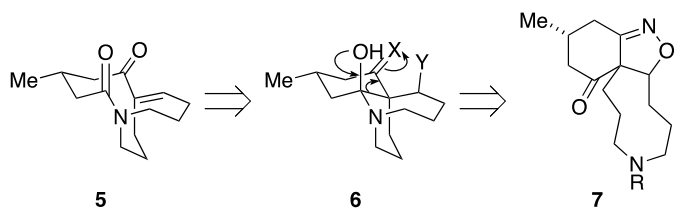
Figure 1. Fawcettimine-type *Lycopodium* Alkaloids



それらは、構造上の特徴から 4 つのタイプに分類されている。Huperzine R (1) は、構造の類似性から fawcettimine 型に分類されるものの、fawcettimine の 12 位と 13 位の炭素-炭素結合が切断されることで特異な中員環ラクタムを主骨格に有している (Figure 1)。また、同様の中員環ラクタムを有する天然物として phlegmariurine-A (2)、B (3) が知られおり、すでに 2 は、千葉大学の高山らにより全合成が報告されている。その報告において中員環ラクタムは、lycoposerramine-C を塩基性条件に付すことでビニログスな retro-aldol 型の反応を誘起し構築されている。今回筆者は、中員環ラクタムの独自の構築方法を開発し、共通中間体から huperzine R (1) と phlegmariurine-B (3) の全合成を達成した。以下その概略を記す。

筆者は、1 や 2 に共通の中員環ラクタムに着目し、それを有する 5 を共通の中間体として類縁化合物の系統的合成が出来るのではないかと考えた (Scheme 1)。中員環ラクタムの構築は、炭素-炭素結合の開裂による環拡大反応を利用する方法を考えた。すなわち、ヘミアミナール 6 を合成中間体として用いることで、矢印で示すような retro-aldol 型の反応を行い、中員環ラクタムを構築するという計画である。さらにヘミアミナール 6 に含まれる X と Y の部位は、ニ

Scheme 1. Synthetic Strategy

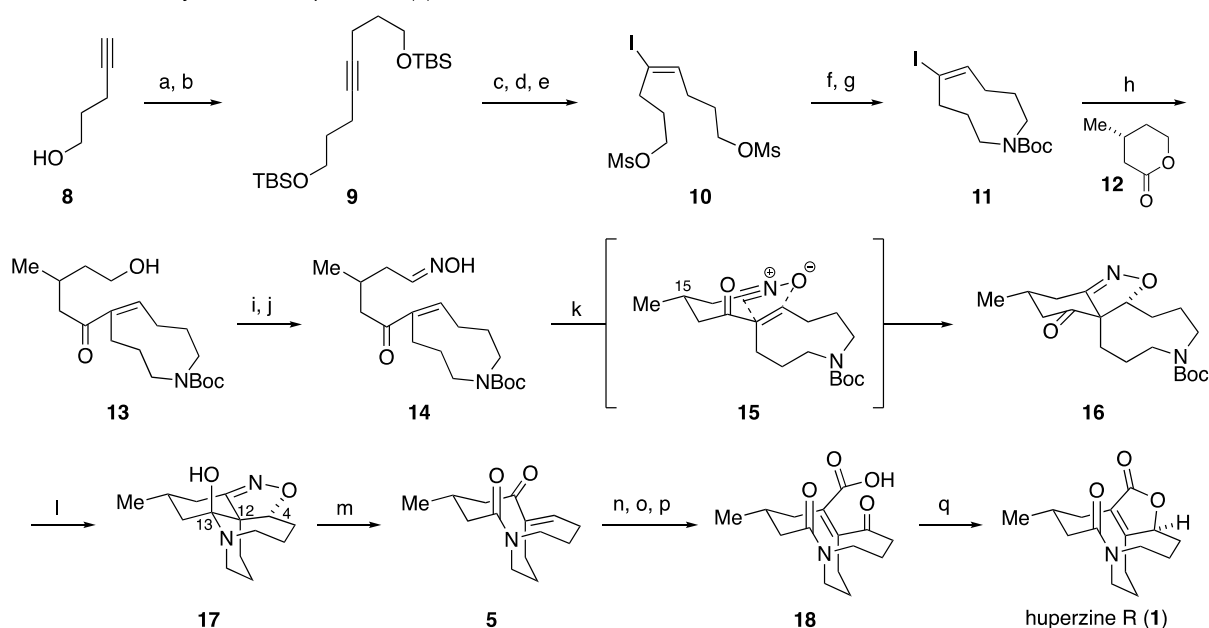


トリルオキシドの 1,3-双極付加環化反応により一挙に導入することを計画し、イソキサゾリン **7** をその前駆体とした。

まずは 1,3-双極付加環化反応を行うべく、オキシムの合成を行った (Scheme 2)。4-ペンチン-1-オール (**8**) の第一級アルコールを TBS 保護した。アルキンの末端を脱プロトン化しリチウムアセチリドとした後、ヨウ化アルキルを作用させることで対称アルキン **9** を合成した。続いて、アルキン **9** のヒドロジルコニウム化により生成するアルケニルジルコニウム種に対しヨウ素を作用させ、アルケニルヨウジドへと変換した。酸性条件にて TBS 基の除去を行った後、生じたアルコールのメシル化によりメシラート **10** へと導いた。その後、塩基性条件下ノシルアミドを用いた分子内 S<sub>N</sub>2 反応により含窒素 9 員環の構築を行った。次に、メルカプトエタノールを用いてノシル基を除去し、one-pot で Boc<sub>2</sub>O を添加することでカーバメート **11** へと変換した。**11** に対してハロゲン-リチウム交換を行うことで生成するアルケニルリチウムのラクトン **12** への求核付加反応により、ヒドロキシケトン **13** を合成した。ヒドロキシケトン **13** を Dess-Martin 試薬により酸化しアルデヒドとし、ヒドロキシルアミン塩酸塩を作用させてオキシム **14** へと導いた。次亜塩素酸ナトリウムを用いてオキシム **14** を酸化することでクロロオキシムを系中で調製後、塩基性条件下加熱することで系中にてニトリルオキシド **15** を発生させ、二重結合と分子内 1,3-双極付加環化反応を行い、イソキサゾリン **16** を得た。この際、イス型の 6 員環遷移状態でニトリルオキシドと二重結合が接近することで、15 位メチル基がエクアトリアル側に配向する **15** の遷移状態を経由する反応経路が優先し、ジアステレオ比 3.7:1 の選択性で環化反応を行うことができた。

Huperzine R (**1**) の合成に向けて続く変換を行った (Scheme 2)。酸性条件下イソキサゾリン **16** の Boc 基を除去することでヘミアミナル **17** を合成した。次に、ヘミアミナル **17** の有する N-O 結合を還元的に開裂することに取り組んだ。還元条件を検討した結果、Kulinkovich らにより報告された三価のチタンを用いた還元反応が良好な結果を与えた。すなわち、エチルマグネシウムブロミドと Ti(O*i*-Pr)<sub>4</sub> より調製した三価のチタンをヘミアミナル **17** に作用させると、N-O 結合還元後に、望みの retro-aldol 型の反応が進行しアミド結合の構築に成功した。さらに、本反応はアミド結合を構築後、E1cB 型で 4 位の酸素官能基が脱離することで、エノン **5** を生成物として与えた。**1** の全合成に向け、残る課題はブテノリド部位の構築である。求核的なエポキシ化によりエポキシケトンとし、得られたケトンに対し Wittig 反応を行いヒドロキシアルデヒドへと導いた。Jones 試薬によりアルデヒドとアルコールを酸化することで、ケトカルボン酸 **18** を合成した。その後、水素化ホウ素リチウムを用いてカルボニル基を還元することでアルコールからカルボン酸への環化が進行しラクトン環を構築し、huperzine R (**1**) の全合成を達成した。

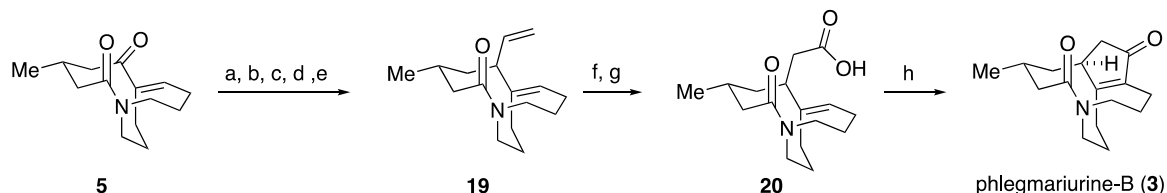
Scheme 2. Total Synthesis of Huperzine R (1)



Reagents and Conditions: (a) TBSCl, imidazole, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 99%; (b) *n*-BuLi, THF, -78 °C; HMPA; IC<sub>3</sub>H<sub>6</sub>OTBS, -78 °C to rt, 83%; (c) Cp<sub>2</sub>ZrHCl, THF, rt; I<sub>2</sub>, -78 °C, 81%; (d) AcCl, MeOH, rt, 84%; (e) MsCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 97%; (f) *o*-NsNH<sub>2</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, TBAL, DMF, 60 °C, 62%; (g) mercaptoethanol, DBU, MeCN, 50 °C; Boc<sub>2</sub>O, rt, 86%; (h) *n*-BuLi, Et<sub>2</sub>O, -78 °C; **11**, 74%; (i) DMP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 81%; (j) NH<sub>2</sub>OH·HCl, pyridine, *t*-PrOH, rt, quant.; (k) aq NaClO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt; aq NaOH, reflux; (l) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 56% (2 steps, dr = 3.7:1); (m) Ti(O<sup>*i*</sup>-Pr)<sub>4</sub>, EtMgBr, THF, Et<sub>2</sub>O, rt to 40 °C, 50%; (n) aq H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, aq NaOH, MeOH, rt, 89%; (o) MOMPPH<sub>3</sub>Cl, KHMSD, THF, toluene, 0 to 60 °C; aq HCl, rt, 72%; (p) Jones rgt., acetone, 0 °C, 78%; (q) LiBH<sub>4</sub>, THF, 50 °C, 99%.

次に筆者は、エノン **5** に対し適切な官能基を導入してから Friedel-Crafts 反応によりシクロペンテノン環を構築することで、phlegmariurine-B (**3**) の全合成を目指した (Scheme 3)。Peterson 反応を用いて **5** に対し 2 炭素ユニットを導入し、不飽和エステルを合成した。続いて、2 段階の変換を経て得られた不飽和アルデヒドをトシルヒドラゾン化、酸性条件下水素化ホウ素ナトリウムを用いた還元反応によりジエン **19** へと変換した。次に、**19** の末端二重結合をアルデヒド選択的な Wacker 型の酸化と Pinnick 酸化により酸化段階を調整し、カルボン酸 **20** を合成した。カルボン酸 **20** に対し TFAA を作用させカルボン酸部位を酸無水物として活性化したところ、所望の Friedel-Crafts 反応が進行し phlegmariurine-B (**3**) を得た。

Scheme 3. Total Synthesis of Phlegmariurine-B (**3**)



Reagents and Conditions: (a) Ethyl (Trimethylsilyl)acetate, LHMSD, THF, -78 °C, 96%; (b) DIBAL, toluene, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 63%; (c) MnO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 40 °C, 82%; (d) TsNHNH<sub>2</sub>, MeOH, 60 °C, 84%; (e) NaBH<sub>4</sub>, AcOH, 80 °C, 58%; (f) PdCl<sub>2</sub>(PhC N)<sub>2</sub>, CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O, AgNO<sub>3</sub>, O<sub>2</sub>, *t*-BuOH, MeNO<sub>2</sub>, rt, 43%; (g) NaClO<sub>2</sub>, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O, 2-methyl-2-butene, *t*-BuOH, H<sub>2</sub>O, rt, 29%; (h) TFAA, ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 50 °C, 20%.

以上のように本合成経路は、チタンを用いた還元反応を鍵反応とし特異な中員環ラクタムを構築した点が特徴的となっている。加えて筆者は、様々な官能基へ変換可能なエノン部位を有した中間体 **5** を用いることで、2 つの天然物の合成を達成した。

【参考文献】

- (1) Tan, C.-H.; Chen, G.-F.; Ma, X.-Q.; Jiang, S.-H.; Zhu, D.-Y. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1021. (2) Kumazaki, H.; Nakajima, R.; Bessho, Y.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Synlett* **2015**, *26*, 2131. (3) Tong, S.-H.; Xiang, G.-Q. *Acta Bot. Sin.* **2003**, *45*, 118. (4) Takayama, H.; Katakawa, K.; Kitajima, M.; Ymaguchi, K.; Aimi, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8307. (5) Nakayama, A.; Kogure, N.; Kitajima, M.; Takayama, H. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5554. (6) Churykau, D. H.; Zinovich, V. G.; Kulinkovich O. G. *Synlett* **2004**, *11*, 1949. (7) Kim, K. E.; Li, J.; Grubbs, R. H.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13179.