

論文の内容の要旨

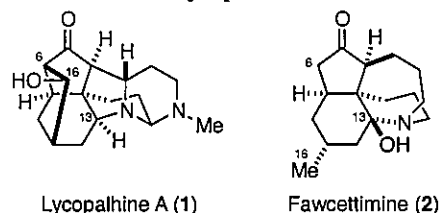
論文題目 Lycopalhine A の合成研究

氏 名 越智 祐司

【背景・目的】 Lycopalhine A (1) は 2012 年に趙らによってヒカゲノカズラ科のミズスギ (*Palhinhaea cernua*, *Lycopodium cernuum*) 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¹。リコポジウムアルカロイドはその骨格及び窒素数から 4 つのクラスに分類されているが、lycopalhine A は窒素原子 1 つを含む 9 員環が縮環

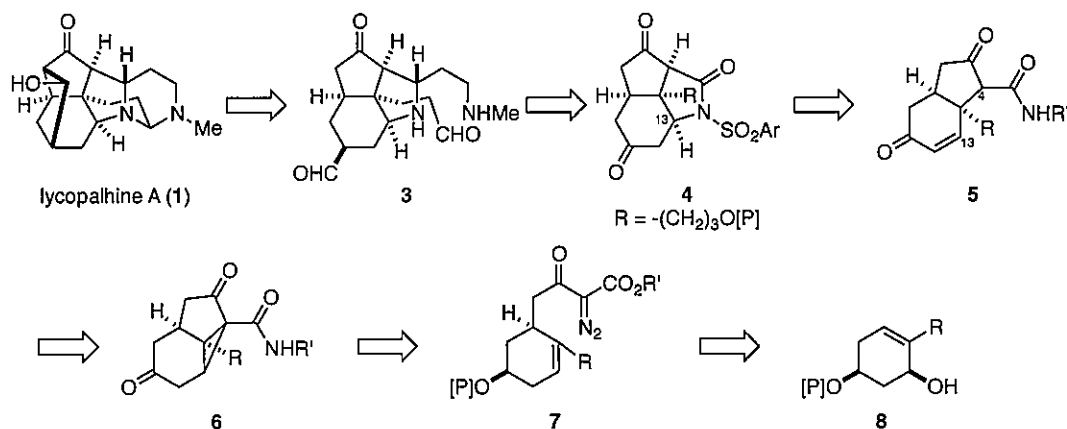
したヒドリندان骨格を主骨格とする fawcettimine 型に属する。構造上の特徴としては、fawcettimine (2) と比較して、6 位炭素と 16 位炭素で新たに結合し、分子内で β -ヒドロキシケトン及びシクロペンタン環を形成し、更に 13 位炭素に新たに導入された窒素原子がピロリジン環並びにもう一方の窒素原子と一般的に不安定とされるアミナールを形成していることが挙げられる (Figure 1)。筆者は、この特異な構造に興味を抱き、lycopalhine A の全合成研究に着手した。

Figure 1. Structure of lycopalhine A and fawcettimine



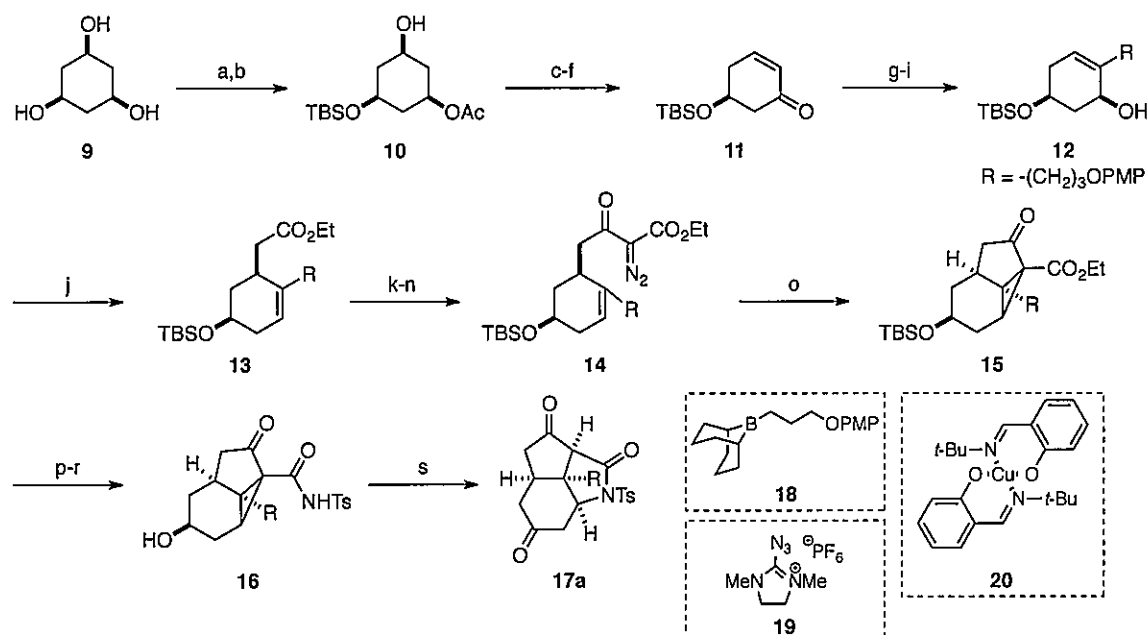
【合成計画】 以下に逆合成解析を示す (Scheme 1)。まず、lycopalhine A (1) の分子内に存在する β -ヒドロキシケトン部位及びアミナール部位を合成終盤にて構築するものとし、ピロリジン環を含む三環性化合物 3 へと逆合成した。次に 3 のアミノエチル基とホルミル基はそれぞれスルホンイミド、カルボニル基を足がかりとして導入できるものと考え、3 環性スルホンイミド 4 を中間体として設定した。この中間体 4 の C13 位と N 原子の結合は化合物 5 のアミドとエノン部位での分子内マイケル反応より構築できると考え、更に 5 の C4 位と C13 位に新たに結合を加えることでシクロプロパン 6 へと逆合成した。ここで、化合物 6 から中間体 4 への一連の反応を鍵反応と位置付け、6 はジアゾ化合物 7 の分子内シクロプロパン化反応より導けるものとし、7 は光学活性化合物 8 の Johnson-Claisen 転位と Roskamp 反応を用いることで合成可能と考えた。

Scheme 1



【結果・考察】 まずは、光学活性な 5-シロキシ-シクロヘキセノン **11** の合成を行った。**11** は、市販の **9** から文献記載の方法に従って導ける光学活性化合物 **10** より合成した(Scheme 2)。即ち、**10** の残余の水酸基に Ts 基を導入した後、加溶媒分解にてアセチル基を除去し、生じた第 2 級アルコールを AZADO 酸化によりケトンとし、DBU で処理することで **11** を得た。次にエノンのヨウ素化と用事調製したホウ素試薬 **18** との鈴木-宮浦カップリングを行うことで側鎖の導入を行った。続いて、エノンの立体選択的な 1,2-還元を行いシクロヘキサノール **12** とした後、Johnson-Claisen 転位によりエステル **13** へと導いた。そして、還元、酸化の工程を経てアルデヒドとした後、Roskamp 反応、化合物 **19** を用いたジアゾ化を行い化合物 **14** とした。続いて、銅触媒 **20** を用いてシクロプロパン化を行い、**15** を得た後、エステル部分を Ts イミドへと変換し、TBS 基を除去することで鍵反応基質 **16** を得た。ここで、**16** の第 2 級アルコールを Dess-Martin 試薬により酸化したところ、望みどおりカルボニル基 β 位のシクロプロパンの開環が起きた後、分子内マイケル反応が速やかに進行することで所望の 3 環性スルホンイミド **17a** を収率良く得ることに成功した。

Scheme 2

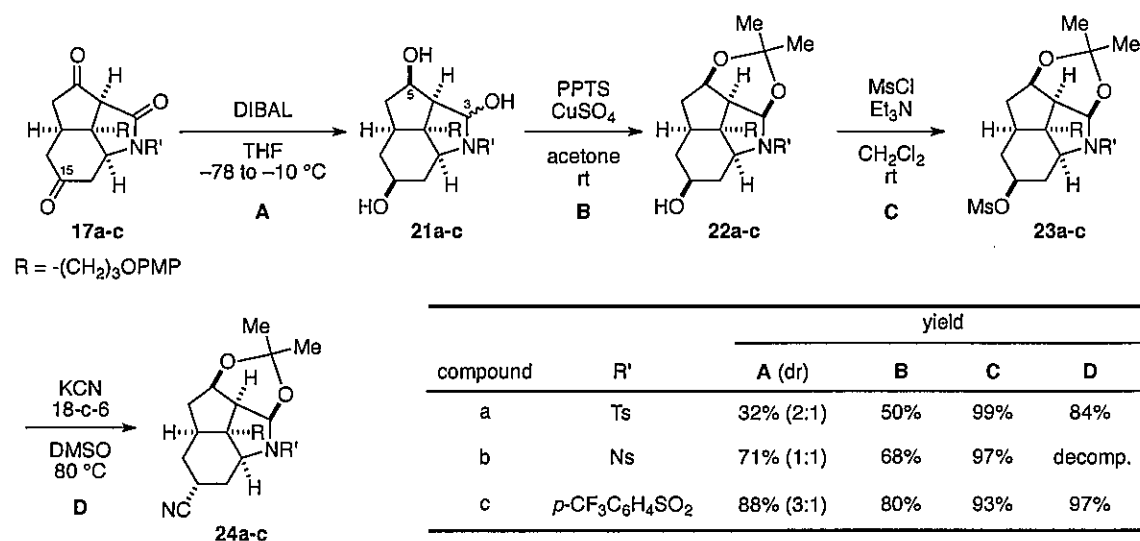


Reagents and Conditions: (a) NaH, Et₃N, TBSCl, THF, 40 °C, 95%; (b) Lipase QLM, vinyl acetate, EtOAc, rt, quant.; (c) TsCl, Et₃N, Me₃N·HCl, CH₂Cl₂, 0 °C, 95%; (d) K₂CO₃, MeOH, rt, 98%; (e) AZADO, (Diacetoxy)iodobenzene, buffer pH7.4, MeCN, rt; (f) DBU, CH₂Cl₂, rt, 91% (2 steps); (g) I₂, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C to rt, 88%; (h) **18**, PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (10 mol%), AsPh₃, K₃PO₄, THF-H₂O, rt; (i) NaBH₄, CeCl₃·7H₂O, MeOH, 0 °C; (j) CH₃C(OEt)₃, *o*-nitrophenol, *m*-xylene, reflux, 58% (3 steps); (k) LiAlH₄, THF, rt, 92%; (l) Dess-Martin periodinane, NaHCO₃, CH₂Cl₂, rt, 97%; (m) N₂CHCO₂Et, SnCl₂ (20 mol%), CH₂Cl₂, rt, 98%; (n) **19**, Et₃N, MeCN-THF, rt, 99%; (o) **20** (45 mol%), toluene, reflux, 55%; (p) NaOH aq, EtOH, rt, 91%; (q) CDI, THF; TsNH₂, DBU, rt; (r) TBAF, THF, rt, 86% (2 steps); (s) Dess-Martin periodinane, pyridine, CH₂Cl₂, rt to 40 °C, 80%.

次に 15 位炭素への 1 炭素ユニットの導入を行った(Scheme 3)。初めに **17a** の有する 3 つのカルボニル基の還元反応を DIBAL により行い、ヘミアミナル部分でのジアステレオ混合比が 2:1 かつ低収率ながらトリオール **21a** を得た。次いで、3,5 位の水酸基をアセトナイドで保護した後、15 位水酸基のメシル化を行い、更に S_N2 反応にて立体選択的にシアノ基を導入することができた。15 位炭素への 1 炭素ユニットの導入には成功したものの、工程 A、B が低収率に留まる問題が残された。この低収率の原因はヘミアミナル部位の安定性に起因していると考え、窒素原子上の保護基をより電子求引性を示す 2-ニトロベンゼンスルホニル(Ns)基へ変換した。ノシル体 **17b** の DIBAL を用いた還元反応にお

いては、ジアステレオ混合比が低下したものの、期待どおり収率の改善が認められた。その後、定法に従ってメシル化まで行ったが、シアノ基の導入工程において目的化合物を全く得ることができなかった。そこで、Ns 基と同様に電子求引性を示す窒素原子上の保護基として、4-トリフルオロメチルベンゼンスルフォニル基を新たに選択した。その結果、工程 A、B の両工程において良好な収率を示し、その後のメシル化、シアノ化においても問題はなかった。このように 15 位炭素への 1 炭素ユニットの堅牢な導入方法を確立することができた。

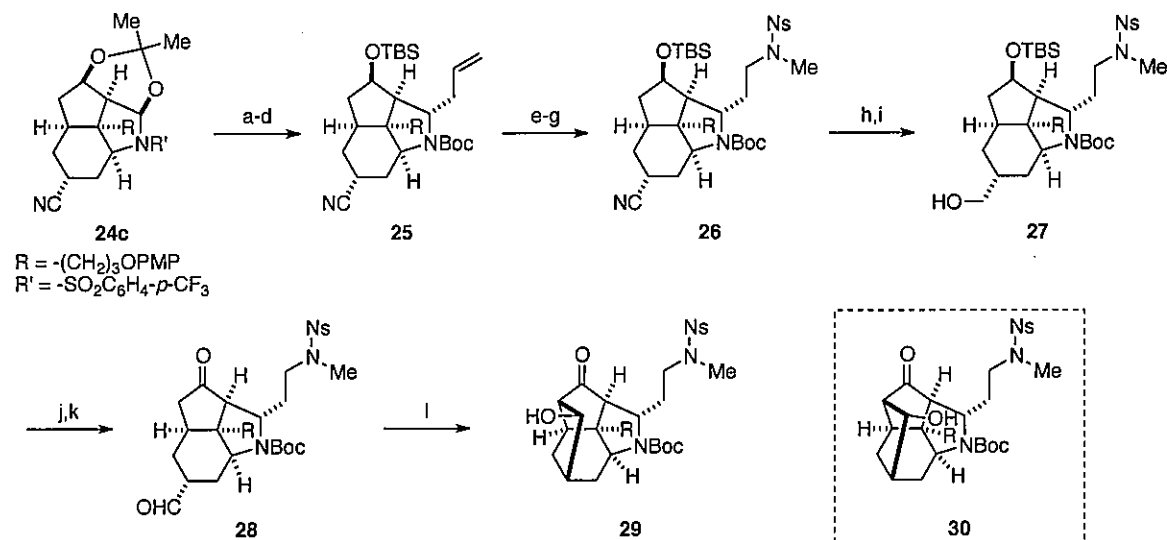
Scheme 3



次に、3 位炭素への側鎖の導入を行った(Scheme 4)。細見-櫻井反応により、立体選択的に 3 位炭素へアリル基を導入した後、窒素原子上の保護基を Boc 基へと変換し化合物 **25** へと導いた。次いで、**25** のアリル基を Lemieux-Johnson 酸化、生じたアルデヒドの還元、そして N-メチルスルフォニルアミドとの光延反応によりアミノエチル基側鎖へと変換し化合物 **26** を得た。

Lycopalhine A (**1**)の合成に必要とされる原子はすべて導入できたことから、天然物の全合成に向けて残す大きな課題である β -ヒドロキシケトン部位及びアミナル部位の構築に着手した。検討の結果、 β -ヒドロキシケトン部位とアミナル部位を構築する順番が全合成を達成する上で非常に重要であることが分かり、 β -ヒドロキシケトン部位より先にアミナル部位を構築することは困難であった。そこで β -ヒドロキシケトン部位を先に構築することとし、分子内アルドール反応前駆体 **28** への誘導化を企図した。まず、**26** のニトリル基を DIBAL によりホルミル基へと変換した後、水素化ホウ素ナトリウムを用いてアルコールへと還元した。次いで、TASF により TBS 基を除去した後、Dess-Martin 試薬を用いて第 1 級アルコールと第 2 級アルコールをそれぞれアルデヒド、ケトンへと変換し、分子内アルドール反応前駆体 **28** を得た。前駆体 **28** についてメタノール中水酸化カリウムを作用させると、分子内アルドール反応が進行し、アルドール成績体 **29** を単一のジアステレオマーとして収率良く与えた。ここで、アルドール反応を THF 中塩基として DBU を用いて行くとアルドール成績体 **29** とそのジアステレオマー **30** が 2:5 の混合物が得られた。また、ジアステレオマー **30** をメタノール中水酸化カリウムで処理すると **29** へ変換できることも確認できた。

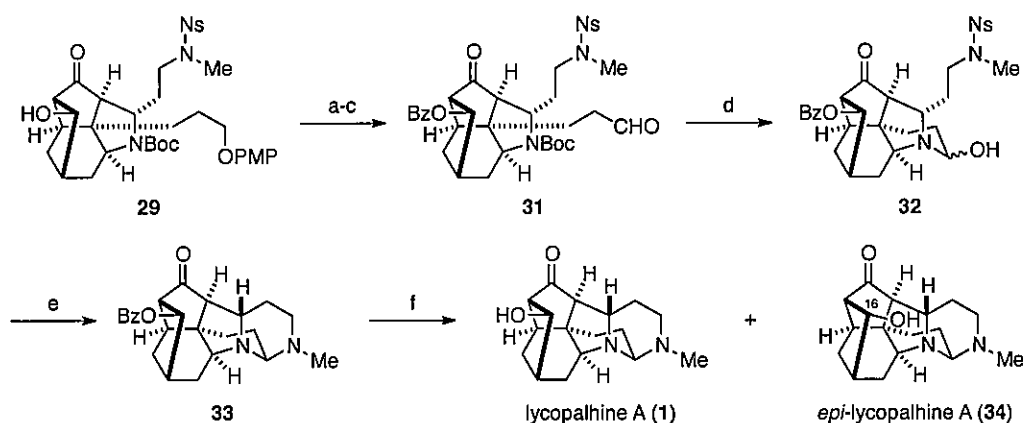
Scheme 4



Reagents and Conditions: (a) allyltrimethylsilane, $BF_3 \cdot OEt_2$, CH_2Cl_2 , $-78^\circ C$, 96%; (b) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH_2Cl_2 , $0^\circ C$, 93%; (c) Mg, MeOH, $40^\circ C$; (d) BocOSu, Et_3N , DMF, $40^\circ C$, 88% (2 steps); (e) OsO_4 , $NaIO_4$, 2,6-lutidine, dioxane, H_2O , $0^\circ C$ to rt; (f) $NaBH_4$, MeOH, $0^\circ C$; (g) NsNHMe, PPh_3 , DEAD, $0^\circ C$ to rt, 64% (3 steps); (h) DIBAL, toluene, $-78^\circ C$, 93%; (i) $NaBH_4$, THF, MeOH, $0^\circ C$, 97%; (j) TASF, DMF, rt, 97%; (k) Dess-Martin periodinane, $NaHCO_3$, CH_2Cl_2 , rt, 98%; (l) KOH, MeOH, $0^\circ C$ to rt, 98%.

続いて、 β -ヒドロキシケトン部位を構築できたことから、アミナル部位の構築に着手した(Scheme 5)。中間体 **29** の水酸基に Bz 基を導入した後、側鎖の PMP 基をヘキサニトロトセリウム(IV)酸アンモニウム(CAN)を用いて除去し、更にアルコール部分を酸化することでアルデヒド **31** を得た。次いで Boc 基をトリフルオロ酢酸により除去したところへミアミナル **32** を与えた。続いて、チオフェノールによる Ns 基の除去を確認した後、酢酸を添加し $50^\circ C$ まで昇温させると反応は円滑に進行しアミナル **33** を高収率にて得ることに成功した。最後に Bz 基を加溶媒分解にて除去したところ、lycopahline A (**1**) と 16 位の水酸基がエピ化した **34** の混合物が得られた。この混合物の 1H NMR は単離、構造決定が行われた文献記載¹の NMR と化学シフト並びに積分値まで完全に一致していることを確認した。

Scheme 5



Reagents and Conditions: (a) $BzCl$, pyridine, rt, 92%; (b) CAN, MeCN- H_2O , $0^\circ C$, 89%; (c) Dess-Martin periodinane, $NaHCO_3$, CH_2Cl_2 , rt, 98%; (d) TFA, CH_2Cl_2 , $-78^\circ C$ to rt; (e) $PhSH$, K_3PO_4 , MeCN, rt; AcOH, rt to $50^\circ C$, 89% (2 steps); (f) K_2CO_3 , MeOH, rt, 89%.

【参考文献】1) Q.-S. Zhao *et al.*, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 9038.