

論文の内容の要旨

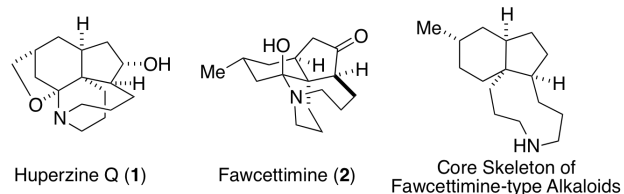
論文題目 Huperzine Q の合成研究

氏名 谷村 瞬

【背景・目的】 Huperzine Q (1) は、2002年に Zhu らによりヒカゲノカズラ科のトウゲシバ (*Lycopodium serratum*) の葉より単離、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構造的特徴から大きく 4 種に分類

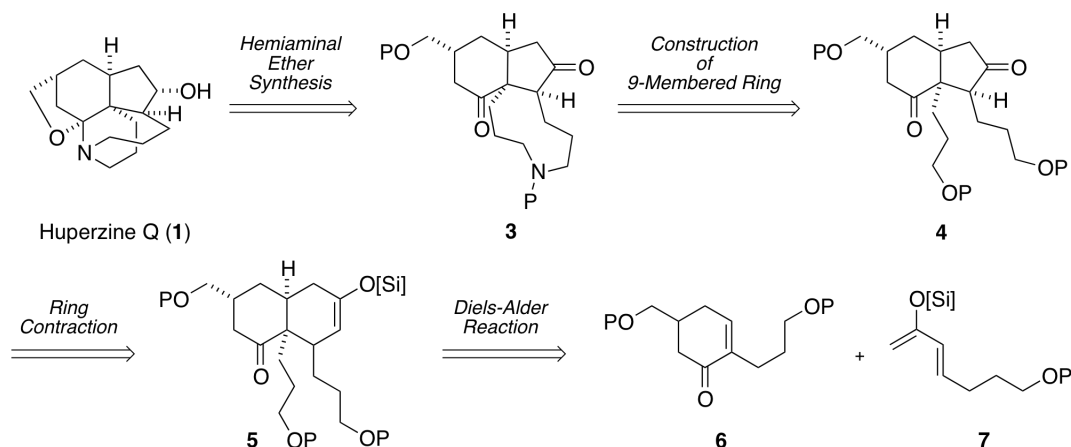
されるが、Huperzine Q (1) は、その 1 種である Fawcettimine (2) 型の基本骨格上に連続する 5 つの不斉炭素やヘミアминаールエーテルを含む特異な 5 環性化合物であり、合成化学的に非常に興味深い天然物である。また、単離から現在に至るまで 1 の生物活性の有無は報告されていないものの、リコポジウムアルカロイドにはアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有する化合物が多く存在することから、本化合物も有用な活性を示すことが期待されている。このような背景から、これまでに 1 の精力的な合成研究がなされており、2011 年には高山らにより初の全合成が達成されている²。筆者もまた、効率的かつ独創的な 1 の合成経路を確立すべく合成研究を行った。

Figure 1 Fawcettimine-type Lycopodium Alkaloids



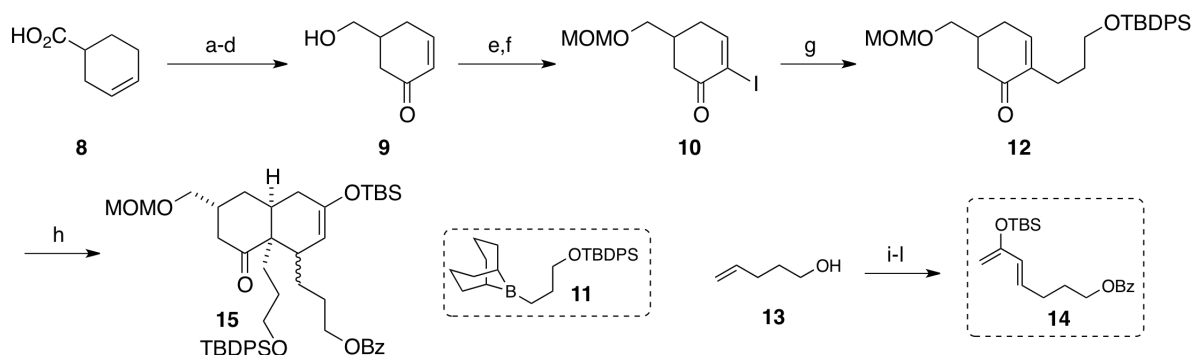
【逆合成解析】 以下に逆合成解析を示す(Scheme 1)。Huperzine Q (**1**)が有するヘミアミナルエーテル部位の構築を合成の終盤に行うものとし、Fawcettimine 型化合物の基本骨格を有する **3** へと逆合成した。この **3** は、9 員環を光延反応によって閉環するものとするれば、トリオール **4** から導くことができる。ここで **4** の 5 員環部位を環縮小反応によって構築する計画を立案した。するとその前駆体としてはシリルエノラート **5** が必要となるが、これはシクロヘキセノン **6** とシロキシジエン **7** のジアステレオ選択的な Diels-Alder 反応を行うことで効率的に合成できるものと考えた。

Scheme 1



【結果・考察】 まずは、Diels-Alder 反応のジエノフィルとなるシクロヘキセノン **12** を合成した(Scheme 2)。すなわち、3-シクロヘキセン-1-カルボン酸 (**8**)より文献既知法³に従って **9** へと導いた後に、第一級水酸基の保護とエノンのヨウ素化を行い **10** とした。鈴木-宮浦カップリングを用いた側鎖の導入は、ホウ素試薬に **11** を、触媒に PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ を用いることで良好な収率で進行し、Diels-Alder 反応前駆体 **12** を合成することができた。続いて市販の 4-ペンテン-1-オール (**13**)より 4 工程の変換にてシロキシジエン **14** を調製し、Diels-Alder 反応の検討を行った。その結果、Lewis 酸として Me₃Al を作用させることで反応は円滑に進行し、2 環性シリルエノラート **15** を定量的に得ることに成功した。

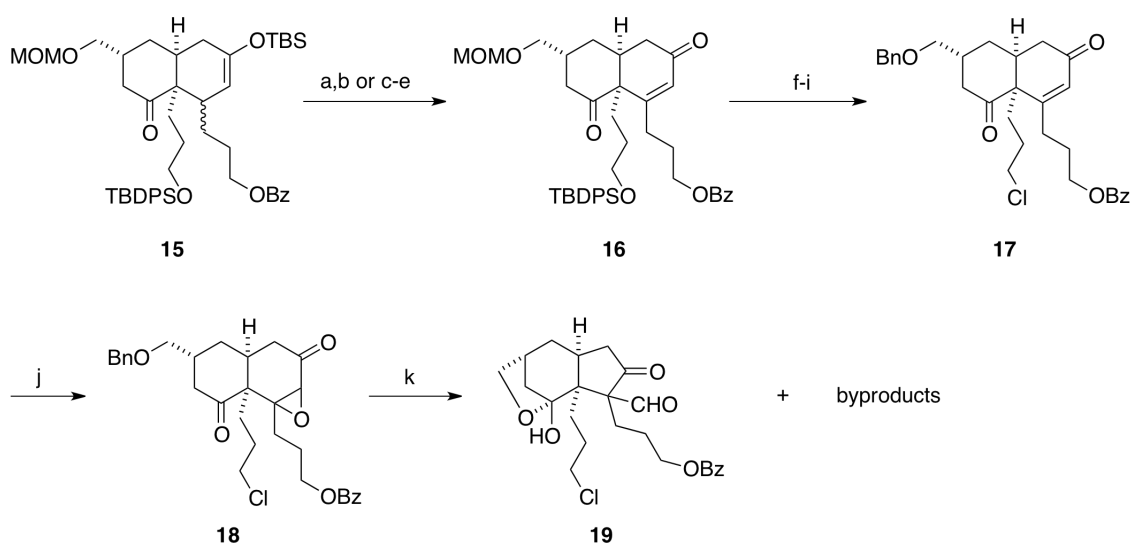
Scheme 2



Reagents and Conditions: (a) I₂, KI, NaHCO₃, H₂O, rt; (b) DBU, benzene, reflux, 89% (2 steps); (c) LiAlH₄, THF, 0 °C; (d) MnO₂, CH₂Cl₂, rt, 81% (2 steps); (e) MOMCl, ^tPr₂NEt, CH₂Cl₂, 0 °C to rt; (f) I₂, pyridine-CH₂Cl₂, rt, 82% (2 steps); (g) **11**, PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (10 mol%), THF-NaOH aq, rt, 83%; (h) **14**, Me₃Al, CH₂Cl₂, rt, 96% (*dr* = 1:1); (i) BzCl, pyridine, CH₂Cl₂, rt, 85%; (j) O₃, CH₂Cl₂-MeOH, -78 °C; Me₂S, -78 °C to rt; (k) CH₃COCH=PPh₃, THF, 60 °C, 58% (2 steps); (l) TBSOTf, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C, quant.

次に環縮小の検討を行ったところ、エポキシケトン **18** の Pinacol 型の [1,2]-転位を用いることで所望の 5 員環形成を行うことができた (Scheme 3)。Diels-Alder 反応成績体 **15** からの変換では、endo 体と exo 体間で反応性の差が見受けられたが、いずれのジアステレオマーからもスルホキシド脱離を行うことで対応するエノン **16** へと変換することができた。すなわち、**15** のシリルエノラート部位を α -フェニルスルフェニルケトンへと導いた後に、オゾン酸化の条件に付すことでスルホキシドへと変換したところ、速やかに脱離が進行しエノン **16** が得られた。続いて保護基の脱着と塩素原子への変換を行うことで **17** とした後に、求核的なエポキシ化の条件に付すことによって環縮小反応前駆体となるエポキシケトン **18** を合成した。この **18** に対し、 CH_2Cl_2 溶媒中 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を作用させることで環縮小反応が進行し、5 員環を有する **19** を中程度の収率で得ることができた。

Scheme 3

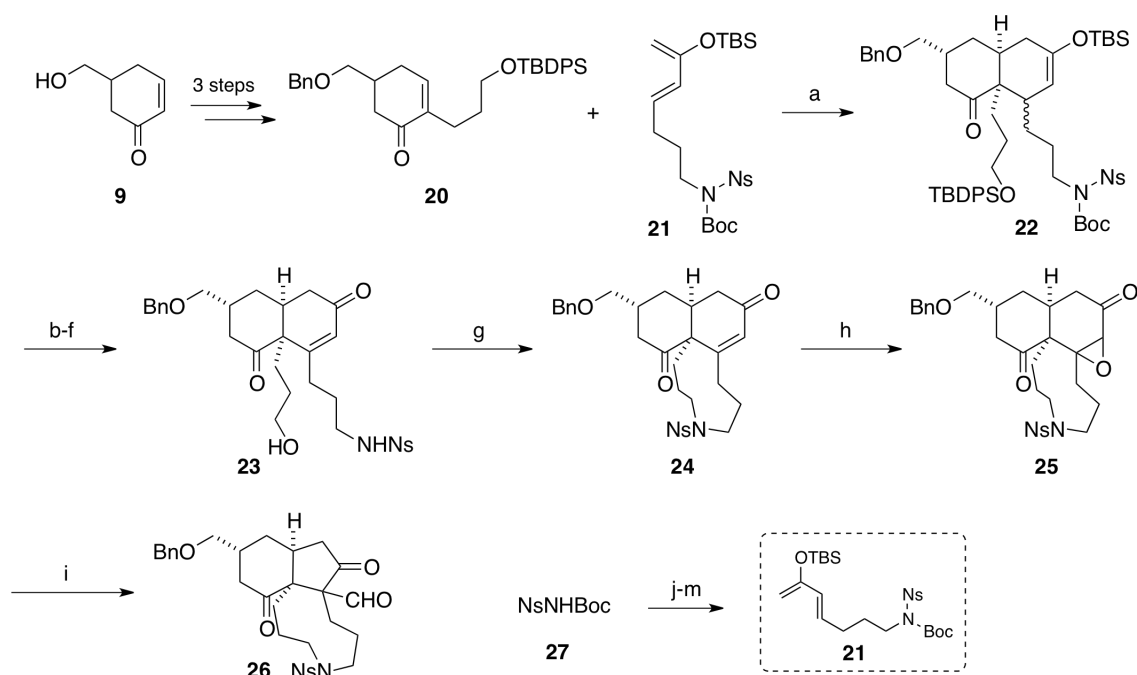


Reagents and Conditions: (a) PhSSO_2Ph , TBAF, THF, -40°C ; (b) O_3 , CH_2Cl_2 , -78°C ; NaHCO_3 , -78°C to rt, 90% (2 steps from *endo* isomer); (c) PhSSO_2Ph , TBAF, THF, -20°C ; (d) O_3 , CH_2Cl_2 , -78°C ; (e) NaHCO_3 , toluene, 80°C , 44% (3 steps from *exo* isomer); (f) TBAF, AcOH , THF, rt; (g) PPh_3 , CCl_4 -pyridine, 50°C , 92% (2 steps); (h) TMSCl , NaI, MeCN, 0°C ; (i) Dudley's reagent, MgO, PhCF_3 , 80°C , 70% (2 steps); (j) H_2O_2 aq, NaOH aq, THF-MeOH, 0°C , 90%; (k) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 , rt, 48%.

しかしながら、環縮小反応の際の副生成物を十分に抑制できなかったことや保護基の脱着に多くの工程数を要していたことから、環縮小反応の基質の変更と保護基の最適化を目指し合成経路の改良を行うこととした。具体的には側鎖上の置換基が副反応の原因となっていることが考えられたことから、環縮小反応に先立ち 9 員環を構築することとした (Scheme 4)。

これまでと同様の手法を用いて、**9** より第一級水酸基を Bn 基で保護したシクロヘキセノン **20** を合成した後に、予め窒素原子を導入したシロキシジエン **21** との Diels-Alder 反応を行うことでシリルエノラート **22** とした。続いてシリルエノラート部位をエノンへと変換した後に、Boc 基と TBDPS 基を除去することでアルコール **23** を得た。続いてこの **23** を光延反応の条件に付したところ反応は速やかに進行し、9 員環の構築に成功した。そして **24** に過酸化水素水を作用させることで得られるエポキシケトン **25** の環縮小反応は、Lewis 酸に TMSOTf を用いることで円滑に進行し、天然物の主骨格を有する 3 環性化合物 **26** を高収率にて得ることができた。

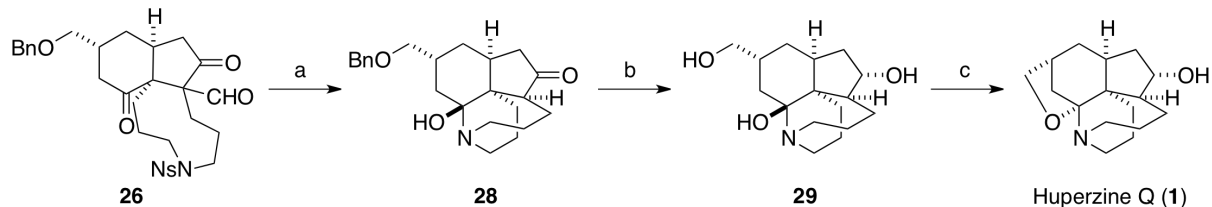
Scheme 4



Reagents and conditions: (a) ZnCl_2 , CH_2Cl_2 , rt, 95% ($dr = 1:1$); (b) PhSSO_2Ph , TBAF, THF, MS4A, -40°C ; (c) *m*CPBA, CH_2Cl_2 , 0°C ; (d) NaHCO_3 , toluene, 100°C , 62% (3 steps); (e) TFA- CH_2Cl_2 , rt; (f) TBAF, THF, rt, 99% (2 steps); (g) PPh_3 , DMEAD, THF-toluene, rt, 82%; (h) NaOH aq, H_2O_2 aq, THF-MeOH, 0°C , quant.; (i) TMSOTf, CH_2Cl_2 , -78°C , 91%; (j) PPh_3 , DEAD, THF-toluene, rt, quant.; (k) O_3 , CH_2Cl_2 -MeOH, -78°C ; Me_2S , -78°C to rt; (l) $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$, NaH, THF, 0°C , 87% (2 steps); (m) TBSOTf, Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C , 98%.

このようにして得られた **26** から天然物への変換を行った (Scheme 5)。まず、アルデヒド **26** に対してアセトニトリルとメタノールの混合溶媒中、炭酸セシウム存在下でチオフェノールを作用させたところ、ホルミル基とノシル基の除去及び引き続くヘミアминаール形成が一挙に進行し、4環性化合物 **28** を単一の生成物として得ることができた。そして **28** を Birch 還元 conditions に付したところ、Bn 基の除去とケトンの立体選択的な還元が進行し、トリオールアミン **29** へと導くことに成功した。**29** は高山らの合成経路における天然物前駆体であるため、天然物への変換は高山らの手法を用いることとした。すなわち、**29** に対して熱トルエン溶媒中 CSA を作用させることでヘミアминаールエーテルの構築を行い、Huperzine Q (**1**) の全合成を達成した。

Scheme 5



Reagents and conditions: (a) PhSH , Cs_2CO_3 , MeCN-MeOH, 50°C , 92%; (b) Li, liq. NH_3 -THF, -78°C ; (c) CSA, toluene, reflux, 76% (2 steps).

【参考文献】 1) D.-Y. Zhu *et al.*, *Helv. Chim. Acta.*, **2002**, *85*, 1058. 2) H. Takayama *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 8025. 3) K. Mori *et al.*, *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 8075.