

リコポジウムアルカロイドの 合成研究

横島 聡*

Synthesis of Lycopodium Alkaloids

Satoshi Yokoshima*

Our syntheses of fawcettimine-type *Lycopodium* alkaloids, hupezine Q, lycoposerramine-S and lycopallhine A are described. Huperzine Q was synthesized via a Diels-Alder reaction and a ring contraction reaction of an epoxyketone into a cyclopentanone. The synthesis of lycoposerramine-S features an intramolecular cycloaddition of azomethine ylide. The core structure of lycopallhine A was constructed by means of cleavage of a cyclopropane ring and intramolecular Michael addition of a sulfonamide moiety to an enone. Stereoselective introduction of the units to the core structure and formation of the ring systems led to the total synthesis of lycopallhine A.

Key words: alkaloid, amination, azomethine ylide, cyclopropanation, Diels-Alder reaction, heterocycle, ring contraction, total synthesis

はじめに

ヒカゲノカズラ植物 (*Lycopodiophyta*) は、世界中に広く分布する植物の一群である。現生の種類は少なく、また小型のものが多く、古生代の石炭紀に大繁栄し、リンボクなど高さ 40 メートルを超える巨大な種も存在していた。群生していた巨木群は石炭の起源にもなっている¹⁾。

ヒカゲノカズラ植物は「種子をもたない維管束植物」として広義のシダ植物に分類されるが、ヒカゲノカズラ植物と狭義のシダ植物 (*Pteridophyta*) とでは、形態および進化学的に葉の種類が異なる。ヒカゲノカズラ植物の葉は針状や鱗片状の小さいものであり「小葉」と呼ばれ (図 1)、通常葉脈は分岐せず一本のみである。ヒカゲノカズラ植物以外の多くの維管束植物の葉は、複雑に分岐した葉脈をもち「大葉」と呼ばれる。また小葉には、大葉には見られる葉隙ができないという特徴もあり、それぞれの進化の過程の違いを物語っている。大葉に比べて小葉はシンプルな構造をもち、より原始的であると考えられるが、実際に化石記録においても、小葉の出現は大葉よりも数千万年ほど早い。

このように現生の維管束植物のなかで特異な位置にあ

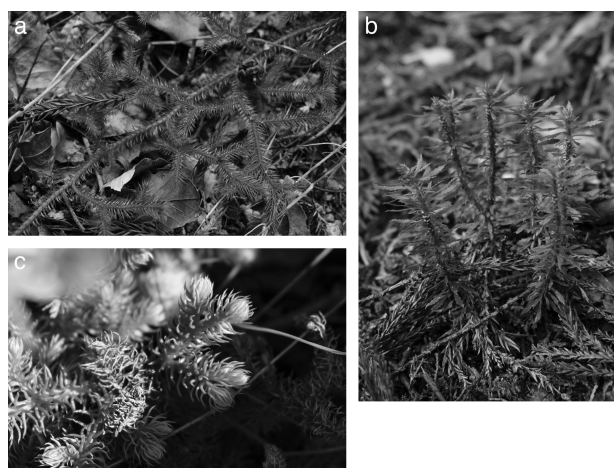


Fig. 1 *Lycopodiophyta*. (a) *Lycopodium clavatum*. (b) *Lycopodium serratum*. (c) *Lycopodium cernuum*.

るヒカゲノカズラ植物であるが、二次代謝産物としても独特な化合物を生産する。特に、ヒカゲノカズラ科 (*Lycopodiaceae*) ヒカゲノカズラ属 (*Lycopodium*) 植物からは、300 近いアルカロイドが単離されており、リコポジウムアルカロイドと呼ばれる²⁾。リコポジウムアルカロイドは、その基本骨格の構造に基づき lycodine 型、lycopodine 型、fawcettimine 型に分類される (図 2)。またこの 3 類型には分類しきれない骨格も多数報告されている。複数の環が複雑に縮環した骨格およびその多様性は、有機合成化学者の興味を集め、古くから数多くの合成研究がなされてきた。本総合論文では、我々の進めてきた fawcettimine 型リコポジウムアルカロイドの合成

* 名古屋大学大学院創薬科学研究科 (464-8601 名古屋市千種区不老町)

* Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya University (Furo-cho, Chikusa-ku, Nagoya 464-8601, Japan)

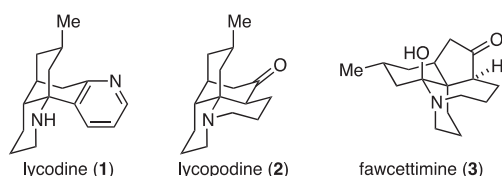


Fig. 2 Lycopodium alkaloids.

研究を中心に紹介したい^{3,4)}。

1. Huperzine Q の合成

Huperzine Q はトウゲシバ (*Lycopodium serratum*) より, Zhu らによって 2002 年に単離・構造決定された化合物である⁵⁾。シクロヘキサンとシクロペンタンが *cis* 縮環した *cis*-hydrindane 骨格は fawcettimine と同一であるが, fawcettimine のもつ C13 位ヘミアミナル部位が, *N,O*-アセタールとなっていることが特徴である (図 3)。2011 年に高山らにより初の全合成が報告され⁶⁾, その後, いくつかのグループによっても全合成が達成されている⁷⁾。

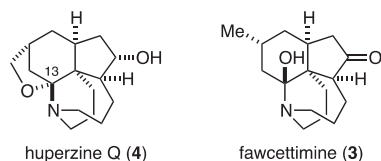
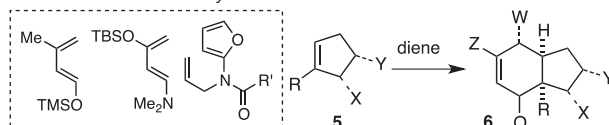


Fig. 3 Structure of huperzine Q and fawcettimine.

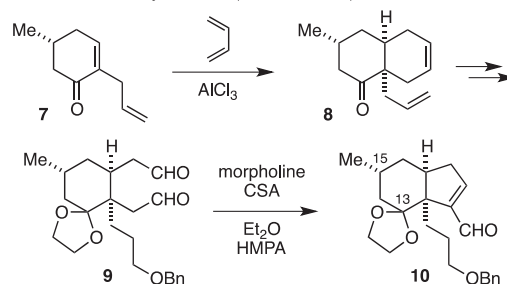
Fawcettimine 型リコポジウムアルカロイドの合成において, 中心炭素骨格である *cis*-hydrindane 骨格の構築法が多数検討されてきた。*cis* 縮環構造を構築するにあたり, Diels-Alder 反応は有効な方法となる。実際に, 種々のジエンとシクロペンテン 5 との間の Diels-Alder 反応を用いて, *cis*-hydrindane 骨格を直接的に構築する fawcettimine 型リコポジウムアルカロイドの合成が報告されてきた (スキーム 1)⁸⁾。一方, 犬伏らはシクロヘキセノン 7 と 1,3-ブタジエンとの間で Diels-Alder 反応を行い *cis* 縮環構造を構築した後, 二環性骨格のシクロヘキセン環を酸化的に開裂し, 得られるジアルデヒド 9 から位置選択的な分子内アルドール縮合を行うことで, *cis*-hydrindane 骨格の構築を行っている⁹⁾。この方法では, Diels-Alder 反応で形成される 6 員環を 5 員環へと環縮小する必要があるが, 原料として用いるシクロヘキセノンの C13 位カルボニル基と C15 位の不斉中心の両方を, fawcettimine 合成へと直接的に利用可能である。我々は犬伏らの合成戦略を基本とし, さらにジエンに必要となる側鎖を忍び込ませておくことで, より収束的に合成を行うことができるのではないかと考えた。すなわち, シクロヘキセノン誘導体 11 とジエン

12 を用いて Diels-Alder 反応を行った後に, 適切な方法にて環縮小反応を施す (13 → 14) という算段である¹⁰⁾。

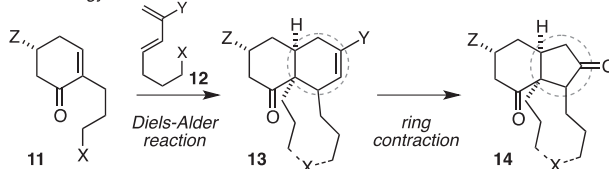
Direct construction of *cis*-hydrindane



From *cis*-decaline to *cis*-hydrindane (Inubushi et al.)



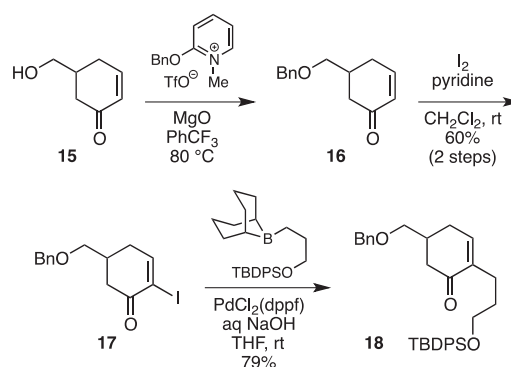
Our strategy



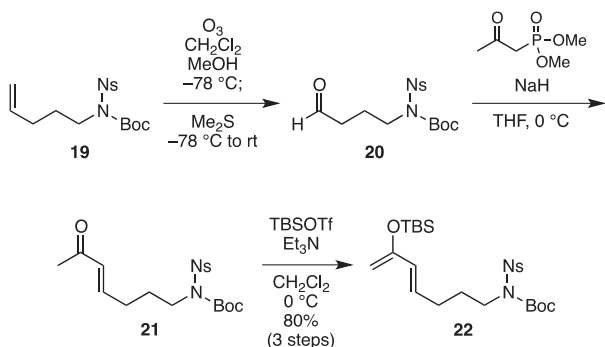
Scheme 1 Synthetic strategies for the synthesis of the fawcettimine skeleton.

まず, Diels-Alder 反応に必要なシクロヘキセノンおよびジエンを調製した (スキーム 2)。シクロヘキセンカルボン酸より 3 工程で合成可能なシクロヘキセノン 15¹¹⁾ の第一級アルコール部位を, Dudley らの条件にてベンジル化した後¹²⁾, エノン α 位をヨウ素化した。鈴木-宮浦クロスカップリングを用いて側鎖の導入を行いシクロヘキセノン 18 を得た。一方, *N*-Boc-*N*-4-penten-1-ynylsilylamine (19) のオレフィン部位を酸化的に開裂し, 得られるアルデヒド 20 に対し Horner-Wadsworth-Emmons 反応を施すことで 21 を得た (スキーム 3)。トリエチルアミン存在下, *tert*-butyldimethylsilyl triflate (TBSOTf) を作用させることでジエン 22 を得た。

18 と 22 の Diels-Alder 反応は, Lewis 酸として塩化

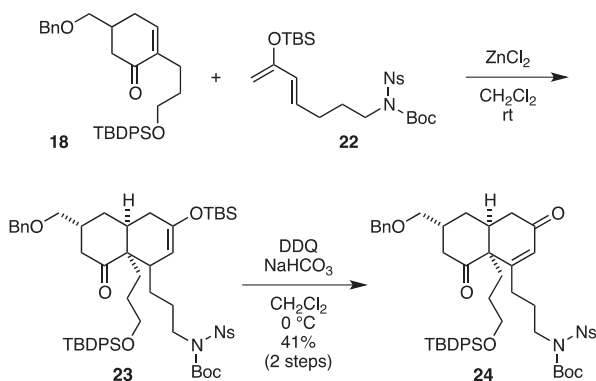


Scheme 2 Preparation of cyclohexenone 18.



Scheme 3 Preparation of diene 22.

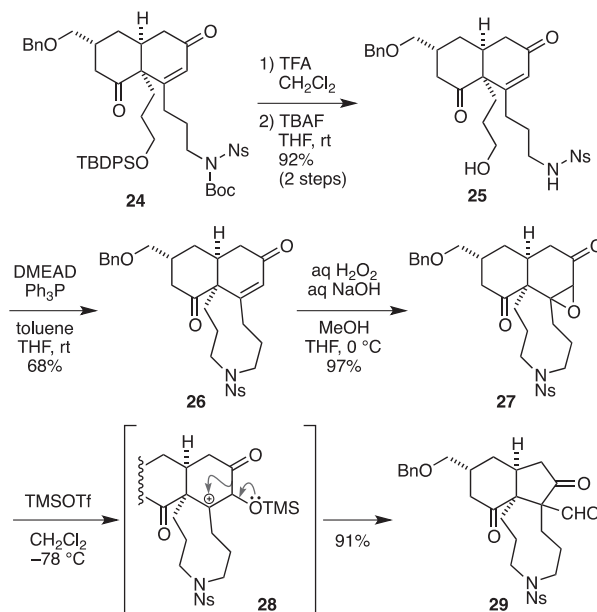
亜鉛を作用させることで室温下進行し, *endo* 体と *exo* 体の混合物が得られた(スキーム 4)。後の 6 員環から 5 員環への環縮小の足がかりとすべく, Diels-Alder 反応付加体のシリルエノラート部位を 2,3-dichloro-5,6-dicyano-*p*-benzoquinone (DDQ) を用いて酸化し, シクロヘキセノン **24** へと導いた。



Scheme 4 Diels-Alder reaction between 18 and 22.

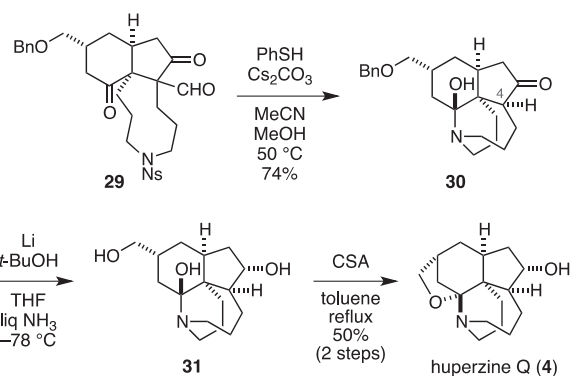
酸性条件による Boc 基の除去, 続くシリルエーテルの開裂を行うことで **25** を得た(スキーム 5)。**25** を di-2-methoxyethyl azodicarboxylate (DMEAD)¹³ を用いた分子内光延反応の条件に付したところ, 9 員環形成が円滑に進行し三環性化合物 **26** を与えた。6 員環から 5 員環への環縮小は, エポキシケトンを経た反応を用いることとした¹⁴。すなわち, エノンに対する求核的なエポキシ化を行いエポキシケトン **27** を得た後, Lewis 酸として trimethylsilyl triflate (TMSOTf) を作用させたところ, カルボニル基 β 位での第三級カチオンの生成に続き, アシル基の 1,2-転位が進行し, 環縮小が起こった α -ホルミルシクロペンタノン **29** が生成物として得られた。

29 の 2-ニトロベンゼンスルホニル (Ns) 基を除去すべく¹⁵, 炭酸セシウム存在下, ベンゼンチオールを作用させたところ, 溶媒にメタノールを共存させ 50 °C に加熱することで, ホルミル基の脱離も同一反応条件で進行



Scheme 5 Ring contraction.

し, ヘミアミナル **30** が得られた(スキーム 6)。このとき, Heathcock らの fawcettimine 合成と同様に C4 位の立体化学は熱力学的支配により制御され¹⁶, 望みの立体化学を有する化合物が選択的に得られた。最後に, ベンジルエーテルの開裂とケトンの立体選択的な還元を Birch 還元により行った後¹⁷, 高山らの huperzine Q の合成に倣い, 酸存在下, トルエン中で加熱することで *N,O*-アセタールの構築を行い⁶, huperzine Q を得た¹⁸。

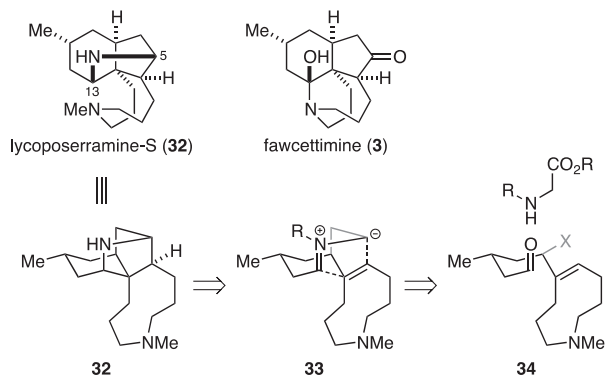


Scheme 6 Synthesis of huperzine Q.

2. Lycoposerramine-S の合成

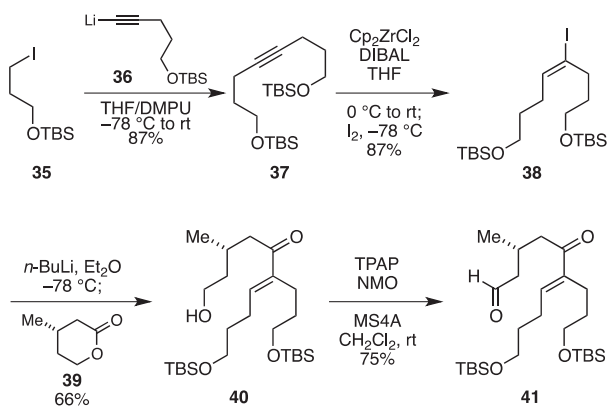
Lycoposerramine-S (**32**) は高山らによって, 房総半島で採取されたトウゲシバ (*Lycopodium serratum*) より見出された化合物である(スキーム 7)¹⁹。*cis*-Hydrindane の 5 位および 13 位が窒素原子で架橋されピロリジン環を形成しており, その構築が本化合物の合成の鍵となる。我々は直接的にこのピロリジン環を構築すべく, ア

ゾメチンイリドの環化付加反応²⁰⁾を用いて lycoposerramine-S の合成を行った^{21,22)}。



Scheme 7 Retrosynthesis of lycoposerramine-S.

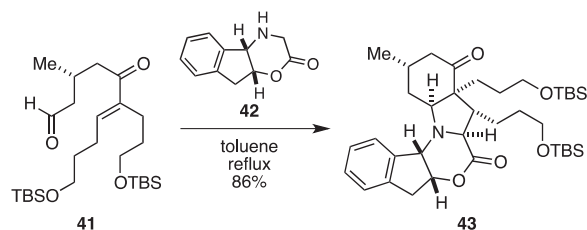
環化付加反応の基質となるケトアルデヒド 41 を次のように合成した(スキーム 8)。ヨウ化物 35 をリチウムアセチリド 36 と反応させることで対称なアルキン 37 を調製し、系中で発生させた Schwartz 試薬を用いてヒドロジルコニウム化を行い²³⁾、ヨウ素化を経てアルケニルヨード 38 を合成した。ヨウ素-リチウム交換の後、ラクトン 39²⁴⁾を作用させ得られるヒドロキシケトン 40 の第一級アルコール部位を酸化することで、アゾメチンイリドの前駆体となるケトアルデヒド 41 を得た。



Scheme 8 Preparation of ketoaldehyde 41.

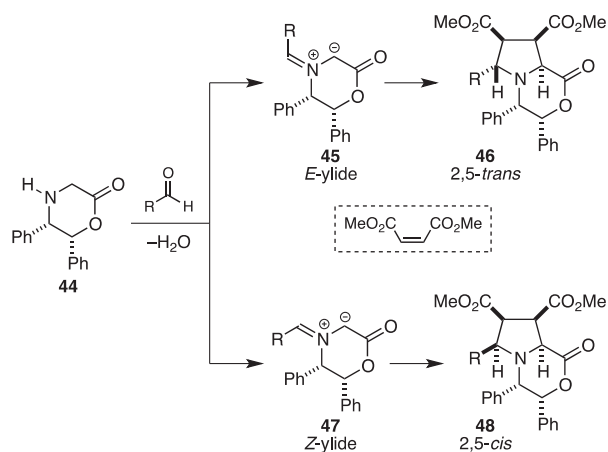
ケトアルデヒド 41 とモルホリノン 42 とを混ぜ、トルエン中で加熱を行ったところ、アゾメチンイリドの生成に続き、分子内環化付加反応が進行し、五環性化合物 43 を得た(スキーム 9)。その際、反応の立体選択性は完全に制御され、図に示す立体化学を有する化合物が単一異性体として得られた。

キラルなモルホリノンを用いたアゾメチンイリドの生成とその環化付加反応は、多数の報告例がある。Williams らはモルホリノン 44 を用いて、様々なアルデヒドとマレイン酸ジメチルとの環化付加反応を行っている(スキーム 10)²⁵⁾。生じたアゾメチンイリドとマレイ

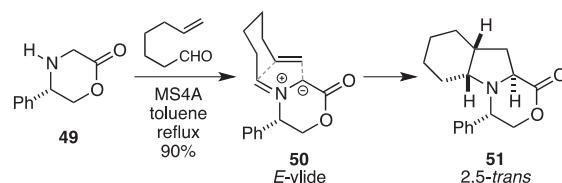


Scheme 9 Cycloaddition of an azomethine ylide.

ン酸ジメチルとの環化付加反応は *endo* 選択的に進行するものの、生じるアゾメチンイリドの幾何選択性が低く、環化付加反応で形成されるピロリジン環の 2 位および 5 位の置換基が *trans* となる 2,5-*trans* 体 46 と、*cis* となる 2,5-*cis* 体 48 の混合物が得られる(*dr*=1:1~1.7:1)。Isobutyraldehyde(*R*=*i*-Pr)のように嵩高いアルデヒドを用いると、*E*-イリドが選択的に生成し、高い立体選択性で 2,5-*trans* 体 46 が得られる。分子内環化付加反応の例としては、Harwood らによりモルホリノン 49 と 6-heptenal の反応が報告されている(スキーム 11)²⁶⁾。この場合も *E*-イリド 50 を経由し、2,5-*trans* 体 51 が単一異性体として得られている。



Scheme 10 Intermolecular cycloaddition of azomethine ylides derived from morpholinone 44.

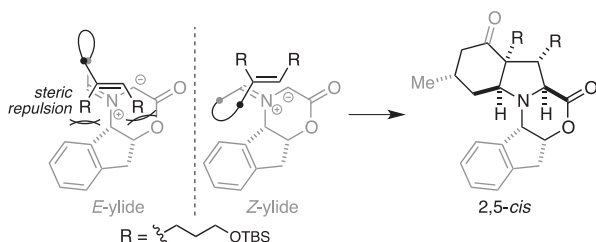


Scheme 11 Intramolecular cycloaddition of an azomethine ylide derived from morpholinone 49.

今回の我々の系においては、生成物 43 のピロリジン環に着目すると、2 位および 5 位の置換基の配置は *cis* であった。このことから判断すると反応は、*Z*-イリドを経由して進行しており、これまでに報告されている選

択性の発現の傾向と異なる。このことは次のようにして理解している。

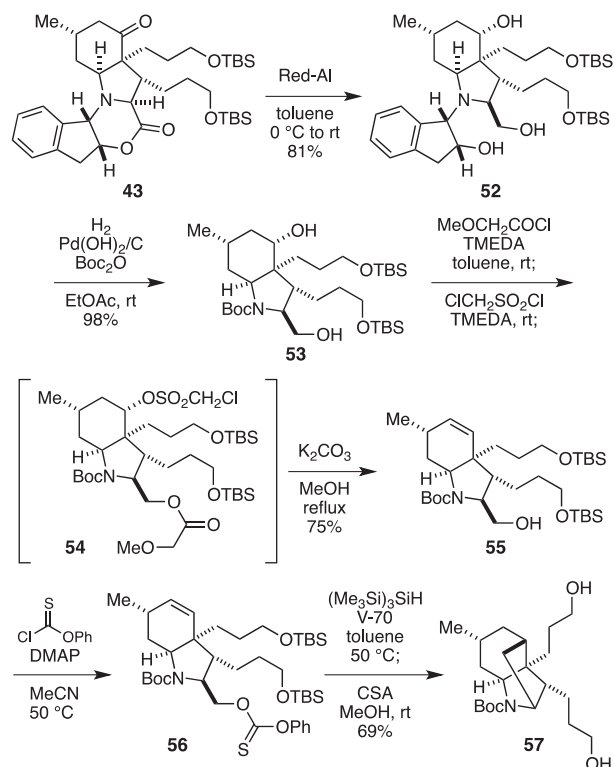
Williams らの報告から、モルホリノンのアルデヒドの脱水縮合で生じるアゾメチンイリドは、*E*、*Z*両方の幾何異性体が生成しうるが、窒素原子 α 位の置換基とアルデヒド由来の置換基との間の立体反発により、*E*-イリドの方がエネルギー的には有利になりうる。Harwood らの例においてもこの傾向に従い、*E*-イリドが生成し、またオレフィン部位のアゾメチンイリドへの近づきやすさから生成物の縮環部位が *cis*-縮環となるように環化付加反応が進行している。我々の系で同様に *E*-イリドを経由して環化付加反応が進行すると、その遷移状態でモルホリノンとオレフィン部位上の2つの側鎖(R)との間で立体反発を生じる(スキーム 12)。一方、*Z*-イリドを経由すると、その立体反発を避けて環化付加を行うことができる。このために、2,5-*cis* 体を生成する選択性でアゾメチンイリドの環化付加反応が進行したものと考えられる²⁷⁾。



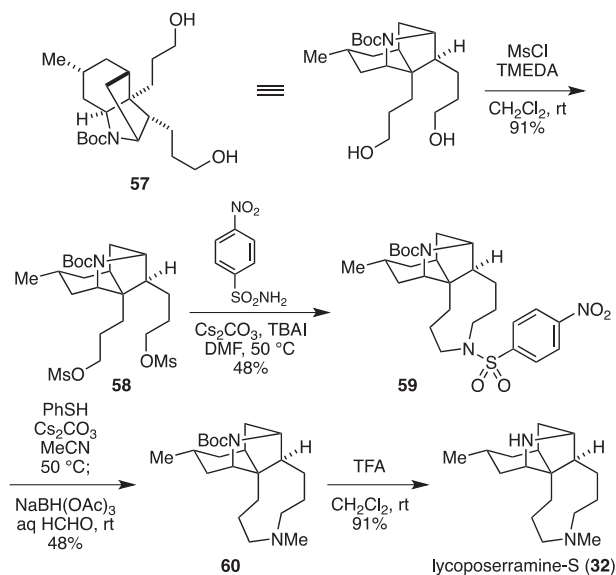
Scheme 12 Possible transition states for the cycloaddition.

得られた 2,5-*cis* 体 43 のラクトン部位およびケトンで Red-Al を用いて還元し²⁸⁾、インダン部位を接触還元により除去しつつ Boc 基にて窒素原子の保護を行った(スキーム 13)。得られたジオール 53 の第一級アルコール部位にメトキシアセチル基を導入し²⁹⁾、続いて第二級アルコール部位にクロロメタンスルホニル基を導入した³⁰⁾。メトキシアセチル基を加メタノール分解により除去すると、スルホン酸エステル部位の脱離反応が進行し、オレフィン 55 を得た。その後、第一級アルコールをチオ炭酸エステルへと変換し、ラジカル反応の条件に付したところ、チオ炭酸エステルから生成する第一級ラジカルがオレフィン部位へと付加し、シクロペンタン環の構築を行うことに成功した。

残る課題は、第二級アミンを含む 9 員環の構築である。当初、ノシルアミドを用いた光延反応による環化を試みたが¹⁵⁾、痕跡量の生成物しか得ることができなかった^{8b)}。そこで、57 の 2 つの水酸基とともにメシル基を導入し³¹⁾、塩基性条件下での 9 員環構築を行った(スキーム 14)。ビスメシラート 58 を炭酸セシウムおよび *trans*-*n*-butylammonium iodide(TBAI) 存在下、*p*-nitroben-



Scheme 13 Formation of the cyclopentane ring.



Scheme 14 Synthesis of lycoposerramine-S.

zenesulfonamide(*p*-NsNH₂)と反応させたところ、48%ながら 9 員環の構築を行うことができた。チオラートをを用いた *p*-Ns 基の除去と還元的メチル化、酸処理による Boc 基の除去を経て、lycoposerramine-S(32)へと導いた。

3. Lycopallhine A の合成

Lycopallhine A(61) は、ミズスギ(*Lycopodium cernuum*)³²⁾より、Zhao らによって単離・構造決定され

た(図 4)³³⁾。Lycoposerramine-S と同様、fawcettimine にさらにもう 1 つの窒素原子が導入されピロリジン環を形成しているが、その環の形成位置は lycoposerramine-S とは異なり、窒素原子は C3 位と C13 位を架橋している。また、2 つの窒素原子は C9 位を介してアミナルを形成している。さらに、C15 位置換基の立体化学が反転し、C6 位と C16 位との間で炭素-炭素結合が形成され、 β -ヒドロキシケトン形成している。我々の合成研究と同時期に Trauner らも合成研究を進め、lycopalhine A の初の全合成は彼らにより 2016 年に報告されている³⁴⁾。その後、まもなく我々も lycopalhine A の合成を報告した³⁵⁾。

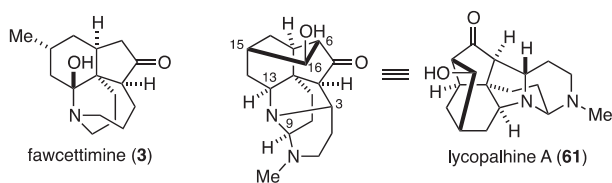
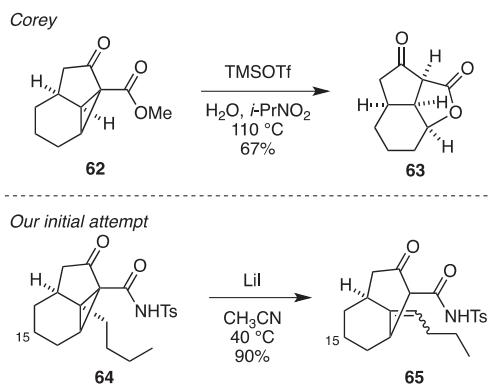


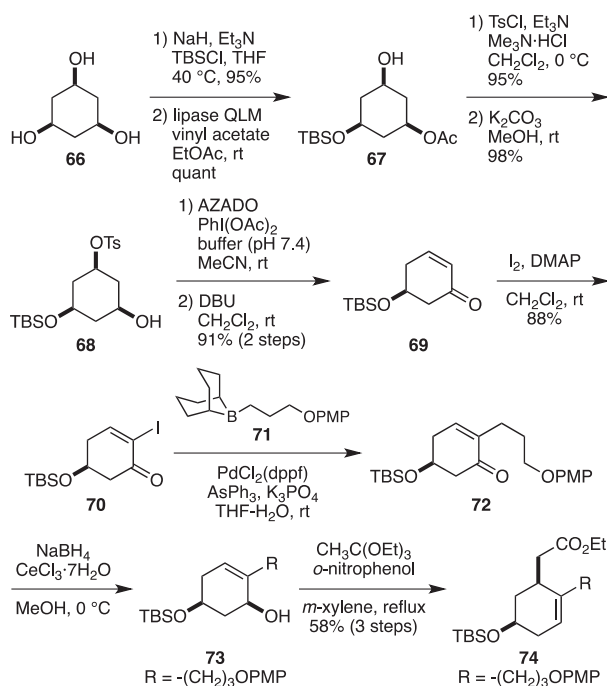
Fig. 4 Structure of fawcettimine and lycopalhine A.

我々の合成は、fawcettimine に特徴的な *cis*-hydrindane 骨格と、骨格に 1 つ付け加えられた窒素原子が形成するピロリジン環を含む三環性骨格の構築に特徴がある。基本的なアイデアとして、Corey らにより報告された反応がある(スキーム 15)³⁶⁾。彼らは、シクロプロパンを含む三環性のケトエステル **62** を Lewis 酸で処理し、シクロプロパン環の開裂とラクトン化を行い、化合物 **63** を得ている。そこで同様の反応を用いて基本骨格を構築すべく、lycopalhine A に必要な側鎖をもつ **64** を合成し反応を試みた。その結果、シクロプロパン環の開裂は進行したものの、より安定な第三級カチオンを生成する側でシクロプロパン環の開裂が進行した **65** が得られるのみであった。そこでシクロプロパンの開裂の方向性を制御すべく、C15 位にカルボニル基を有する化合物を設計し、反応を試みることにした。以下、その基質の合成から述べる。



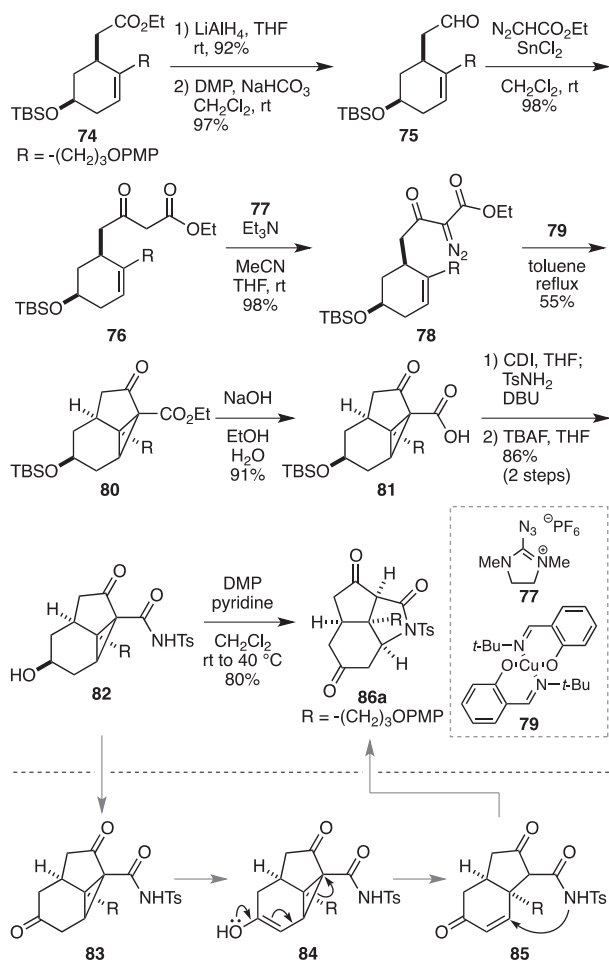
Scheme 15 Attempted construction of the tricyclic skeleton.

Cyclohexane-1,3,5-triol(**66**)の 1 つのヒドロキシ基を TBS 基で保護した後、リパーゼ QLM を用いてエナンチオ選択的にアセチル化を行った(スキーム 16)³⁷⁾。最後に残ったヒドロキシ基に Ts 基を導入後³⁸⁾、アセチル基を除去し、遊離した第二級アルコールの酸化、ケトン β 位に位置するトシラートの脱離を経て、エノン **69** を得た。エノン α 位のヨウ素化に続き鈴木-宮浦クロスカップリングを行い、側鎖を導入した。エノン部位の 1,2-還元により得られるアリルアルコール **73** に対し、Claisen-Johnson 転位を適用することで、立体選択的にエステル **74** を得た。



Scheme 16 Preparation of ester **74**.

エステル部位を 2 段階でアルデヒドへと変換し、Roskamp らの条件に従いジアゾ酢酸エステルを作用させることで β -ケトエステル **76** を得た(スキーム 17)³⁹⁾。ADMP(**77**)を用いてケトエステル部位のジアゾ化を行った後⁴⁰⁾、銅触媒 **79** 存在下⁴¹⁾、トルエン中で加熱したところ、シクロプロパン化反応が進行し、三環性化合物 **80** を得た。エステル部位を加水分解し、得られたカルボン酸と *p*-toluenesulfonamide(TsNH₂)とを縮合した後、TBS 基を除去した。このアルコールをピリジン存在下、Dess-Martin periodinane(DMP)で処理し加温したところ、アルコールの酸化により得られるケトン **83** のカルボニル基 β 位でのシクロプロパン環の開裂に続き、生じるエノン **85** に対するトシラミド窒素原子の付加反応が進行し、ピロリジン環を含む三環性化合物 **86a** を 80% の収率で得た。一連の反応は非常に速く、ケトン **83** およびシクロプロパンが開裂したエノン **85** を

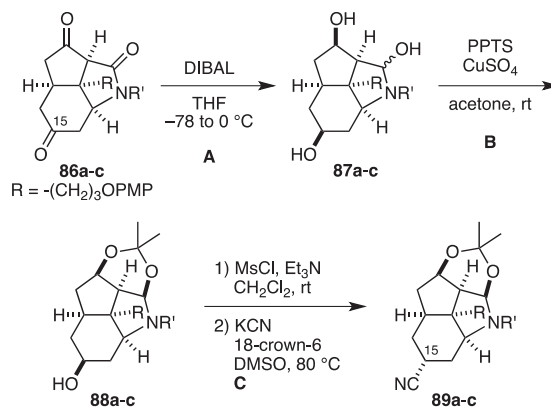


Scheme 17 Construction of the tricyclic system.

中間体として確認することはできなかった。

cis-Hydrindane およびピロリジン環を含む三環性骨格を構築することができたので、さらに必要なユニットの導入を行った。まず、C15 位の 1 炭素ユニットの導入について検討を行った。86a の 3 つのカルボニル基を DIBAL を用いてまとめて還元し、硫酸銅を脱水剤として共存させながらアセトン中、PPTS で処理することで、5 員環上のヒドロキシ基とヘミアミナルのヒドロキシ基をアセトニドとして保護した(スキーム 18)。残ったヒドロキシ基にメシル基を導入し、シアン化カリウムを作用させたところ、6 員環上での S_N2 反応が進行し、シアノ基が導入された化合物 89a を得た。以上のようにして所望の化合物を得ることに成功したが、一連の変換でカルボニル基の還元、およびアセトニドの形成の収率は低いものであった(それぞれ 32% および 50%)。これは中間体であるヘミアミナル 87a の安定性に起因すると考え、Ts 基よりもより強い電子求引性基である Ns 基を用いて同様の反応を行うこととした。その結果、DIBAL を用いたカルボニル基の還元およびアセトニドの形成の収率は、それぞれ 71% および 68% に改善し、目的を達成することができたかのように思えた。し

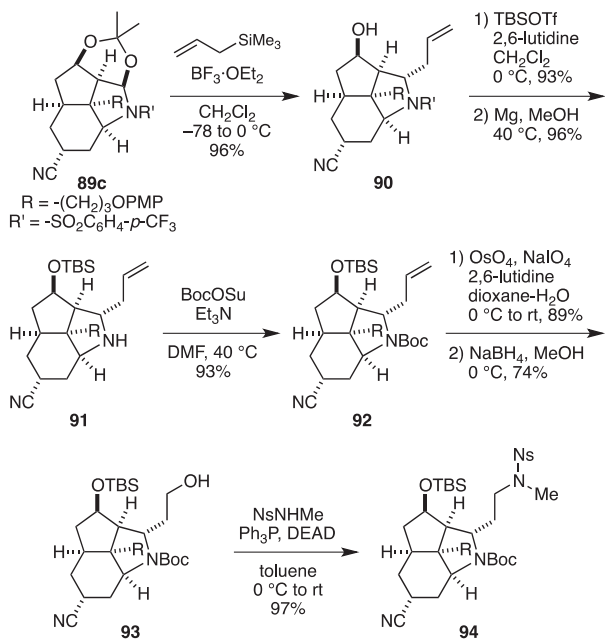
かしながら、メシラートへの変換の後の S_N2 反応において、目的とする化合物 89b を全く得ることができなかった。反応の粗生成物を解析したところ、導入していた Ns 基が損壊している様子が観察された。すなわち、シアン化物イオンが Ns 基の電子不足なベンゼン環に求核付加し、Meisenheimer 錯体を経由して分解が進行しているものと考えられた。そこで、Ts 基と Ns 基の中間の電子求引性基となると予想される *p*-トリフルオロメチルベンゼンスルホニル基を用いて、一連の変換を試みることにした。するとカルボニル基の還元、アセトニドの形成はそれぞれ良好な収率で進行し(それぞれ 88% および 80%)、さらにシアン化カリウムを用いた S_N2 反応も 90% の収率で進行し、目的とする化合物 89c を満足のいく収率にて得ることに成功した。



Scheme 18 Optimization of the protecting group on the nitrogen atom.

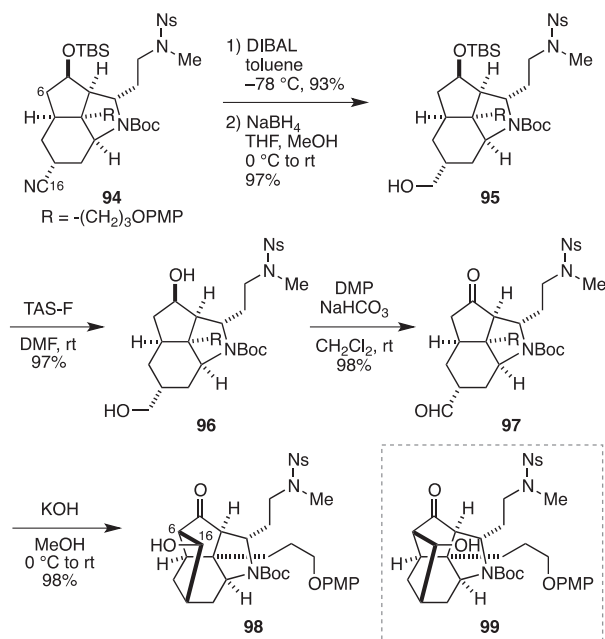
続いてピロリジン環上の側鎖の導入を行った(スキーム 19)。89c を allyltrimethylsilane 共存下、Lewis 酸で処理するとアセトニドの *N,O*-アセタール部位が活性化され、生じたカチオンに対しアリル基の付加が三環性骨格の凸面側から進行し、90 が立体選択的に得られた。遊離した第二級アルコールを TBS 基で保護し、メタノール中、マグネシウムを作用させることで、*p*-トリフルオロメチルベンゼンスルホニル基を還元的に除去した。窒素原子を Boc 基で保護した後⁴²⁾、末端オレフィン部位を酸化的に開裂し、生じたアルデヒドを水素化ホウ素ナトリウムで還元してアルコール 93 を得た。光延反応の条件にて *N*-メチルノシルアミドを導入し、化合物 94 を良好な収率で得た。

必要なユニットの導入が完了したので、残る環構造の構築を進めた。その際に、環構造の構築の順序が重要で



Scheme 19 Introduction of the side chain on the pyrrolidine ring.

あることがわかった。当初、C6位とC16位を結ぶ β -ヒドロキシケトン部位を構築する前にアミナルの形成を試みていたが、幾多の検討にもかかわらずアミナルを形成することはできなかった。そこで、 β -ヒドロキシケトン部位の構築を以下のように行った(スキーム20)。94のニトリル部位を段階的にアルコールへと還元した後、TBS基の除去を行い、さらに遊離したジオールをDess-Martin periodinaneを用いて酸化を行った⁴³⁾。得られたケトアルデヒド97をメタノール中、塩基として水酸化カリウムで処理したところ、分子内アルドール反

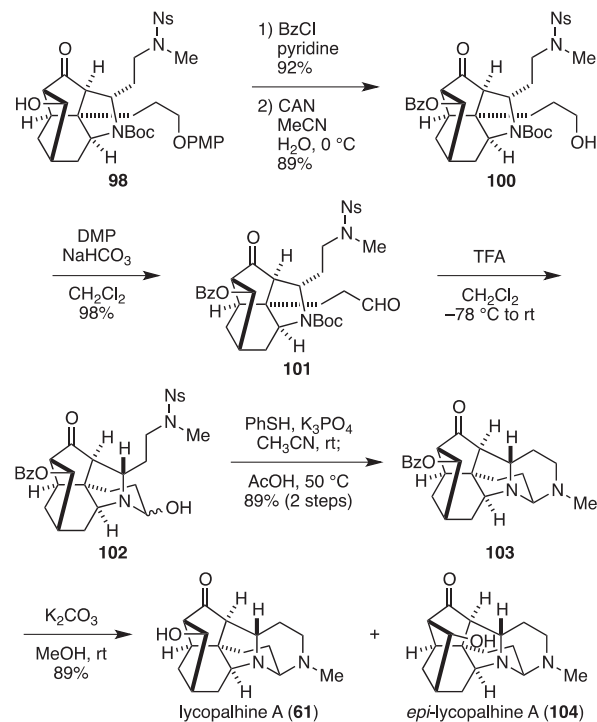


Scheme 20 Formation of the β -hydroxyketone moiety.

応が進行し、目的とする立体化学をもつ化合物98を、単一異性体として得ることができた。なお、この分子内アルドール反応をTHF中、DBUを用いて行くと、2:5のジアステレオマー比で98とそのエピマー99の混合物が得られ、さらに99をメタノール中、水酸化カリウムで処理すると、98への異性化が進行することがわかった。非プロトン性の条件では、分子内水素結合を形成しうる99の方が安定に存在するものと考えられる。

分子内アルドール反応で生成したヒドロキシ基をベンゾイル基で保護した後、側鎖上の

-メトキシフェニル(PMP)基を酸化的に除去した(スキーム21)⁴⁴⁾。アルデヒド101へと酸化し、TFAで処理することでBoc基を除去したところ、遊離した第二級アミンがアルデヒドに付加し、ヘミアミナル102が生成した。チオラートを作用させてNs基を除去した後、系中に酢酸を加え弱酸性とし50℃に加熱するとアミナルの形成が円滑に進行し、103を良好な収率で得ることができた。最後に加メタノール分解によりベンゾイル基を除去することでlycophaline A(61)へと導いた。なお、Traunerらの報告と同様に³⁴⁾、天然物にも含まれる異性体(*epi*-lycophaline A, 104)の生成も確認できた。 β -ヒドロキシケトン部位のNMRの化学シフトや分裂様式は、分子内アルドール反応の副生成物である化合物99と類似しており、*epi*-lycophaline AがC16位における異性体であることを強く示唆している。



Scheme 21 Synthesis of lycophaline A.

おわりに

Fawcettimine 型アルカロイドは基本的な骨格が類似してはいるが、新たな結合、原子がつけ加わることで、多種多様な構造をもつ化合物が生合成されている。それらのなかには、天然物間の変換が可能なものもあり、類縁化合物の網羅的合成も達成されているが^{7a,45)}、余分な構造が基本構造の中核にかかわるところに存在すると、その合成研究において全く異なるアプローチが必要となる。このことは逆に、全く異なるアプローチに挑戦する契機にもなる。天然物の構造の多様性は、研究の多様性そのものである。

謝 辞 本研究は東京大学大学院薬学系研究科 天然物合成化学教室(天合)および名古屋大学大学院創薬科学研究科 天然物化学分野にて行われました。これまで研究室を主宰されてこられました福山透先生の、長きにわたる情熱のこもったご指導に感謝いたします。またそれぞれの合成は、共同研究者であり原著論文にその名前を記しています谷村瞬博士、島田尚明修士、阿部祐三博士、越智祐司博士の日々の成果であり、その並々ならぬ努力に敬意を表し、感謝いたします。研究室の活動は構成員の共同作業であります。研究室のすべてのメンバーに感謝いたします。研究費は文部科学省、日本学術振興会、日本医療研究開発機構(AMED)、薬学研究奨励財団からご支援をいただきました。

(2017 年 5 月 31 日受理)

文 献

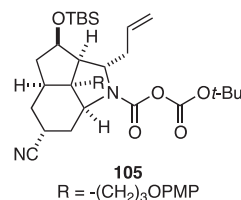
- (a)伊藤元己, 植物の系統と進化, 裳華房, 2012; (b) 邑田仁監修, 米倉浩司著, 高等植物分類表, 北陸館, 2009
- リコボジウムアルカロイドに関する総説: (a) R. H. F. Manske, "The Alkaloids", Vol. 5, ed. by R. H. F. Manske, Academic Press, Inc., New York, 1955, p 295; (b) R. H. F. Manske, "The Alkaloids", Vol. 7, ed. by R. H. F. Manske, Academic Press, Inc., New York, 1960, p 505; (c) D. B. MacLean, "The Alkaloids", Vol. 10, ed. by R. H. F. Manske, Academic Press, Inc., New York, 1968, p 305; (d) D. B. MacLean, "The Alkaloids", Vol. 14, ed. by R. H. F. Manske, Academic Press, Inc., New York, 1973, p 348; (e) H. Harayama, *J. Syn. Org. Chem., Jpn.*, **35**, 253(1977); (f) D. B. MacLean, "The Alkaloids", Vol. 26, ed. by A. Brossi, Academic Press, Inc., Orlando, 1985, p 241; (g) W. A. Ayer, L. S. Trifonov, "The Alkaloids", Vol. 45, eds. by G. A. Cordell, A. Brossi, Academic Press, Inc., San Diego, 1994, p 233; (h) W. A. Ayer, *Nat. Prod. Rep.*, **8**, 45(1991); (i) X. Ma, D. R. Gang, *Nat. Prod. Rep.*, **21**, 752(2004); (j) J. Kobayashi, H. Morita, "The Alkaloids", Vol. 61, ed. by G. A. Cordell, Academic Press, Inc., San Diego, 2005, p 1; (k) H. Morita, Y. Hirasawa, J. Kobayashi, *Heterocycles*, **77**, 679(2009); (l) H. Takayama, *J. Syn. Org. Chem., Jpn.*, **68**, 457(2010); (m) M. Kitajima, H. Takayama, *Top. Curr. Chem.*, **309**, 1(2011); (n) A. Nakayama, M. Kitajima, H. Takayama, *Synlett*, **23**, 2012(2014); (o) P. Siengalewicz, J. Mulzer, U. Rinner, "The Alkaloids", Vol. 72, ed. by H.-J. Knölker, Academic Press, Inc., San Diego, 2013, p 1; (p) X. Wang, H. Li, X. Lei, *Synlett*, **24**, 1032(2013); (q) R. A. Murphy, R. Sarpong, *Chem. Eur. J.*, **20**, 42(2014); (r) H. Takayama, *J. Syn. Org. Chem., Jpn.*, **73**, 1072(2015)
- 本稿で取り上げた以外の我々のリコボジウムアルカロイドの合成については、以下の論文を参照いただきたい。(a) T. Koshiba, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *Org. Lett.*, **11**, 5354(2009); (b) T. Nishimura, A. K. Unni, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 418(2011); (c) T. Nishimura, A. K. Unni, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 3243(2013); (d) H. Kumazaki, R. Nakajima, Y. Bessho, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *Synlett*, **26**, 2131(2015)
- 過去の fawcettimine 型リコボジウムアルカロイドの合成については、文献 1o-q の総説に詳しい。
- C.-H. Tan, X.-Q. Ma, G.-F. Chen, D.-Y. Zhu, *Helv. Chim. Acta*, **85**, 1058(2002)
- A. Nakayama, N. Kogure, M. Kitajima, H. Takayama, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **50**, 8025(2011)
- (a) C. Zeng, J. Zhao, G. Zhao, *Tetrahedron*, **71**, 64(2015); (b) B. Hong, H. Li, J. Wu, J. Zhang, X. Lei, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **54**, 1011(2015)
- (a) J. Boonsompat, A. Padwa, *J. Org. Chem.*, **76**, 2753(2011); (b) G. Pan, R. M. Williams, *J. Org. Chem.*, **77**, 4801(2012); (c) H. Zaimoku, H. Nishide, A. Nishibata, N. Goto, T. Taniguchi, H. Ishibashi, *Org. Lett.*, **15**, 2140(2013); (d) H. Zaimoku, T. Taniguchi, *Chem. Eur. J.*, **20**, 9613(2014); (e) H. Ishida, S. Kimura, N. Kogure, M. Kitajima, H. Takayama, *Tetrahedron*, **71**, 51(2015)
- T. Harayama, M. Takatani, Y. Inubushi, *Tetrahedron Lett.*, **20**, 4307(1979)
- (a) K. Usui, M. Kanbe, A. M. Nakada, *Org. Lett.*, **16**, 4734(2014); (b) B. Berkes, K. Ozsváth, L. Molnár, T. Gáti, T. Holczbauer, G. Kardos, T. Soós, *Chem. Eur. J.*, **22**, 18101(2016)
- S. Kuwahara, K. Mori, *Tetrahedron*, **46**, 8075(1990)
- K. W. Poon, S. E. House, G. B. Dudley, *Synlett*, **2005**, 3142
- (a) T. Sugimura, K. Hagiya, *Chem. Lett.*, **36**, 566(2007); (b) K. Hagiya, N. Muramoto, T. Misaki, T. Sugimura, *Tetrahedron*, **65**, 6109(2009)
- H. O. House, R. L. Wasson, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 1488(1957)
- (a) T. Fukuyama, C. Jow, M. Cheung, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 6373(1995); (b) T. Kan, T. Fukuyama, *J. Syn. Org. Chem., Jpn.*, **59**, 779(2001); (c) T. Kan, T. Fukuyama, *Chem. Commun.*, **2004**, 353
- (a) C. H. Heathcock, K. M. Smith, T. A. Blumenkopf, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 5022(1986); (b) C. H. Heathcock, T. A. Blumenkopf, K. M. Smith, *J. Org. Chem.*, **54**, 1548(1989)
- ケトン 30 を DIBAL を用いて還元したところ、望みとは逆の立体選択性で進行した。
- S. Tanimura, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *Org. Lett.*, **19**, 3684(2017)
- H. Takayama, K. Katakawa, M. Kitajima, K. Yamaguchi, N. Aimi, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 8307(2002)
- I. Coldham, R. Hufton, *Chem. Rev.*, **105**, 2765(2005)
- N. Shimada, Y. Abe, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 11824(2012)
- Elliott らにより lycoposerramine-S の基本骨格の合成に関して報告がなされている。(a) M. C. Elliott, N. N. E. El Sayed, J. S. Paine, *Org. Biomol. Chem.*, **6**, 2611(2008); (b) M. C. Elliott, J. S. Paine, *Org. Biomol. Chem.*, **7**, 3455(2009)
- Z. Huang, E. Negishi, *Org. Lett.*, **8**, 3675(2006)
- L. Poppe, L. Novak, P. Kolonits, A. Bata, C. Szántay, *Tetrahedron*, **44**, 1477(1988)
- (a) R. M. Williams, W. Zhai, D. J. Aldous, S. C. Aldous, *J. Org. Chem.*, **57**, 6527(1992); (b) P. R. Sebahar, R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 5666(2000)
- L. M. Harwood, I. A. Lilley, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 537(1993)
- I. Coldham, K. M. Crapnell, J. D. Moseley, R. Rabot, *J. Chem.*

Soc. Perkin Trans. 1, 2001, 1758

- 28) ケトンがより立体障害の大きい凹面側から還元されていることから、ケトンの還元在先立ちラクトンが還元され、生成する第一級アルコール部位が配向基として働くことで、ケトンの還元が立体選択的に進行したものと考えられる。
- 29) 当初はメトキシアセチル基ではなくアセチル基を用いて第一級アルコール部位の保護を行っていたが、第二級アルコール部位との選択性が完全ではなかったため、ワンポット化の検討において、より嵩高いアシル基としてメトキシアセチル基を用いた。
- 30) メシル基よりも反応性の高いクロロメタンスルホン基を導入することで、より穏和な条件で脱離反応が進行するようになった。T. Shimizu, S. Hiranuma, T. Nakata, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 6145 (1996)
- 31) (a) Y. Yoshida, K. Shimonishi, Y. Sakakura, S. Okada, N. Aso, Y. Tanabe, *Synthesis*, **1999**, 1633; (b) Y. Tanabe, T. Misaki, A. Iida, Y. Nishii, *J. Syn. Org. Chem., Jpn.*, **62**, 1249 (2004)
- 32) ヒカゲノカズラ科の中にヒカゲノカズラ属 (*Lycopodium*) と独立してミズスギ属 (*Palhinhaea*) を認める立場もあり、その場合 *Palhinhaea cernua* となる。
- 33) L.-B. Dong, J. Yang, J. He, H.-R. Luo, X.-D. Wu, X. Deng, L.-Y. Peng, X. Cheng, Q.-S. Zhao, *Chem. Commun.*, **48**, 9038 (2012)
- 34) B. M. Williams, D. Trauner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **55**, 2191 (2016)
- 35) (a) Y. Ochi, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *Org. Lett.*, **18**, 1494 (2016); (b) Y. Ochi, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *Synthesis*, **49**, 96 (2017)
- 36) T. R. Newhouse, P. S. J. Kaib, A. W. Gross, E. J. Corey, *Org. Lett.*, **15**, 1591 (2013)
- 37) B. Wirz, H. Iding, H. Hilpert, *Tetrahedron: Asymmetry*, **11**, 4171 (2000)
- 38) TsCl および pyridine を用いる方法では、反応終結に長時間を要した。Y. Yoshida, Y. Sakakura, N. Aso, S. Okada, Y. Tanabe, *Tetrahedron*, **55**, 2183 (1999)
- 39) C. R. Holmquist, E. J. Roskamp, *J. Org. Chem.*, **54**, 3258 (1989)
- 40) (a) M. Kitamura, N. Tashiro, T. Okauchi, *Synlett*, **2009**, 2943; (b) M. Kitamura, N. Tashiro, S. Miyagawa, T. Okauchi, *Synthesis*, **2011**, 1037; (c) M. Kitamura, *J. Syn. Org. Chem.*,

Jpn., **72**, 14 (2014)

- 41) E. J. Corey, A. G. Myers, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 3559 (1984)
- 42) Boc_2O を用いて Boc 化を行うと、酸無水物 **105** が生成物として得られた。cf. Y. Basel, A. Hassner, *J. Org. Chem.*, **65**, 6368 (2000)



- 43) DIBAL 還元により得られるアルデヒドから直接的に TBS 基の除去も試みたが、アルデヒド部位の不安定性のために安定した収率で目的とする化合物を得ることは困難であった。
- 44) T. Fukuyama, A. A. Laird, L. M. Hotchkiss, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 6291 (1985)
- 45) H. Li, X. Wang, B. Hong, X. Lei, *J. Org. Chem.*, **78**, 800 (2013)

PROFILE



横島 聡 名古屋大学大学院創薬科学研究科・教授 博士 (薬学)
〔経歴〕 2002 年東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了, 2002 年三菱ウェルファーマ (現田辺三菱製薬) 株式会社研究員, 2004 年東京大学大学院薬学系研究科助手, 2007 年同助教, 2008 年同講師, 2011 年同准教授, 2012 年名古屋大学大学院創薬科学研究科准教授, 2017 年より現職。〔専門〕有機合成化学, 天然物化学。〔連絡先〕 e-mail: yokosima@ps.nagoya-u.ac.jp