

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 6月 5日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010 ~ 2012

課題番号：22590002

研究課題名（和文）

生物活性天然物リコナジンAの全合成と類縁体合成

研究課題名（英文）

Synthetic Studies on Lyconadin A and related compounds

研究代表者

横島 聡 (YOKOSHIMA SATOSHI)

名古屋大学・創薬科学研究科・准教授

研究者番号：10376593

研究成果の概要（和文）：五環性骨格を有するリコポジウムアルカロイドであるリコナジン A の全合成経路を確立した。高度に縮環した四環性骨格をアザプリンス反応と電子環状反応に続く炭素-窒素結合の形成を鍵反応として構築し、その四環性骨格上のブロモアルケン部位を、アルケニルアジド化合物を経由してエノンへと変換した。そのエノンに対して独自に開発したピリドン合成を適用することにより、リコナジン A を得た。上記のエノンよりジヒドロピリドン環を構築することで、リコナジン B の合成を行なった。また鍵となる炭素-窒素結合の形成を行わずに電子環状反応を行なう条件を確立し、リコナジン C の合成を行なった。

研究成果の概要（英文）：The total synthesis of the *Lycopodium* alkaloid lyconadin A was accomplished and it was applied to the total syntheses of the related congeners, lyconadins B and C. Lyconadin A has attracted attention as a challenging target for total synthesis due to the unprecedented pentacyclic skeleton. Our synthesis of lyconadin A features a facile construction of the highly fused tetracyclic skeleton through a combination of an aza-Prins reaction and an electrocyclic ring opening, followed by formation of a C-N bond. Transformation of the bromoalkene moiety of the tetracycle to a key enone intermediate was extensively investigated, and three methods via sulfide, oxime, or azide intermediates were established. A pyridone ring was constructed from the key enone intermediate to complete the synthesis of lyconadin A. A dihydropyridone ring could also be formed from the same enone intermediate, leading to a synthesis of lyconadin B. Establishment of the conditions for an electrocyclic ring opening without formation of the C-N bond resulted in completion of the total synthesis of lyconadin C.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| 2010年度 | 1,000,000 | 300,000 | 1,300,000 |
| 2011年度 | 1,100,000 | 330,000 | 1,430,000 |
| 2012年度 | 1,300,000 | 390,000 | 1,690,000 |
| 総計 | 3,400,000 | 1,020,000 | 4,420,000 |

研究分野：有機合成化学、天然物合成化学

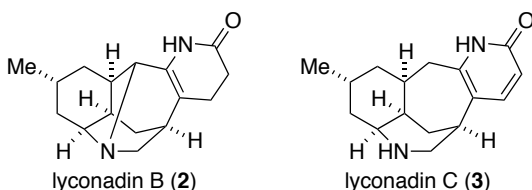
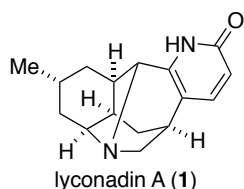
科研費の分科・細目：化学系薬学

キーワード：全合成、アルカロイド、縮環構造、複素環、電子環状反応

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

1. 研究開始当初の背景

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。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。また、一般的なリ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。

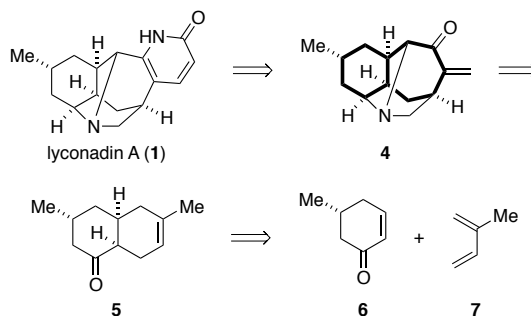


2. 研究の目的

今回我々は、類縁体合成に基づく生物活性の詳細な解明を指向し、リコナジン A および関連する化合物の合成経路を確立することを目的に、研究を行った。

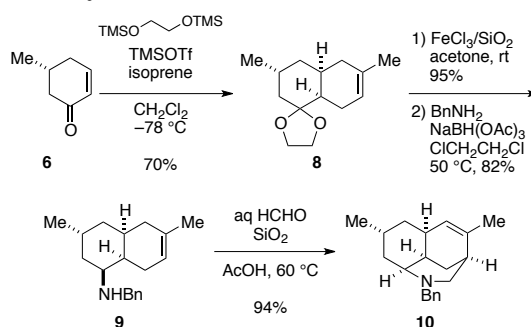
3. 研究の方法

逆合成解析を示す。リコナジン A のピリドン環は、独自に開発したピリドン合成法を適用することとし、エノン **4** を前駆体として設定した。**4** の二環性炭素骨格（太線で表示）のシス縮環部位に着目し、Diels-Alder 反応により容易に得られるシスデカリン **5** から合成することを考えた。**5** のケトン部位および二重結合部位を用いて、環拡大反応および炭素-窒素結合形成を行なうことで、**4** が得られると考えた。

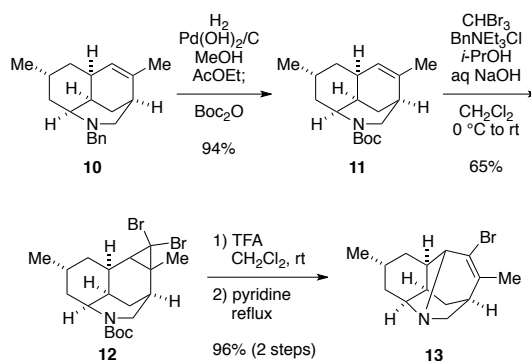


4. 研究成果

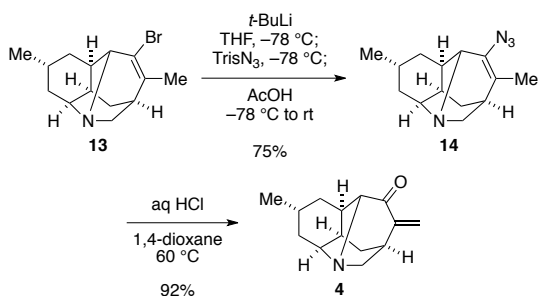
文献既知の 5-メチル-2-シクロヘキセノン (**6**) を出発原料とし、イソプレン (**7**) との Diels-Alder 反応を Overman らによって報告されている条件で行い *cis*-二環性化合物 **8** を単一の異性体として得た。ベンジルアミンを用いた還元的アミノ化は立体選択的に進行して **9** を得ることができ、さらに酸共存下ホルマリン中で加熱することで分子内 *aza*-Prins 反応が進行することを見出し、良好な収率で三環性化合物 **10** を得ることに成功した。



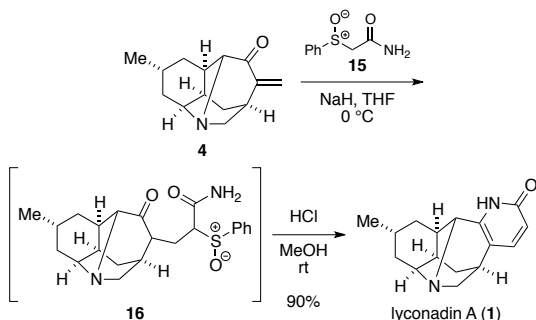
10 のベンジル基を Boc 基へと変換し、オレフィン部位に対しジブロモシクロプロパン化を行ったところ 65% の収率で **12** を得ることができた。Boc 基の除去の後、ピリジン中加熱還流下の条件に付すことでジブロモシクロプロパン環の開裂による環拡大と引き続く C-N 結合の形成反応が速やかに進行し、望みの四環性化合物 **13** を収率よく得ることに成功した。



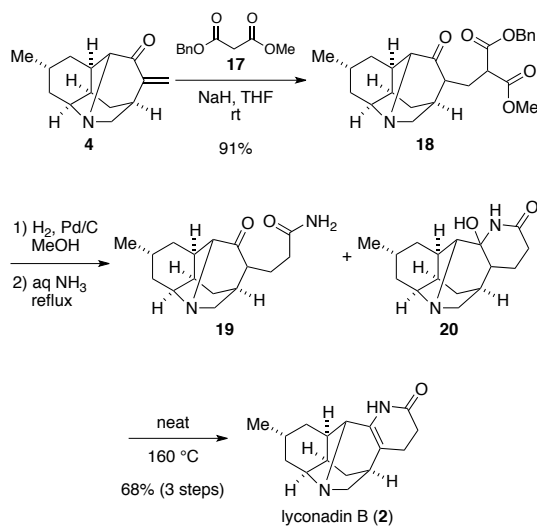
次にピリドン環の構築に向け、四環性化合物のアルケニルブロミド部位の官能基変換を試みた。検討の結果、*tert*-BuLi を用いたハロゲン-リチウム交換の後、ワンポットでトリシルアジドを作用させることでアジド **14** へと変換できることが分かった。得られたアジド **14** を塩酸で処理することで前駆体に設定した α, β -不飽和ケトン **4** へと変換できることを見出した。



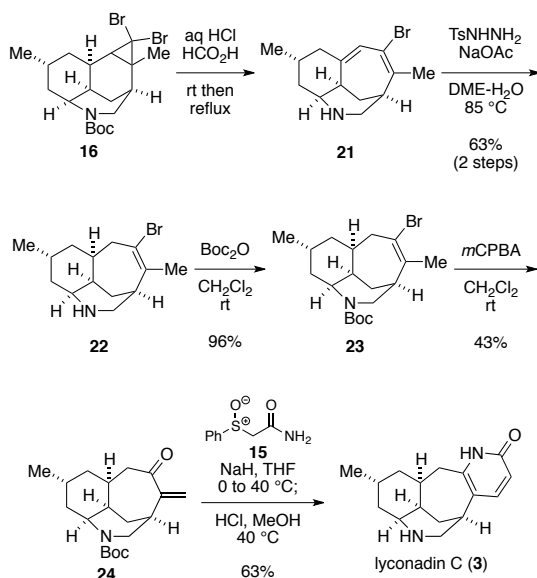
最後に当研究室で見いだしたピリドン構築法を改良することで天然物へと導いた。すなわち、2-(フェニルスルフィニル)アセタミド (**15**) の1,4-付加を行った後、ワンポットで塩化水素メタノール溶液処理することで環化と続くスルホキシドの脱離が一挙に進行して Lyconadin A (**1**) が得られ、本天然物の全合成をエノン **6** から 11 工程、総収率 22% で達成した。



確立した合成経路を応用して類縁体の Lyconadin B (**2**) と Lyconadin C (**3**) の合成に着手した。Lyconadin B (**2**) については合成した α, β -不飽和ケトン **4** から容易に導けると考え検討を行った。すなわち、塩基性条件下マロン酸エステルを **4** に作用させたところ、飽和エステル **18** 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 (**2**) を得ることに成功した。



続いて Lyconadin C (**3**) の合成を行った。**16** 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 **21** 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 **22** とし、第二級アミンを Boc 基で保護して **23** を得た。*m*CPBA 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、 α, β -不飽和ケトン **24** を得ることができた。最後に 2-(フェニルスルフィニル)アセタミド (**15**) を用いるピリドン合成法を適用することにより Lyconadin C (**3**) の全合成を達成した。



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計3件)

① Takuya Nishimura, Aditya K. Unni, Satoshi Yokoshima, Tohru Fukuyama, "Concise Total Synthesis of (+)-Lyconadin A," J. Am. Chem. Soc., 133, 418-419 (2011) 査読有

② Takuya Nishimura, Aditya K. Unni, Satoshi Yokoshima, Tohru Fukuyama, "Total Syntheses of Lyconadins A-C," J. Am. Chem. Soc., 135, 3243-3247 (2013) 査読有

③ Masaya Fujii, Takuya Nishimura, Takahiro Koshihara, Satoshi Yokoshima, Tohru Fukuyama, "2-pyridone Synthesis Using 2-(Phenylsulfinyl)acetamide," Org. Lett., 15, 232-234 (2013) 査読有

[学会発表] (計3件)

① (+)-リコナジン A の全合成：西村拓也、Aditya K. Unni、横島聡、福山透、第36回反応と合成の進歩シンポジウム、2010年11月1日、名古屋 (発表者 西村拓也が優秀発表賞を受賞)

② スルホキシドの syn 脱離を利用した新規ピ

リドン合成法の開発：藤井正哉、西村拓也、横島聡、福山透、第63回有機合成化学協会関東支部シンポジウム (理科大シンポジウム)、2012年5月19日、静岡

③ スルホキシドの syn 脱離を利用した新規ピリドン合成法の開発：横島聡、藤井正哉、西村拓也、小柴隆宏、福山透、第58回日本薬学会東海支部大会、2012年7月7日、静岡

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

[その他]

ホームページ

http://www.ps.nagoya-u.ac.jp/lab_pages/natural_products/index.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

横島 聡 (YOKOSHIMA SATOSHI)

研究者番号：10376593

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし