

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

氏 名 黄 文 宇

論 文 題 目

Synthetic Study on Lycojapodine A

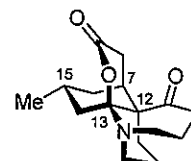
(リコジャポジンAの合成研究)

### 論文審査担当者

主 査	名古屋大学准教授	中 崎 敦 夫
委 員	名古屋大学教授	西 川 俊 夫
委 員	名古屋大学教授	青 井 啓 悟
委 員	名古屋大学助教	安 立 昌 篤

植物より見出されるリコポジウムアルカロイドには重要な生物活性を持つ低分子有機化合物が数多く含まれており、それらの効率的な合成法の開発は有機合成化学上の重要な課題の一つである。黄文字は博士論文研究において、カスケード型ワッカー/アリル化反応を新たに開発し、それを利用した生物活性リコポジウムアルカロイドであるリコジャポジン A (1) の合成を目指し、鍵中間体であるアザスピロサイクルの合成を検討した。

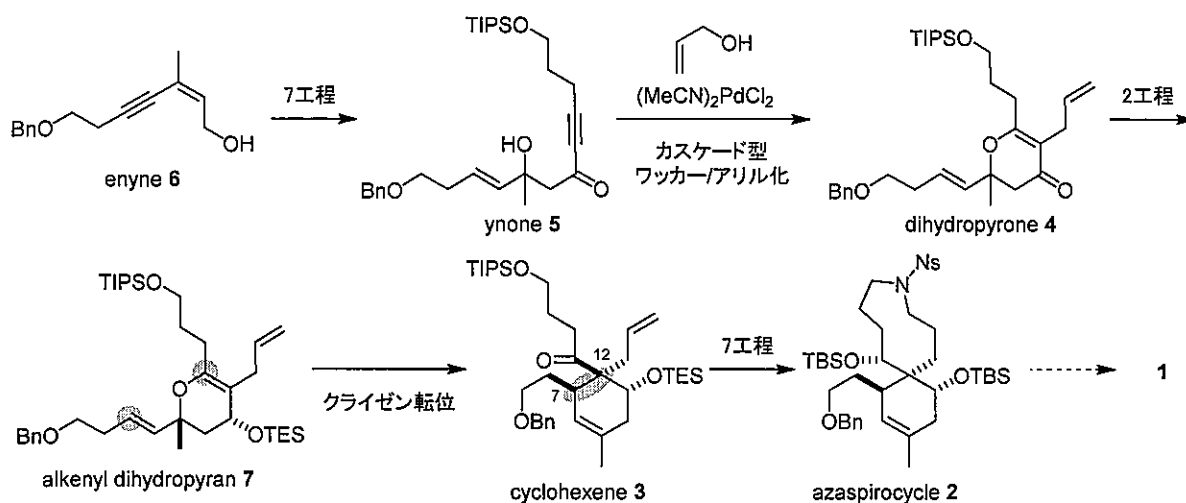
1 は、ヒカゲノカズラ科の植物 *Lycopodium japonicum* より単離されたリコポジウムアルカロイドであり、アセチルコリンエステラーゼ阻害活性と抗 HIV 活性を有する (右図)。1 は、6/6/6/7 員環の縮環形式 Lycopajodine A (1) にカルビノールラクトンが組み込まれているという、これまでに前例のない構造的特徴を有しており、合成化学的にも興味深い化合物である。本研究では、類縁のリコポジウムアルカロイドも視野に入れた合成ルートを採用し、それらの中でも有用な生物活性を持つ 1 の合成法の開発を目的とした。



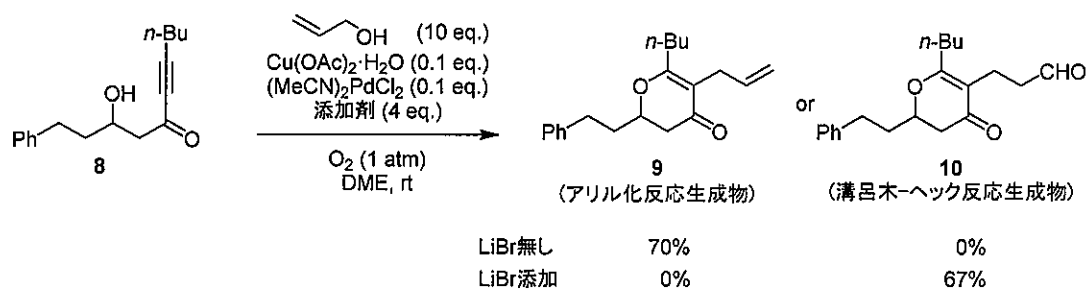
Lycopajodine A (1)

はじめにカスケード型ワッカー/アリル化反応による基本骨格の構築を目指した。市販の第一級アルコールより容易に調製可能なエンイン 6 から 7 工程で得たイノン 5 に対し、本研究で新たに見出したカスケード型ワッカー/アリル化反応を試みた。その結果、イノン 5 に対し、触媒量の  $(\text{MeCN})_2\text{PdCl}_2$  とアリルアルコールを作用させたところ、望みのジヒドロピロン 4 を高い収率で得ることができた。4 から合成した転位基質であるアルケニルジヒドロピラン 7 のクライゼン転位は期待通り進行し、7 位と 12 位の立体化学を備えたシクロヘキセン 3 を単一のジアステレオマーとして与えた。引き続き 7 工程の変換を経て、鍵中間体となるアザスピロサイクル 2 の合成を達成した。

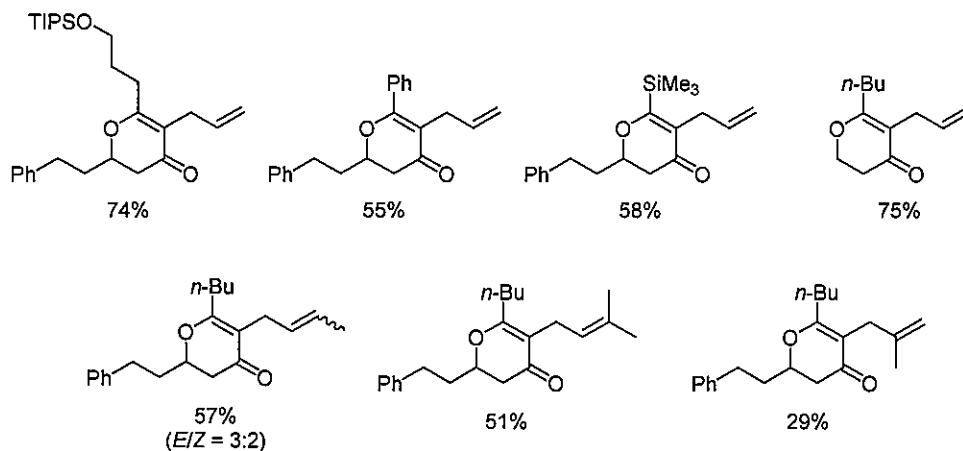
本研究では、カスケード型ワッカー/アリル化反応とクライゼン転位を鍵反応として、1 の全合成に必要な官能基と基本骨格を有するアザスピロサイクル 2 の合成に成功した。本化合物は 1 だけでなく、他のリコポジウムアルカロイド類縁体の合成にも有用な鍵中間体である。



続いて、黄は前述のカスケード型ワッカー/アリル化反応の反応機構や基質一般性の解明を目指した。すなわち、より構造の単純な基質 **8** を使って本反応の反応条件を精査した結果、(1) 本反応の進行には Pd(II)錯体が必須であること、(2) アリルアルコールから導入されるアリル基は挿入/ $\beta$ -OH 脱離を経て進行すること、(3) LiBr を添加すると通常の溝呂木-ヘック反応が進行して対応するアルデヒド **10** を与えることなどを新たに見出した。



また、本カスケード型ワッカー/アリル化反応はさまざまな基質やアリルアルコールに適用可能なことを明らかにした。この新規反応は、室温下、触媒量の Pd 錯体を作作用させるという温和な条件下において、官能基化された各種ジヒドロピロン誘導体が簡便に合成できることから、今後さまざまな化合物の合成での利用が期待される。



以上のように黄は、カスケード型ワッカー/アリル化反応を新たに開発し、それを利用としたリコジャポジン A の鍵中間体の合成に成功した。これらの研究は、生物有機化学および関連分野の進展に重要な寄与をしたと考えられる。本学位審査委員会は、黄 文字の本論文が博士(農学)の学位論文として十分価値のあるものであると認め、論文審査に合格と判定した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 第	号	氏名	黄 文字
試験担当者	主査 中崎敦夫、西川俊夫、青井啓悟、安立昌篤			
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>平成29年3月15日の学位審査委員会において、主論文の内容を中心として、これに関連する科目の学識および研究能力について諮問し審査した結果、合格と判定した。</p>				