

論文題目

Synthetic Study on Lycojapodine A (リコジャポジン A の合成研究)

博士論文要約

1. 背景と目的

リコジャポジン A (**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 (Figure 1)。**1** は、6/6/6/7 員環の縮環形式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。

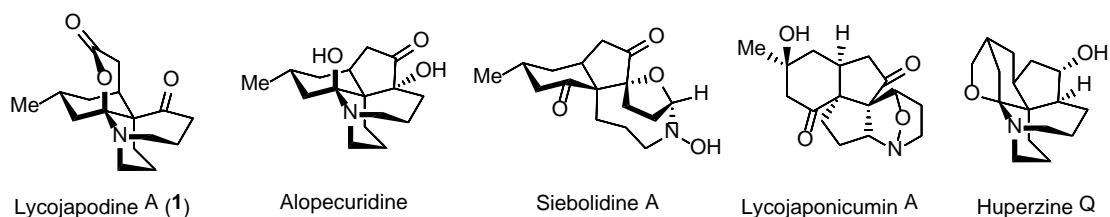
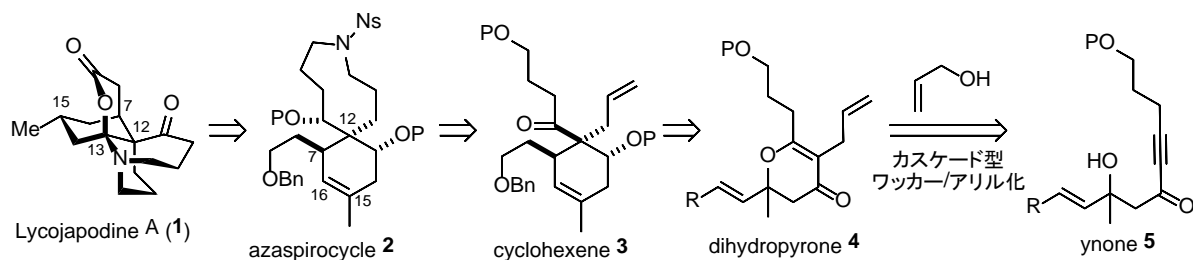


Figure 1. リコポジウムアルカロイドの化学構造

2. 合成計画

Scheme 1 に合成計画を示す。**1** が有する 13 位 *N,O*-アセタールと 15 位の立体化学は合成の終盤で構築することとし、その前駆体として、7 位と 12 位の立体化学を整えたアザスピロサイクル **2** を設定した。この中間体は、15-16 位間に存在する二重結合を活用することによって、シクロヘキサン環周辺に水酸基を有する Huperzine Q などの類縁体の合成にも有用と期待される。また、**2** の 7 位と 12 位の立体化学は後述のクライゼン転位によって一挙に



### Scheme 1. 合成計画 (R = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OBn)

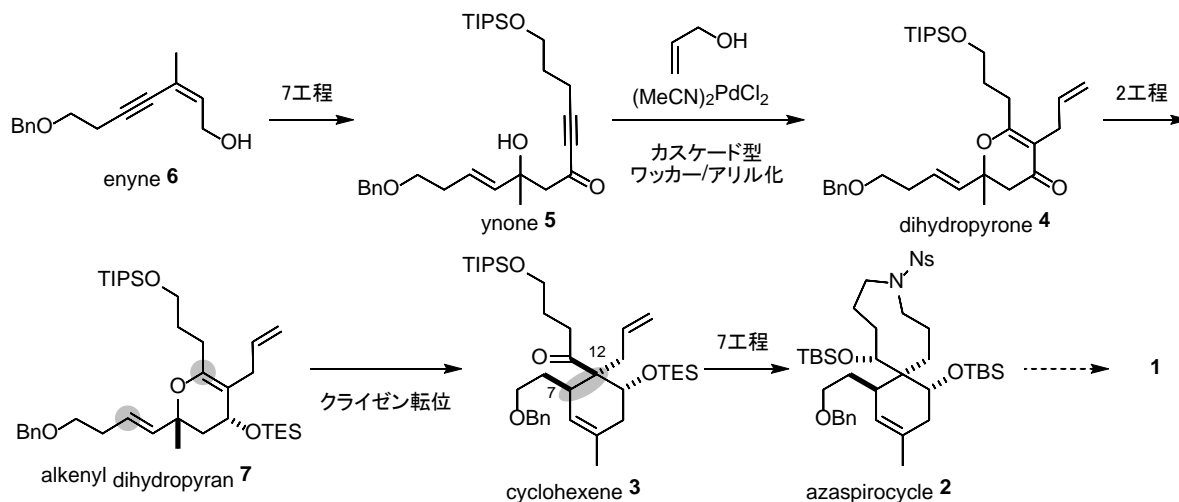
構築することとし、その転位基質の前駆体となるジヒドロピロン **4** は、新たに開発したカスケード型ワッカー/アリル化反応を利用することで、イノン **5** とアリルアルコールから導けると考えた。

## 3. 実験結果

### 3-1. リコジャポジン A (**1**) の合成研究

上記の計画に従って、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試みた (Scheme 2)。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 (MeCN)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> 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。その後、**1** までの変換を検討したが、現時点までにその合成に成功していない。

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。



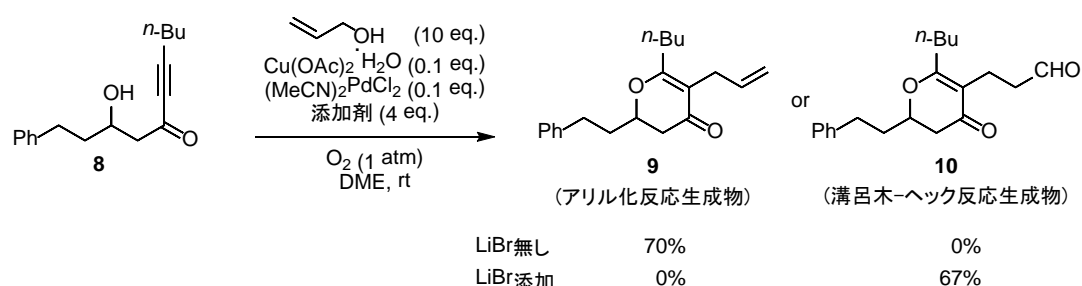
### Scheme 2. リコジャポジン A (**1**) の合成研究

#### 3-2. パラジウム触媒によるカスケード型ワッカー/アリル化反応

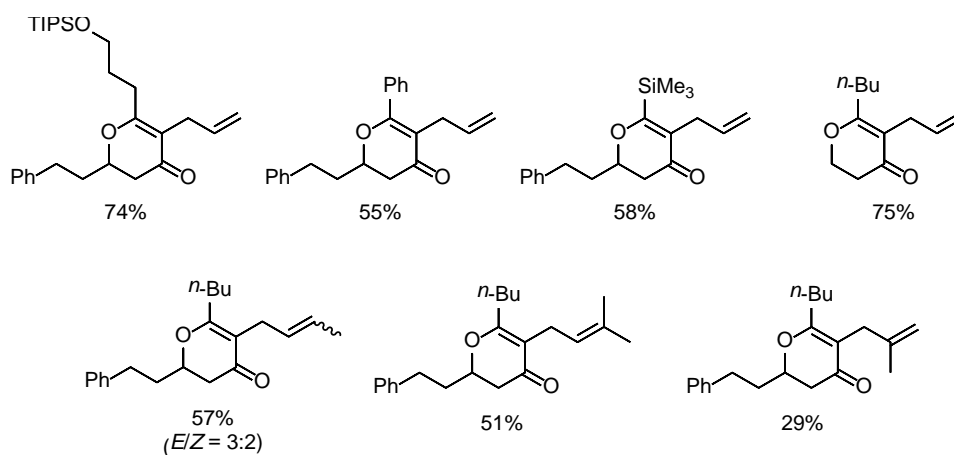
前述の **1** の合成研究の途上で新たに見出したカスケード反応の反応機構や基質一般性の

解明を目指した。すなわち、より構造の単純な基質 **8** を用いてカスケード型ワッカー/アリル化反応の反応条件を精査した (Scheme 3)。その結果、(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、この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 (Figure 2)。

本研究で新たに開発したカスケード型ワッカー/アリル化反応は、室温下、触媒量の Pd 錯体を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を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。



**Scheme 3.** カスケード型ワッカー/アリル化反応



**Figure 2.** 本カスケード反応で合成できるジヒドロピロンの構造と収率