

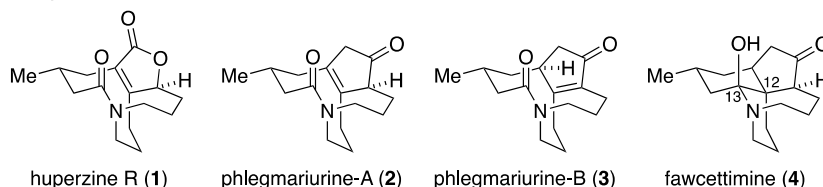
主論文の要約

論文題目：特異な 1-アザビシクロ骨格を有するリコポジウムアルカロイドの合成研究

氏名：野村俊宗

ヒカゲノカズラ科の植物より単離されたアルカロイドは、一般にリコポジウムアルカロイドと称され、それらは、構造上の特徴から4つのタイプに分類されている。

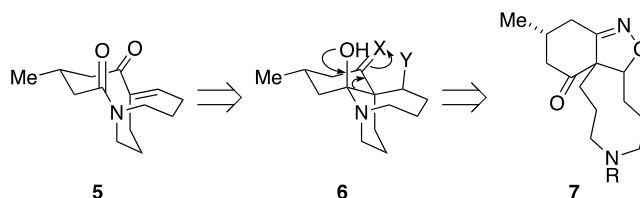
Figure 1. Fawcettimine-type *Lycopodium* Alkaloids



Huperzine R (1)^{1,2}は、構造の類似性から fawcettimine 型に分類されるものの、fawcettimine の 12 位と 13 位の炭素-炭素結合が切断されることで特異な中員環ラクタムを主骨格に有している (Figure 1)。また、同様の中員環ラクタムを有する天然物として phlegmariurine-A (2)³, B (3)⁴ が知られている。今回筆者は、中員環ラクタムの独自の構築方法を開発し、共通中間体から huperzine R (1) と phlegmariurine-B (3) の全合成を達成した。以下その概略を記す。

筆者は、1 や 2 に共通の中員環ラクタムに着目し、それを有する 5 を共通の中間体として類縁化合物の系統的合成が出来るのではないかと考えた。中員環ラクタムの構築は、炭素-炭素結合の開裂による環拡大反応を利用する方法を考えた (Scheme 1)。

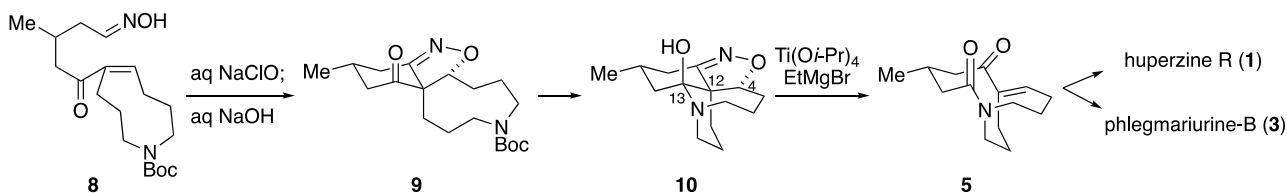
Scheme 1. Synthetic Strategy



すなわち、ヘミアミナル 6 を合成中間体として用いることで、矢印で示すような retro-aldol 型の反応を行い、中員環ラクタムを構築するという計画である。さらにヘミアミナル 6 に含まれる X と Y の部位は、ニトリルオキシドの 1,3-双極付加環化反応により一挙に導入することを計画し、イソキサゾリン 7 をその前駆体とした。

以下実際の合成経路について説明する (Scheme 2)。4-ペンチン-1-オールを出発原料に数工程の変換を経てオキシム 8 を合成した。8 を用いての分子内 1,3-双極付加環化反応は、塩基性条件下次亜塩素酸ナトリウムを酸化剤として用いてニトリルオキシドを発生させることで、イソキサゾリン 9 を与えた。次に、酸性条件下 Boc 基の除去を行い、ヘミアミナル 10 を得た。続く三価のチタンを用いる還元反応では、N-O 結合の還元的開裂の後、retro-aldol 型で 12-13 位炭素-炭素結合の開裂が進行し、その後 4 位の酸素官能基が脱離することで中員環ラクタムの構築を達成できた。得られた中員環ラクタム 5 より、数工程の変換を経て huperzine R (1) と phlegmariurine-B (3) の合成に成功した。さらに筆者は、5 より非天然類縁体の合成も行った。

Scheme 2. Synthetic Route



【参考文献】

(1) Tan, C.-H.; Chen, G.-F.; Ma, X.-Q.; Jiang, S.-H.; Zhu, D.-Y. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1021. (2) Kumazaki, H.; Nakajima, R.; Bessho, Y.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Synlett* **2015**, *26*, 2131. (3) Tong, S.-H.; Xiang, G.-Q. *Acta Bot. Sin.* **2003**, *45*, 118. (4) Takayama, H.; Katakawa, K.; Kitajima, M.; Ymaguchi, K.; Aimi, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8307.