

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 越智 祐司

Lycopalhine A (1)は2012年に趙らによってヒカゲノカズラ科のミズスギ(*Palhinhaea cernua*, *Lycopodium cernuum*)より単離、構造決定されたリコポジウムアルカロイドである。構造上の特徴としては、6位炭素と16位炭素で結合し分子内で β -ヒドロキシケトン及びシクロペンタン環を形成し、更に、13位炭素に新たに導入された窒素原子がピロリジン環並びにもう一方の窒素原子と一般的に不安定と考えられているアミナールを形成していることが挙げられる。また、構成する縮環構造は天然物ではほとんど見られないジアザトリシクロウンデカン骨格並びにトリシクロデカン骨格を含んでいる。このように、高度に縮環した特徴的な構造を有していることからlycopalhine A (1)は有機合成化学的に非常に興味深い化合物であると言える。

以上の背景のもと、越智はlycopalhine A (1)の有する特異な縮環構造とその合成方法に興味を抱き、本天然物の骨格構築における独創的な合成経路の確立を目指し全合成研究に着手した。その中で、逆Michael反応と続く分子内Michael付加反応を行うことで天然物の主骨格であるピロリジン環を含む3環性化合物を合成し、更にその分子構造を活用した立体選択的な反応により本天然物の全合成を達成した。

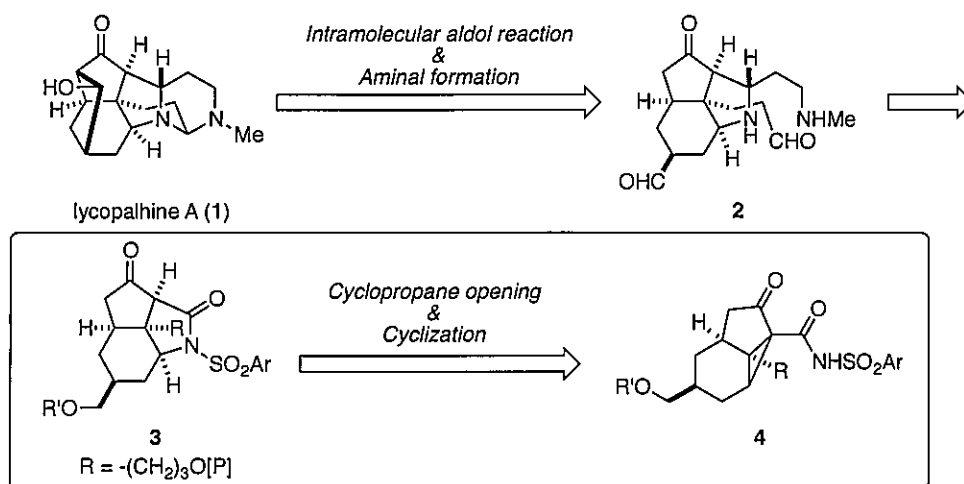
本論文は、まず初めに逆合成解析より導いた主骨格の構築方法について論じ、次いで主骨格の分子構造を使用した立体選択的な側鎖の導入方法を示し、最後に β -ヒドロキシケトン部位とアミナール部位の構築方法について論じている。更に、lycopalhine A (1)が平衡混合物であることも実験的に示している。

逆合成解析とモデル実験

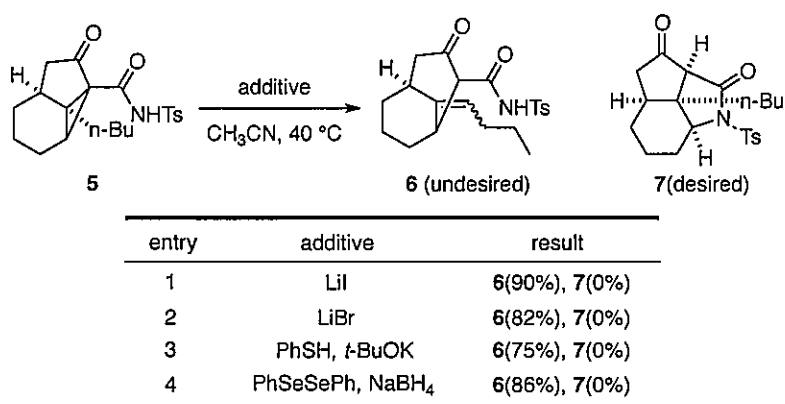
まず越智は、Lycopalhine A (1)の全合成に向けて、逆合成解析を行った(Scheme 1)。天然物の分子内に存在する β -ヒドロキシケトン部位及びアミナール部位を合成終盤にて構築するものとし、ピロリジン環を含む三環性化合物2へと逆合成した。次に2のアミノエチル基はスルフォニミドを足がかりとして導入できるものと考え、3環性スルフォニミド3を中間体として設定した。この中間体はシクロプロパンの開環と窒素原子からの閉環反応により合成することを計画し、モデル基質を用いて実際に反応が進行するか検討を行った(Scheme 2)。シクロヘキセノンより11工程にてモデル基質5を合成し、反応検討を行った。その結果、行ったす

すべての条件において、期待した反応は進行せず、代わりにカチオンをより安定化する方向でシクロプロパンが開環したと考えられるエキソメチレンを有する2環性化合物**6**が得られた。

Scheme 1

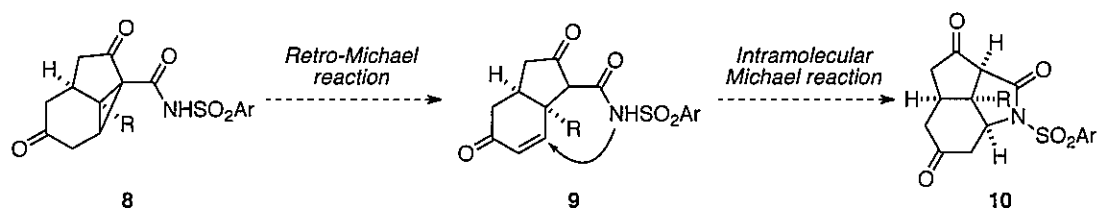


Scheme 2



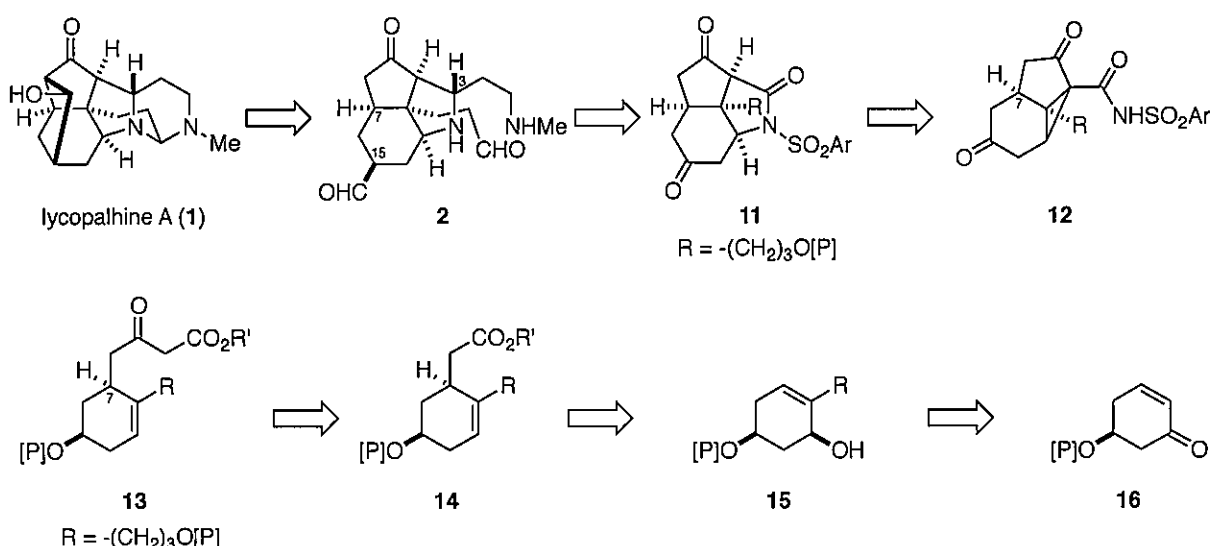
モデル実験よりシクロプロパンの開環は確認できたものの、位置選択性に問題があることが明らかとなった。そこで越智は、それを解決する目的でScheme 3に示すような分子設計を行った。即ち、シクロプロパンのβ位にカルボニル基を導入することで、逆マイケル反応が進行し、生じたエノンへの分子内マイケル反応により所望の3環性スルホンイミド中間体を合成できるものと考えた。

Scheme 3



Scheme 3に示す反応を鍵反応と位置づけ、再度逆合成解析を行った(Scheme 4)。化合物**2**の15位炭素上のホルミル基は1炭素ユニットの導入により可能と考え、3位のアミノエチル基を前述の逆合成解析と同様の考え方で導入可能とし、3環性スルホンイミド**11**を中間体として設定した。中間体**11**は上記鍵反応により**12**より導けるものとし、更に**12**はモデル基質の合成で用いた方法を適用することで β -ケトエステル**13**より合成可能と考えた。Lycopalhine A (**1**)の不斉合成を視野に入れ、化合物**13**の7位炭素の立体化学を制御する計画を立て、この立体化学は、光学活性なシクロヘキセノン**16**のアルコキシ基の立体化学を利用した立体選択的な1,2-還元とJohnson-Claisen転位により制御可能であると考えた。

Scheme 4

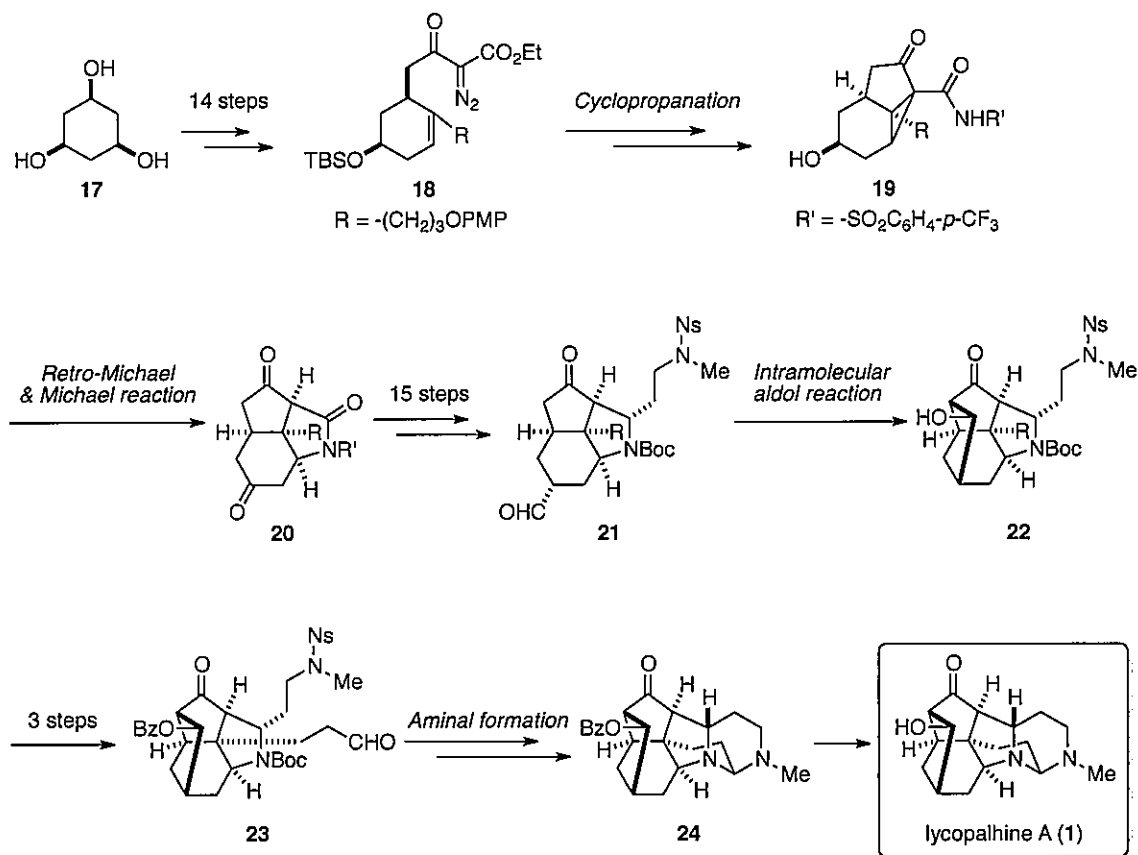


Lycopalhine Aの合成

越智が実際に行った合成は以下のとおりである。*cis,cis*-1,3,5-シクロヘキサントリオール **17**より鈴木-宮浦カップリング、Johnson-Claisen 転位などを含む14段階にてジアゾ化合物 **18**へと導いた後、銅触媒を用いた分子内シクロプロパン化と置換基の変換を行うことで **19**を得た。化合物 **19**の第2級アルコールの酸化を行うと逆 Michael 反応と分子内 Michael 付加反応が一挙に進行し天然物の主骨格である3環性スルホンイミド **20**を得ることに成功した。次に、**20**の立体化学を利用し15段階にて **21**へと変換した。化合物 **21**に水酸化カリウムをメタノール中作用させるとホルミル基のエピ化と分子内アルドールが進行し、高い立体選択性にて β -ヒドロキシケトン部位を構築することができた。 β -ヒドロキシケトン **22**の立体化学は水酸基のBz基を導入後、Boc基を除去した基質にてNOESY, 1H NMRを測定し決定した。また、上記の分子内アルドール反応において塩基としてDBUを用い、非プロトン性非極性溶媒中で反応を行うと第2級アルコールの立体化学が逆である化合物も同時に得られてくることを見出した。続いてアミナル部位の構築に向けて3段階にて **23**へと導いた。この中間体 **23**の保護

基を段階的に除去し、反応系中を酸性とすることでアミナル形成を収率良く行うことに成功した。最後にアルコールの保護基を除去することで lycopalhine A (1)の全合成を達成した。

Scheme 5



以上のように越智は、モデル実験より得られた結果を基に、逆合成解析を改良し、lycopalhine Aの主骨格を逆Michael反応と続く分子内Michael付加反応を行うことで合成し、更にその分子構造をうまく利用し、立体選択的に側鎖の導入を行った。そして、分子内アルドール反応を利用してβ-ヒドロキシケトン部位を構築した後、窒素原子上の保護基を段階的に除去することで一般的に不安定とされるアミナルの構築を行い、全合成を達成した。

これらの業績は、創薬化学・合成化学・有機化学に大きく貢献するものであり、博士（薬科学）の学位を授与するに値するものと認めた。