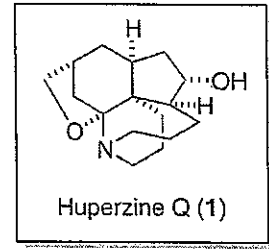


審査の結果の要旨

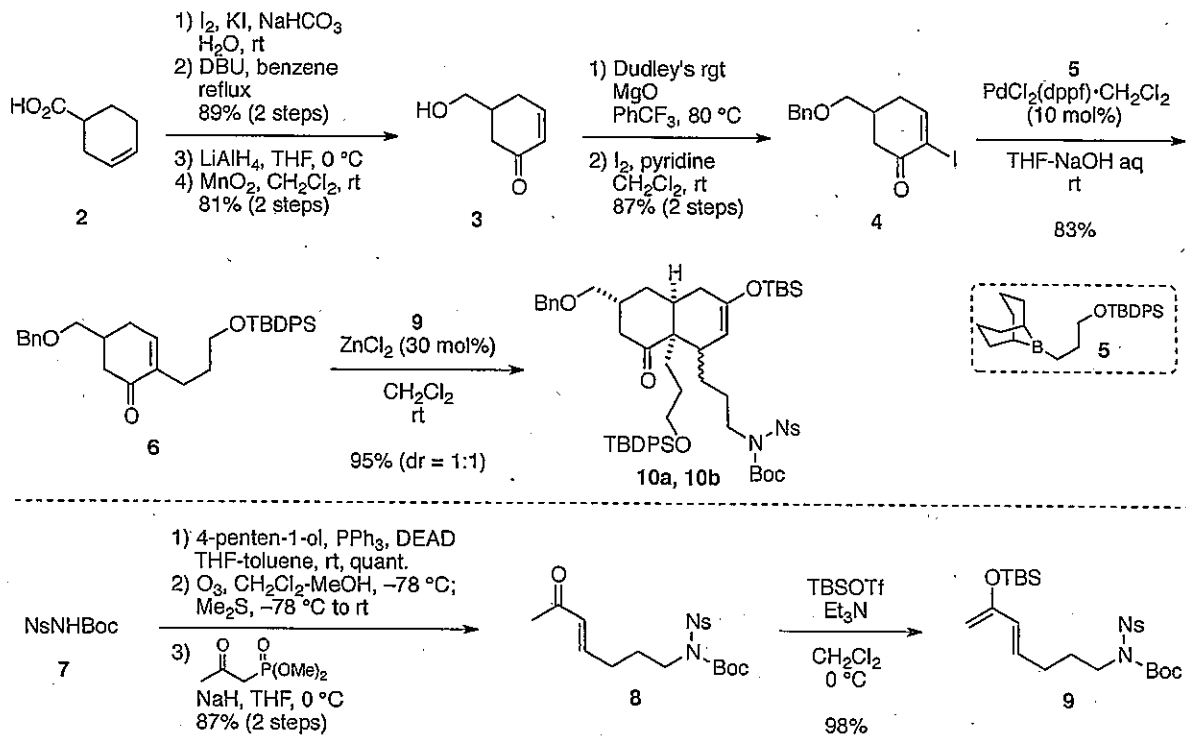
氏名 谷村 瞬

Huperzine Q(1)は、ヒカゲノカヅラ科の植物から単離、構造決定されたリコポジウムアルカロイドである。現在までに生物活性の有無は報告されていないものの、類縁体には、強力なアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有する化合物も多く存在することから、1も有用な活性を示すことが期待されている。また、高度に縮環した5環性骨格上にヘミアミナルエーテルや連続する5つの不斉炭素を有する本化合物の全合成研究は、複雑な骨格構築法の開発といった点で有機合成化学的にも非常に意義深いものである。そこで谷村は効率的な Huperzine Q(1)の合成法を確立すべく研究を行った。



まず、谷村は Diels-Alder 反応を活用することで鍵中間体 10 の合成を行った (Scheme 1)。出発原料として市販の 3-シクロヘキセン-1-カルボン酸 (2) を用い、文献既知法に従ってシクロヘキセノン 3 を合成した。続いて 3 の第一級水酸基をベンジル基にて保護、ヨウ素を作用させることでヨードエノン 4 とした。そして 4 を鈴木-宮浦カップリングの条件に付すことでジエノフィル 6 とした。得られた 6 と *N*-ボックノシルアミド 7 より別途調製したジエン 9 を用いた Diels-Alder 反応は触媒量の塩化亜鉛を作用させることで進行し、10 を良好な収率にて与えた。

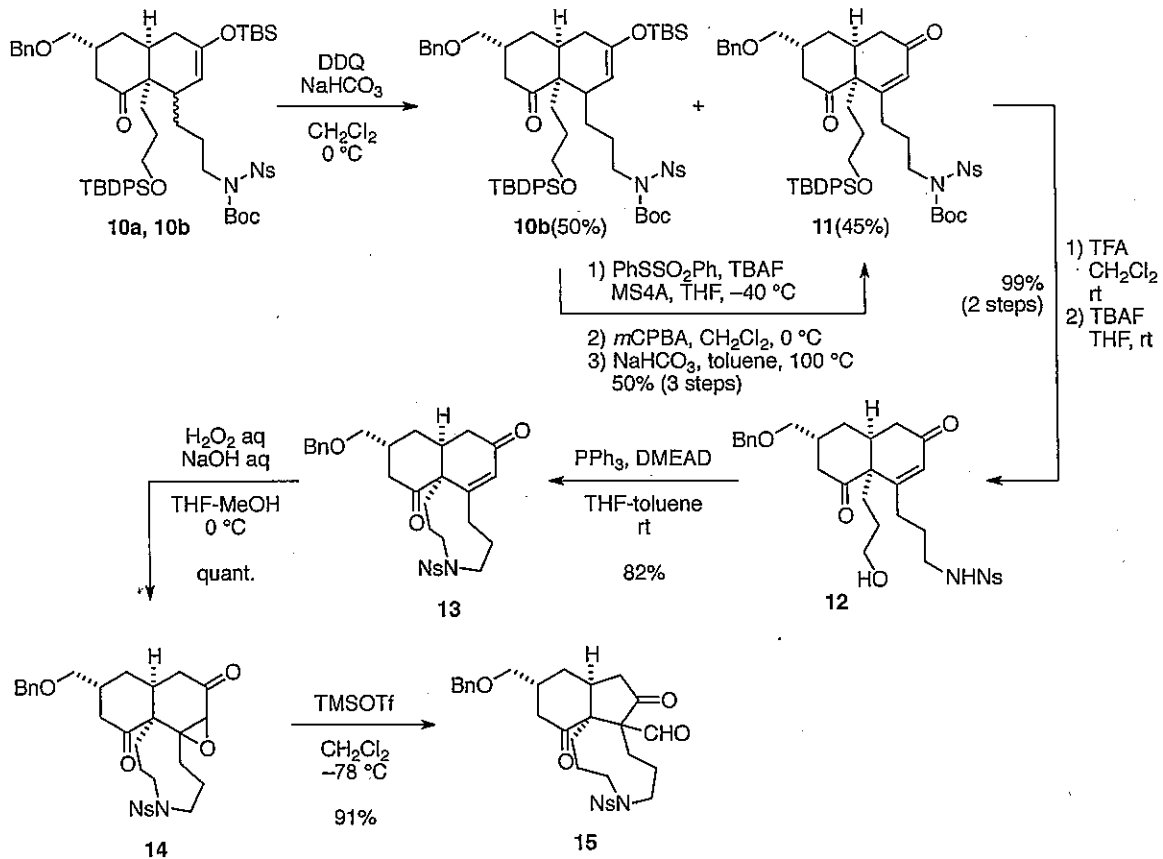
Scheme 1



次に、谷村はエポキシケトン 14 の環縮小反応によって 5 員環形成を行った (Scheme 2)。Diels-Alder 反応成績体 10 に対し DDQ を作用させることで、一方のジアステレオマー 10a をエノン 11 へと高収率にて導いた。未反応の 10b についても、スルホキシド脱離を行うことで 11 へと変換することが可能とのことである。続いて側鎖上の 2 つの保護基を除去した後に、生じたアミノアルコール 12 を光延反応の条件に付すことで 3 環性化合物 13 を得た。そして 13 に対し、過酸化水素水を用いて合成したエポキシケトン 14 を用いて環縮小反応の条件検討を行ったところ、Lewis 酸として TMSOTf を作用させることで所望の反応が円滑に進行することを見出

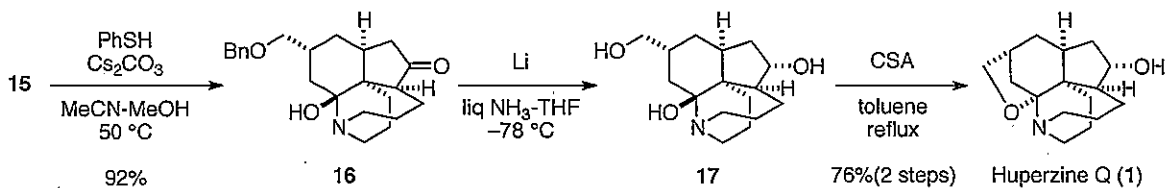
し、5員環を有する **15** を高収率にて得ることに成功した。

Scheme 2



続いて谷村は得られたアルデヒド **15** からの変換を行った (Scheme 3)。 **15** が有するホルミル基は塩基性条件下で容易に除去が可能であったことから、アルデヒド **15** をノシル基の除去条件に付すことでホルミル基とノシル基を同時に除去したところ、生じた第二級アミンからのケトンへの環化と5員環ケトン α 位の異性化が一挙に進行し、4環性ヘミアミナル **16** が単一の生成物として得られた。そして **16** を Birch 還元条件に付すことでベンジル基の除去とケトンの立体選択的な還元を行いアミノトリオール **17** へと導いた。 **17** は高山らの天然物前駆体であったことから、 **17** を高山らの条件に付すことでヘミアミナルエーテルの形成を行い Huperzine Q(**1**) のラセミ体での全合成を達成した。総工程数は文献既知化合物である **3** から **13** 工程、通算収率は 25% であった。

Scheme 3



以上、谷村は Huperzine Q(**1**) の効率的な新規合成法を確立した。この合成経路は、既に報告されている Huperzine Q(**1**) の合成よりも短工程かつ総収率が高いものである。さらに、Fawcettimine 型リコポジウムアルカロイドの網羅的完全合成を可能にする合成経路でもある。この成果は薬学研究に寄与するところ大であり、博士 (薬学) の学位を授与するに値するものと認めた。