

氏名	和田 健太郎
学位 (専攻分野)	博士 (薬学)
学位記番号	千大院医薬博甲第薬学26号
学位記授与の日付	平成31年 3月31日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当 <i>Lycopodium</i> アルカロイド <i>Lycopodine</i> 類の 生合成経路を模擬した不斉全合成研究
論文審査委員	(主査) 西田 篤司 教授 (副査) 石橋 正己 教授 ( 〃 ) 根本 哲宏 教授

## 論文内容の要旨

ヒカゲノカズラ科植物は多様で複雑な環骨格を有するアルカロイド類を生産することが知られている。このうち、Huperdine A が強力な AChE 阻害活性を示し、アルツハイマー病を含む様々な記憶障害に対して有効であることが明らかとなった。このような背景のもと当研究室では生合成経路に着想を得た戦略による *Lycodine* の短工程不斉全合成を達成している。そこで、本合成手法を代表的なリコポジウムアルカロイドである *Lycopodine* の不斉全合成研究に展開することとした。

はじめに連続的環化反応のための基質を合成した。クロトンアミドに対して、ジアステレオ選択的アリル化、チオエステル化、福山カップリングを経て、末端にオレフィン有するケトン体を合成した。その後クロトン酸より 2 工程で導いたエノンとのクロスメタセシスにより直鎖状の環化反応基質へと導いた。続いて本基質を酸で処理すると連続的環化反応が進行し、C7、C12、C13 位が望みの立体化学を有する四環性化合物を得ることに成功した。最後にこの鍵中間体を用い、これまでで最も短工程となる (-)-*Lycopodine* の不斉全合成と (-)-*Flabelliformine* の初の不斉全合成を達成した。

次に連続的環化反応のジアステレオ選択性の向上を目指し、様々な環化反応基質を合成した。それぞれの基質において、所望の環化反応は進行したものの、選択性を改善することはできなかった。しかし、本検討を通して、本連続的環化反応のメカニズムに関する重要な知見を得た。

## 論文審査の結果の要旨

ヒカゲノカズラ科植物は多様で複雑な環骨格を有するアルカロイド類を生産することが知られている。このうち、Huperdine A が強力な AChE 阻害活性を示し、アルツハイマー病を含む様々な記憶障害に対して有効であることが明らかとなった。このような背景のもと所属研究室では生合成経路に着想を得た戦略による Lycodine の短工程不斉全合成を達成している。そこで、本合成手法を代表的なリコポジウムアルカロイドである Lycopodine の不斉全合成研究に展開することとした。

はじめに連続的環化反応のための基質を合成した。クロトンアミドに対して、ジアステレオ選択的アリル化、チオエステル化、福山カップリングを経て、末端にオレフィンを有するケトン体を合成した。その後クロトン酸より 2 工程で導いたエノンとのクロスメタセシスにより直鎖状の環化反応基質へと導いた。続いて本基質を酸で処理すると連続的環化反応が進行し、C7、C12、C13 位が望みの立体化学を有する四環性化合物を得ることに成功した。最後にこの鍵中間体を用い、これまでで最も短工程となる(-)-Lycopodine の不斉全合成と(-)-Flabelliformine の初の不斉全合成を達成した。

次に連続的環化反応のジアステレオ選択性の向上を目指し、様々な環化反応基質を合成した。それぞれの基質において、所望の環化反応は進行したものの、選択性を改善することはできなかった。しかし、本検討を通して、本連続的環化反応のメカニズムに関する重要な知見を得た。

以上の結果は、博士(薬学)の論文として十分な内容を含むものと判断した。