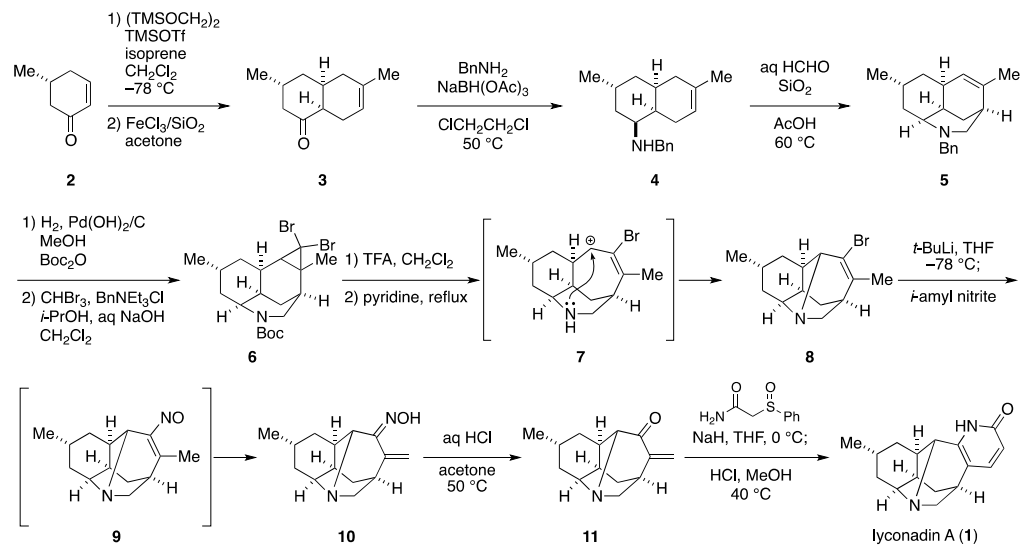


横島 聡 (Satoshi YOKOSHIMA)

東京大学大学院薬学系研究科 (Graduate School of Pharmaceutical Sciences, the University of Tokyo)

化合物を合成するにあたり、原料や試薬、用いる個々の反応の選択は重要な問題である。しかし、広く全体を見渡した合成計画がなければ、効率的な合成法の確立は難しい。すなわち各段階を有機的に連携させ、必要な官能基を必要なタイミングで、必然的に配置することができれば、無駄を省いた効率的な合成が可能となる。このようなことを考えながら日々合成研究を行っているが、現実には厳しい。しかし壁に突き当たったときに必死に考え工夫することは、新しいことを生み出す大きな力となる。またこちらの思惑を越えて、予想もしなかった意外な結果に出会うこともある。我々はこれまでにいくつかの天然物および生物活性化合物の合成研究を行ってきたが、本講演では、リコナジン A の合成研究を中心に紹介し、「そこで何を考えたか」「そこで何を発見したか」をお伝えしたい。

リコナジン A (**1**) は、*Lycopodium complantum* から、2001 年に北海道大学の小林らにより単離・構造決定された化合物である。ピリドン環を含む五つの環が高度に縮環した骨格を有しており、同種の植物から単離されているいわゆるリコポジウムアルカロイドの中でも特に珍しい構造をしている。我々は、アザ Prins 反応、二電子系電子環上反応を鍵工程として、その特異な縮環様式を効率的に構築し、リコナジン A の全合成を達成した。以下にその概略を記す。文献既知のエノン **2** の Diels-Alder 反応により合成したケトン **3** に対し、還元的アミノ化を行い、立体選択的に窒素原子の導入を行った。得られた第二級アミン **4** に対し、酸性条件下ホルマリンを作用させたところ、アザ Prins 反応が円滑に進行し、二重結合の位置が移動した三環性化合物 **5** を得た。この二重結合を足掛かりにジブロモシクロプロパン化を行い、脱保護の後に加熱したところ、逆旋的な二電子系電子環状反応に引き続き、生じたアリルカチオンが分子内の第二級アミンにより捕捉されることで、望みの四環性骨格 (化合物 **8**) を一挙に構築することに成功した。**8** のハロゲン-リチウム交換により得られるリチオ体に対し、亜硝酸エステルを反応させることで、アルケニルニトロソ化合物 **9** の生成とその異性化が進行し、不飽和オキシム **10** を得た。酸加水分解の後得られたエノン **11** を、独自に開発したピリドン合成の条件に付すことで、リコナジン A (**1**) の全合成を達成した。最近、不飽和ケトンへの変換の改良、類縁体であるリコナジン B および C の合成にも成功しており、これらについても併せて紹介したい。



本研究を遂行するにあたり、御指導・御支援を賜りました福山透先生 (東京大学教授) に心より感謝申し上げます。また共同研究者の方々に厚く御礼申し上げます。