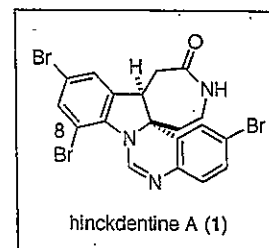


## 審査の結果の要旨

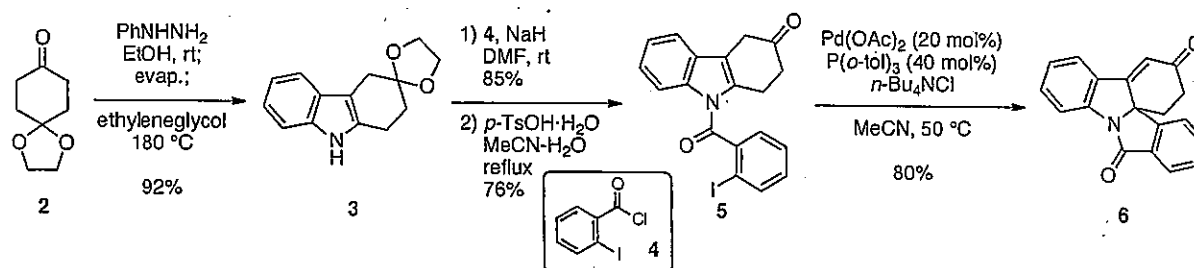
氏名 小野 裕之

Hinckdentine A (1)は1987年にBlackmanらのグループによって、タスマニア東海岸に生息するコケムシ *Hincksinoflustra denticulata* から単離された海洋アルカロイドである。1の構造および絶対立体化学はX線結晶構造解析によって明らかにされ、トリプロモインドロキナゾリン骨格と7員環ラクタムが4置換炭素上で縮環した、他に類を見ない特異な構造を有している。また、天然から採取することのできる量が極めて少量であり、生物活性は現在まで不明であることから、1の量的供給が望まれている。このように合成化学上、また生物学上の観点から非常に興味深い化合物であることから多くの合成化学者の注目を集めてきたが、1の合成例はラセミ体合成1例と8位デスプロモ体のラセミ体合成1例のみにとどまり、その合成経路も多段階を要しており効率的とは言えない。そこで小野は、分子内 Heck 反応を鍵反応とした1の効率的かつ初の不斉全合成を目指し、研究に着手した。



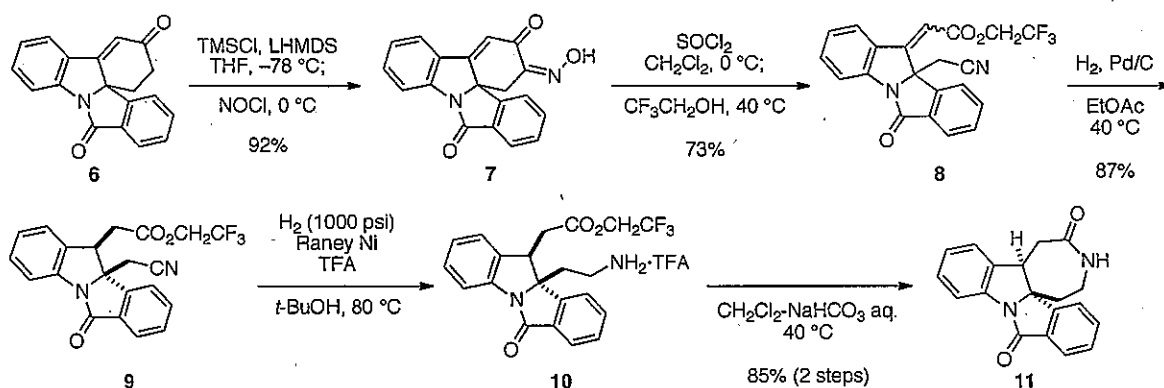
まず、小野は分子内 Heck 反応を利用して鍵中間体となるエノン6の合成を行った (Scheme 1)。出発原料として市販のケトン2を用い、フェニルヒドラジンと縮合させた後に加熱することでフィッシャーインドール合成を行った。3を2-ヨードベンゾイルクロリド4でアシル化した後、ケタール部位を酸性条件下で除去することで Heck 反応前駆体5とした。5に対する Heck 反応は、検討によって見出した条件において円滑に進行し、収率良く6を与えた。これにより4置換炭素中心の構築を収率良く行うことに成功した。なお、現段階ではラセミ体での合成研究を行っており、光学活性な触媒を用いた不斉 Heck 反応の検討は全合成経路の確立後に行うこととしている。

Scheme 1



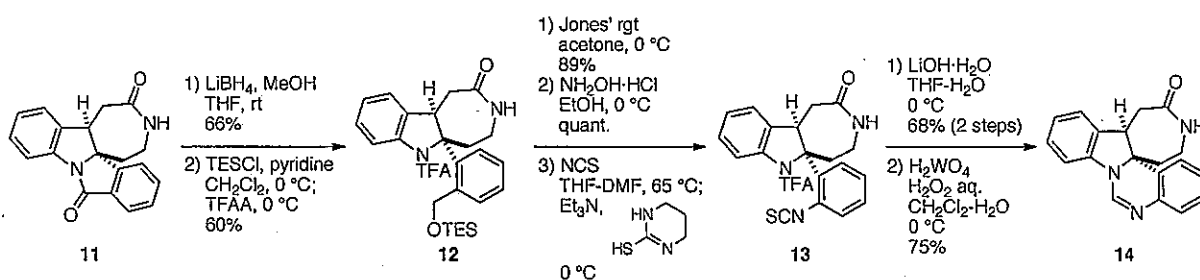
続いて、7員環ラクタムの構築を行った (Scheme 2)。エノン6をシリルエノールエーテルへと変換した後、これに塩化ニトロシルを作用させてα位にオキシムを導入した。続いて、トリフルオロエタノールを用いた Beckmann 開裂を行うことでα,β-不飽和エステル8へと変換した。この時、得られたα,β-不飽和エステルは二重結合の幾何異性に由来するジアステレオ混合物として得られた。二重結合部位の還元はニトリルを含むユニットと反対側の面から高い選択性で進行し、単一の還元体9へと変換した後、続いて高圧水素雰囲気下でTFAとラネーニッケルを作用させることでニトリルの還元を行い、アミンのTFA塩10とした。得られた10を炭酸水素ナトリウム水溶液と塩化メチレンとの混合溶媒中で加熱したところ、トリフルオロエチルエステルが有する高い求電子性の効果により、アミンからエステルへの環化反応が進行し、望みの7員環ラクタムを有する11を短工程で合成することに成功した。

Scheme 2



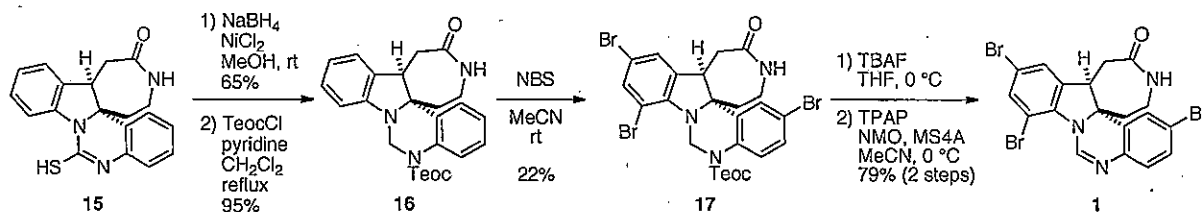
次に、小野は事前のモデル実験で見出した条件に従って下部アミジン部位の構築を行った(Scheme 3)。5員環ラクタムを還元してアミノアルコールとした後、水酸基を TES 基で、窒素原子を TFA 基でそれぞれ保護して **12** とした。続いて Jones 酸化の条件でシリル基を除去しながらアルデヒドとし、ヒドロキシルアミンを作用させることでオキシムを合成した。得られたオキシムをニトリルオキシドへと変換し、ピリミジンチオールとの 1,3-双極子環化付加反応と、続く転位反応によってイソチオシアネート **13** を得た。さらに、TFA 基を除去した後に酸化脱硫反応の条件に付すことで **1** のデスプロモ体 **14** を合成することに成功した。しかしながら、得られた **14** に対して選択的なプロモ化を試みたところ、2 つの窒素原子のパラ位にそれぞれプロモ基を導入することはできたものの、8 位炭素上に 3 つ目のプロモ基を導入することは困難であった。

Scheme 3



この結果から、アミジン構造を有する基質に対して選択的なプロモ化を行うことは困難であると考え、構造の変換を行うこととした。すなわち、キナゾリンチオール **15** をアミノアルコールまで還元した後、窒素原子を Teoc 基で保護した(Scheme 4)。さらに、得られたカーバメート **16** に対して NBS を作用させたところ、トリプロモ化反応は位置選択的に進行し、所望の生成物を得ることに成功した。合成したトリプロモ体の Teoc 基を TBAF で除去した後、アミノアルコールをアミジンへと酸化することで hinckdentine A のラセミ体合成を完了した。

Scheme 4



以上、小野は hinckdentine A の立体選択的な新規合成法を確立した。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られた。