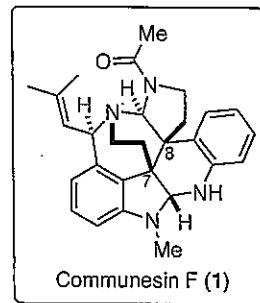


審査の結果の要旨

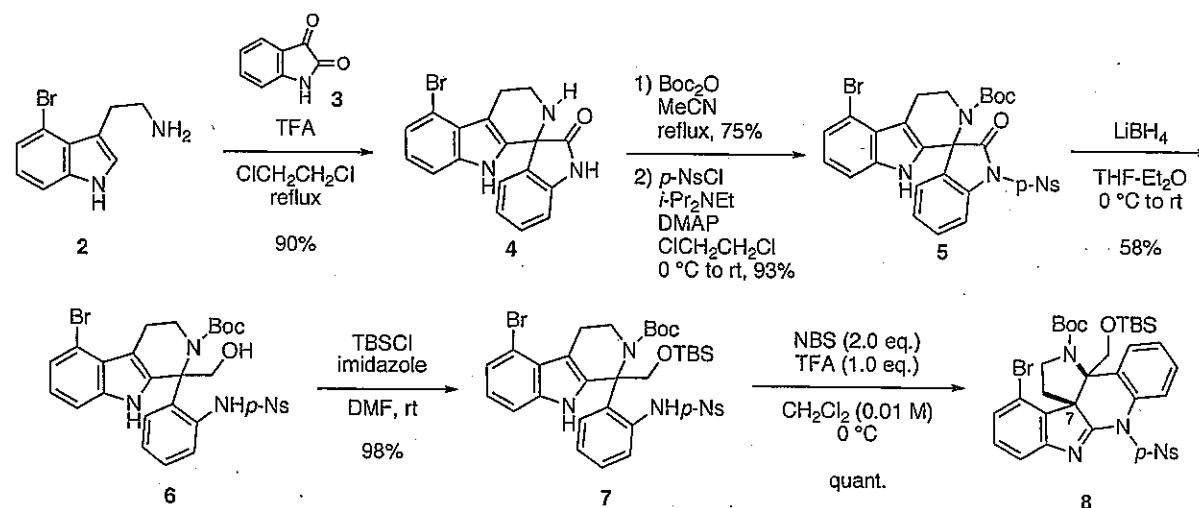
氏名 近藤 丈和

Communesin F (1)は2004年に林らによって *Penicillium expansum* LINK MK57 株から単離、構造決定されたアルカロイドである¹。本化合物の構造的特徴として、芳香環を含む連続する7つの環と2つのアミナール、およびC7、C8位に隣接する2つの4級炭素を有していることが挙げられる。このような特徴を有している事から、本化合物はこれまでに多くの合成化学者の興味を惹き付け、現在までに光学活性体を含む4例の全合成が報告されている。近藤は Communesin F (1) が有する構造的特徴に興味を抱き、自らが開発した新規酸化的転位反応を活用した高立体選択的な合成法の確立を目指し研究を行った。



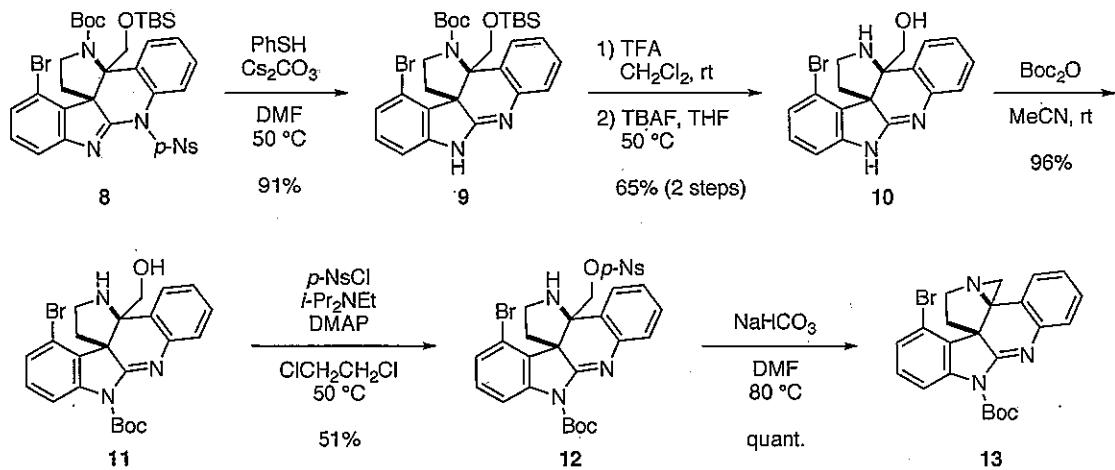
まず、近藤は修士課程で開発した酸化的転位反応を用いて C7 位 4 級炭素を有する鍵中間体 9 の合成を行った。(Scheme 1)。出発原料である4-ブロモイシドール (2) とイサチエン (3) との Pictet-Spengler 反応を行うことで、4 置換炭素を有するテトラヒドロ-β-カルボリン 4 を合成した。次に、第二級アミノ基を Boc 基で保護した後に、ラクタム部位を活性化する目的でラクタム窒素原子に *p*-Ns 基を導入して 5 とした。続いて、水素化ホウ素リチウムを用いてラクタム部位の還元的解裂を行いアルコール 6 とした後に、水酸基を TBS 基で保護することで転位反応前駆体 7 へと導いた。得られた 7 に対し、塩化メチレン中希釈条件下 (0.01M)、1 当量の TFA と 2 当量の NBS を作用させたところ、酸化的転位反応が進行し目的の 5 環性化合物 8 を定量的に得ることに成功した。これにより C7 位 4 級炭素の構築を達成した。

Scheme 1



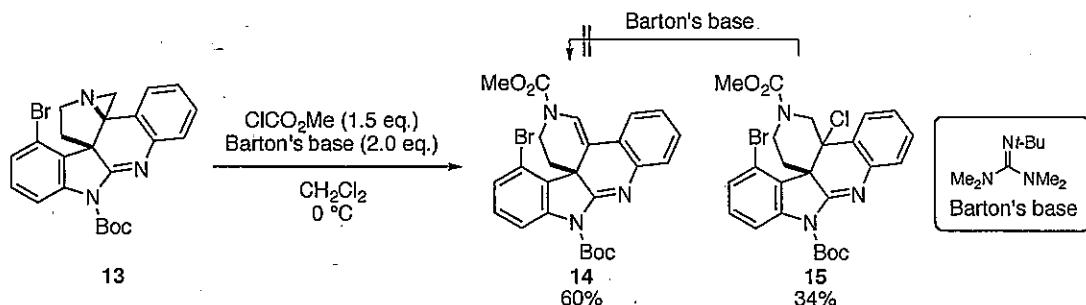
次に、ピロリジン環をピペリジン環へと環拡大するために、その足がかりとなるアジリジンの構築を行った (Scheme 2)。ここで、8 の TBS 基の除去を試みたところ、TBS 基に先んじて *p*-Ns 基の除去が観測されたため、副反応を抑制するために予め *p*-Ns 基を除去しておくこととした。8 に対して塩基性条件下、チオフェノールを作成することで *p*-Ns 基を除去して 9 とした。続いて、9 の Boc 基、TBS 基を順次除去することで、アミノアルコール 10 を得た。続いて、アミジン窒素原子に選択的に Boc 基を導入して 11 とした後に、水酸基を *p*-Ns 化することで 12 を合成した。得られた 12 を用いてアジリジン構築の検討を行った。その結果、12 を炭酸水素ナトリウム存在下、DMF 中で加熱することで、目的とするアジリジン 13 が定量的に得られることを見いだした。

Scheme 2



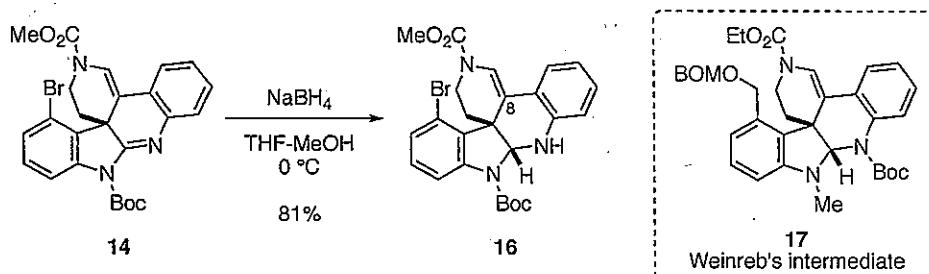
アジリジン 13 を用いて第4級アンモニウム塩の脱離を利用した環拡大反応の検討を行った (Scheme 3)。種々検討の結果、13 に対し、塩化メチレン中 Barton 塩基存在下、クロロギ酸メチルを作用させたところ、ベンジルクロロリド 15 の副生を伴うものの、中程度の収率で目的のエンカルバマート 14 を得ることに成功した。なお、塩基性条件下では 15 から 14 への脱離反応は進行しないことを確認している。

Scheme 3



得られた 14 のアミシン部位を還元することで鍵中間体 16 の合成を達成した。16 は Weinreb らの Communesin F (1) の全合成における鍵中間体 17 とほぼ同様の炭素骨格を有しており、両者の違いは芳香環および窒素原子上の置換基が異なるのみである。このことから、本化合物から全合成を達成することは可能であると考えられる。

Scheme 4



以上、近藤は Communesin F の高立体選択的合成経路の確立を目指して研究を行い、鍵中間体 15 の合成法を確立した。これにより、近藤は自らが開発した新規転位反応を天然物合成へと応用し、その有用性を示した。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た。