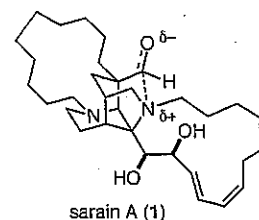


## 審査の結果の要旨

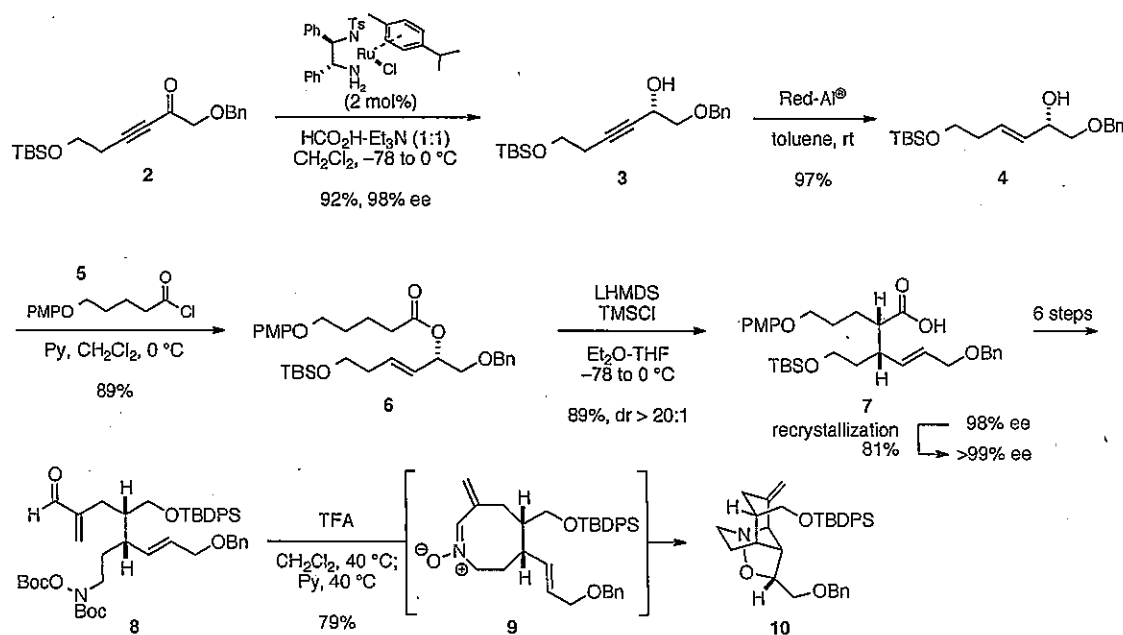
氏名 肥後 拓也

Sarain A(1)は、1986年にナポリ湾近海に生息する海綿より単離された海洋性アルカロイドである。本化合物は高度に官能基化されたジアザトリシクロウンデカン骨格と二つの大員環に特徴づけられる複雑な構造を有しており、その全合成は合成化学的に極めて挑戦的な課題である。また生物活性として抗菌・殺虫・細胞増殖抑制活性が確認されており、その特異な中心骨格の構築法の確立と類縁体合成は薬学分野においても興味を持たれる。そこで肥後は1の効率的かつ独創的な合成を目指し、合成研究をおこなった。



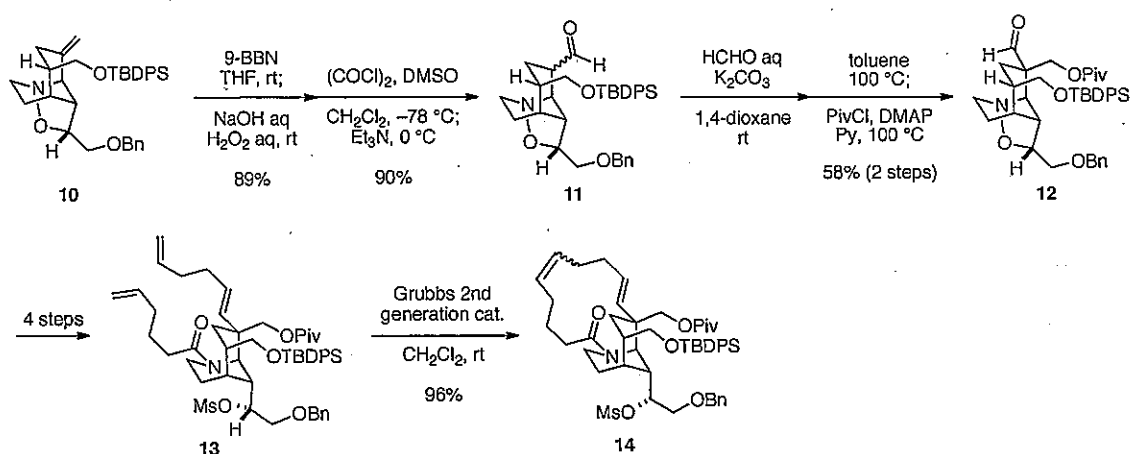
まず、肥後は所属研究室で新たに見出されたニトロンの付加環化反応によって1の中心骨格を構成している2-アザビシクロ[3.3.1]骨格を構築した (Scheme 1)。市販の化合物から容易に調製可能なイノン2に対して、野依不斉還元をおこなうことで第二級水酸基の不斉点を制御し、アルキンの部分還元とエステル化によって光学活性なアリルエステル6を合成した。6において Ireland-Claisen 転位を起こすことにより、容易に制御可能だった第二級水酸基の立体化学から連続する二つの第三級炭素の立体化学へと不斉転写をおこなうことに成功した。続いて、得られたカルボン酸7より6工程を経て鍵反応前駆体8を合成した。8において酸性条件下 Boc 基を除去した後、弱酸性条件下加熱に付したところ、8員環ニトロソ9が生成し、これがすみやかに分子内付加環化を起こすことにより三環性骨格10を得ることに成功した。

Scheme 1



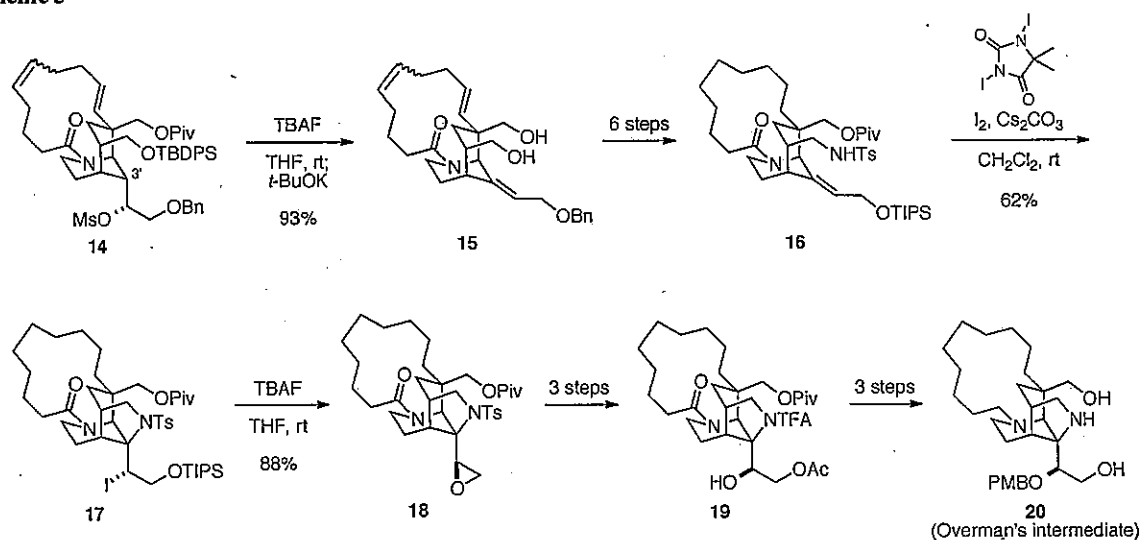
次に10のエキソメチレン部位においてヒドロホウ素化とSwern酸化をおこなうことで、アルデヒド11へと変換した (Scheme 2)。11からはジアステレオ選択的なアルドール反応により第四級炭素の構築をおこない、アルデヒド12へと導いた。続いて12のアルデヒド部位とアミン部位を足がかりとして二つの側鎖を導入してトリエン13を合成し、第二世代のGrubbs触媒を用いた閉環メタセシスによって13員環ラクタムの形成を達成した。

Scheme 2



続いて肥後は1の基本骨格の完成に向けて、14のC3'位へ窒素原子の導入を試みた (Scheme 3)。当初はDu Boisらによって開発されたC-Hアミノ化が適用可能だと考えていたが、C3'位周辺の大きな立体障害により所望の反応は進行しなかった。種々検討の末、隣接基関与を利用したC3'位メチン選択的な脱プロトン化によって二重結合を導入した後、オレフィン15から誘導されるトシルアミド16においてヨードアミノ化をおこなうことで、所望のC-N結合形成に成功した。次にヨウ素体17の脱シリル化によるエポキシドの形成と酢酸による開環を経て1の主幹骨格19を合成した。さらに19における保護基の変換とラクタムの還元により、Overmanらによって報告されている中間体20へと導き、1の形式全合成を達成した。

Scheme 3



以上、肥後はSarain Aの主幹骨格を独創的かつ効率的に構築する合成経路を確立し、形式全合成を達成した。鍵反応である8員環ニトロンの付加環化反応は未だ報告されていない独創的な2-アザビシクロ[3.3.1]骨格構築法であり、本合成によってその高い有用性を示した。また、Overmanらの非天然型の酒石酸ジエチルを原料とする合成経路や他のラセミ体での合成研究を鑑みると、本合成経路においてSarain Aの有する7つの不斉点を容易に制御可能な第二級水酸基の立体化学から誘導することに成功したことは特筆すべき点である。この成果は薬学研究に寄与するところが大きく、博士(薬学)の学位を授与するに値するものと認めた。