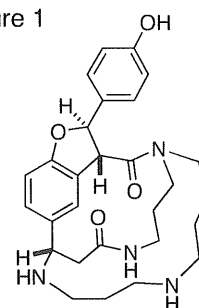


審査の結果の要旨

氏名 黒澤 涉

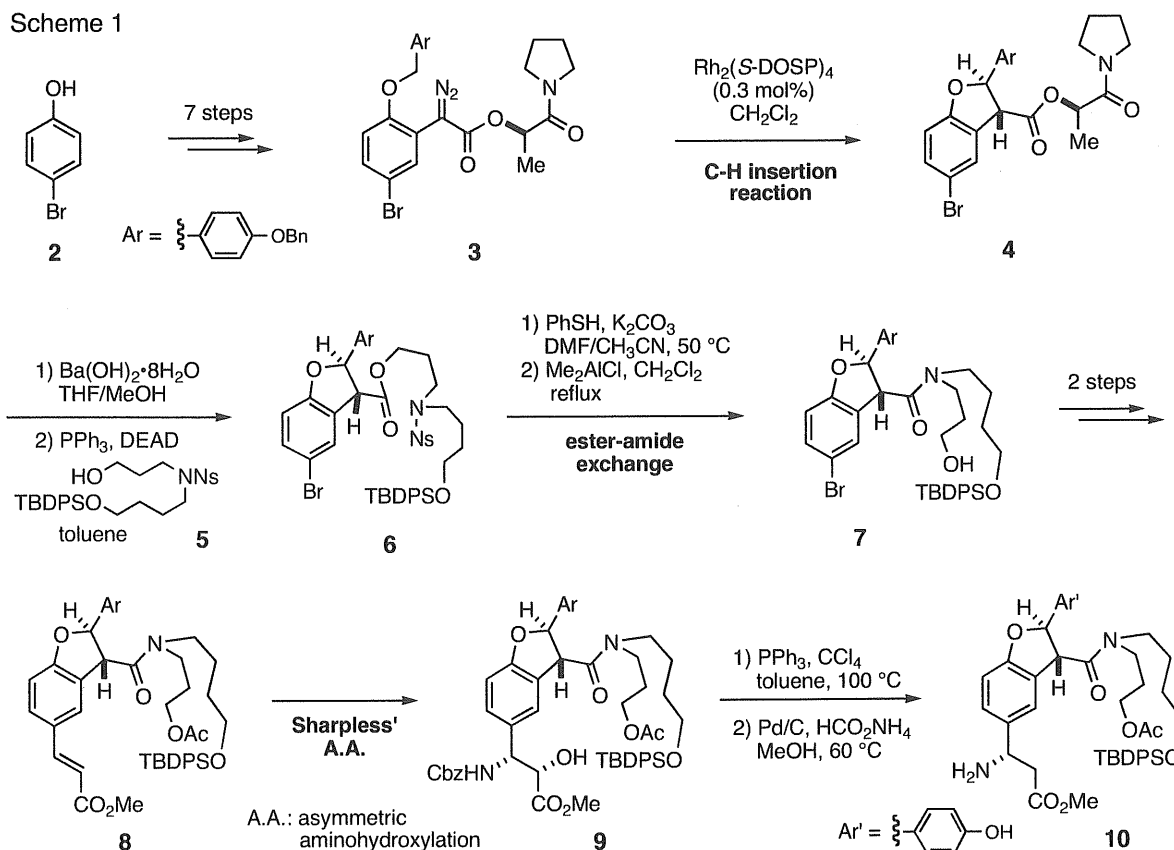
(-)-Ephedradine A (**1**, Figure 1)は中国の伝承薬である麻黄根の活性成分として、1979年に東北大学の曳野らのグループにより単離及び構造決定されたスペルミン系アルカロイドである。**1**の生理活性として血圧降下作用が知られていたが、近年サルモネラ菌株に対する変異原性を有することが明らかとなり、注目を集めている。構造的な特徴としては、ジヒドロベンゾフラン環と、それを架橋する13員環マクロラクタム、及びβ-アミノ酸構造を有する17員環ポリアミンラクタムを含む4環性骨格が挙げられる。1985年にWassermanらによるO-メチル体のラセミ体合成が報告されているが、黒澤は特徴的な構造と生理活性に興味を持ち、**1**の光学活性体としての全合成を達成すべく研究を行った。

Figure 1

(-)-Ephedradine A (**1**)

ジヒドロベンゾフラン環は分子内不斉 C-H 挿入反応を用いた新規手法にて効率的に構築した。乳酸アミド型不斉補助基を有するジアゾエステル **3** に対して塩化メチレン中、Davies らの開発した不斉ロジウム触媒を作用させるとトランス選択的に環化反応が進行し、望みの立体化学を有するジヒドロベンゾフラン **4** を得ることに成功した。続いて **4** の不斉補助基を加水分解によって除去し、得られるカルボン酸と2級アミンとの縮合によるアミド化反応を試みたが、嵩高い2級アミンの反応性の低さと、カルボン酸の活性化に伴うジヒドロベンゾフラン環の分解のため、望みのアミドは低収率でしか得られなかった。黒澤は分子内エステル-アミド交換反応を用いることで、この非常に困難な問題を解決した。すなわち、まずカルボン酸とアルコール **5** との光延反応によって、カルボン酸を活

Scheme 1



性化することなくエステル **6** を合成し、Ns 基を除去した後、得られる 2 級アミンに塩化ジメチルアルミニウムを作用させることで望みのアミド **7** へと変換した。次いで、不安定なジドロベンゾフラン環存在下、桂皮酸誘導体 **8** に対して Sharpless の不斉アミノヒドロキシル化反応を行い、得られる **9** の水酸基の除去を行うことでβ-アミノエステル **10** へと導くことに成功した。

環状ポリアミン骨格は、当研究室で開発された 2-ニトロベンゼンスルホンアミド (Ns アミド) の分子内アルキル化反応によって効率的に構築することに成功した。すなわち、環化前駆体 **11** をトルエン中、光延反応条件に付したところ、16 員環閉環反応が室温下、円滑に進行して環化体 **12** を 77%の収率で得ることができた。 **1** の全合成にあたり最後の課題である 13 員環マクロラクタム形成には、当初活性エステルとアミンとの分子内縮合を試みていたが、主として二量化反応が進行することがわかった。そこで黒澤は、アジド **13** に対してトリフェニルホスフィンを作用させ、トルエン中加熱還流を行う Staudinger 反応によって生ずるイミノホスフォランと活性エステルによる分子内 aza-Wittig 反応を行い、イミノエーテル閉環体 **14** へと変換されることを見出した。次いで、**14** を加水分解によりマクロラクタム **15** へと導くことに成功した。このようにして得られたマクロラクタム **15** は脱保護反応を経て、(-)-Ephedradine A (**1**)へと導かれた。

以上のように黒澤は、医薬化学的にも興味深い(-)-Ephedradine A (**1**) の全合成の成功により、広汎な類縁体合成への道を開いた。従って、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。

Scheme 2

