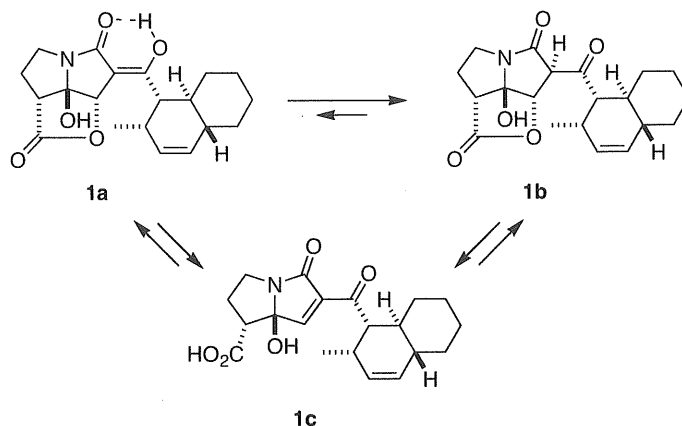


審査の結果の要旨

氏名 藤本 哲平

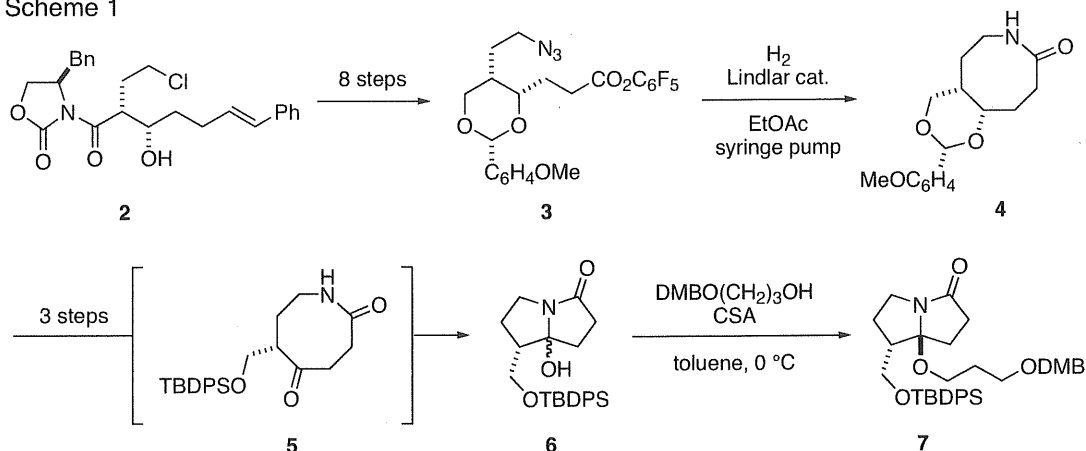
UCS1025A (1) は、協和醗酵工業のグループにより単離された抗菌・抗腫瘍活性を有する化合物である (Figure 1)。また最近、テロメラゼの阻害活性を有することも明らかとなり、今後ますます注目を集めると考えられる化合物である。1 の構造上の特徴として、ラクトン構造およびヘミアミナル構造を有する左セグメントと、オクタリン骨格からなる右セグメントの2つのセグメントが、 β -ケトアミド構造を介して連結していることが挙げられる。そのため、1 はエノール体 **1a** とケト体 **1b** の平衡混合物として存在し、またラクトン部が開環したカルボキシ体 **1c** の存在も確認されている。藤本は、この新規な構造および興味深い生理活性を有する天然物の初の全合成を目指し研究を行った。

Figure 1



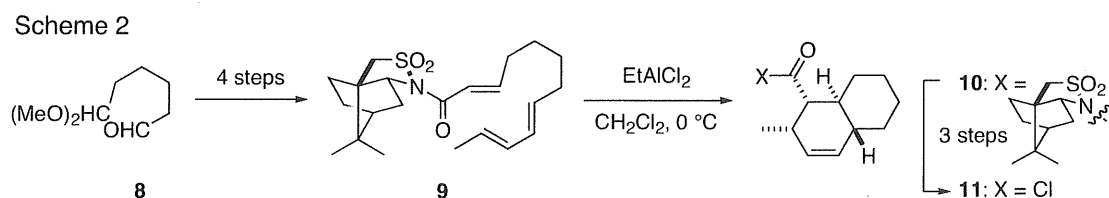
UCS1025A (1) の合成研究において、藤本は左右のセグメントをそれぞれ光学活性体として合成し、終盤に連結する収束的な合成戦略を採った。左セグメントの合成においては、種々の合成経路を検討した結果、8員環ラクタムのアミド窒素からの分子内カルボニル基に対する渡環反応が有効であることを見出した (Scheme 1)。まず、ジアステレオ選択的アルドール反応により得た **2** より8段階で **3** を合成した。続く環化反応において、藤本はアジド基と活性エステル基とが近傍に位置するよう、ベンジリデ

Scheme 1

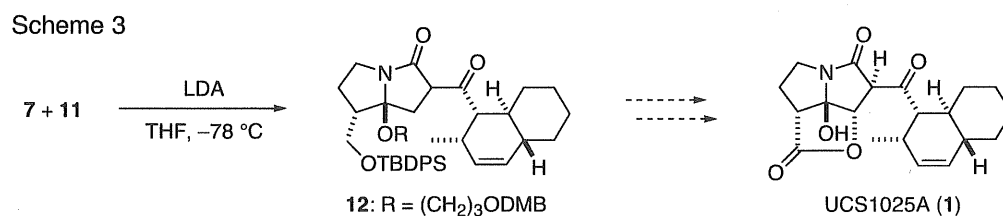


ンアセタールを用いてジオキサン環の立体配座を固定することで、困難な中員環の構築を行った。得られたラクタム **4** は3段階の変換によりケトン **5** とし、分子内での渡環反応を進行させることでヘミアミナル **6** とした。**6** はジアステレオマーの混合物であったが、藤本は **6** を大過剰のアルコール存在下酸処理すると、立体選択的な置換反応が進行し、ヘミアミナル保護体 **7** が単一生成物として得られることを見出した。ここでは用いるアルコールを種々検討することで、ヘミアミナルの保護基の開発にも成功した。

一方、右セグメントの合成においては、既知のアルデヒド **8** を出発原料とし、二重結合の異性化反応を経たトリエン **9** の簡便な合成法を確立した (Scheme 2)。さらにオクタリン骨格の構築には、スルタム型不斉補助基を用いた分子内 Diels-Alder 反応が有効であることを見いだした。得られた **10** より3段階の変換を経て酸クロリド **11** とし、右セグメントの合成を完了した。



藤本は、このようにして合成した左右のセグメント **7**、**11** を連結し、UCS1025A (**1**) の全ての炭素骨格、および全合成に必要な官能基の全てを有する中間体 **12** の合成に成功した (Scheme 3)。またその後数工程の変換も既に行っており、本合成法により UCS1025A (**1**) の全合成が達成されることを確信している。



以上のように、藤本は UCS1025A の全合成を目的として研究を行い、初の全合成および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。