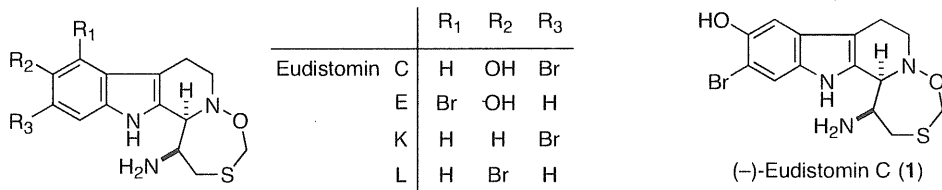


審査の結果の要旨

氏名山 下 徹

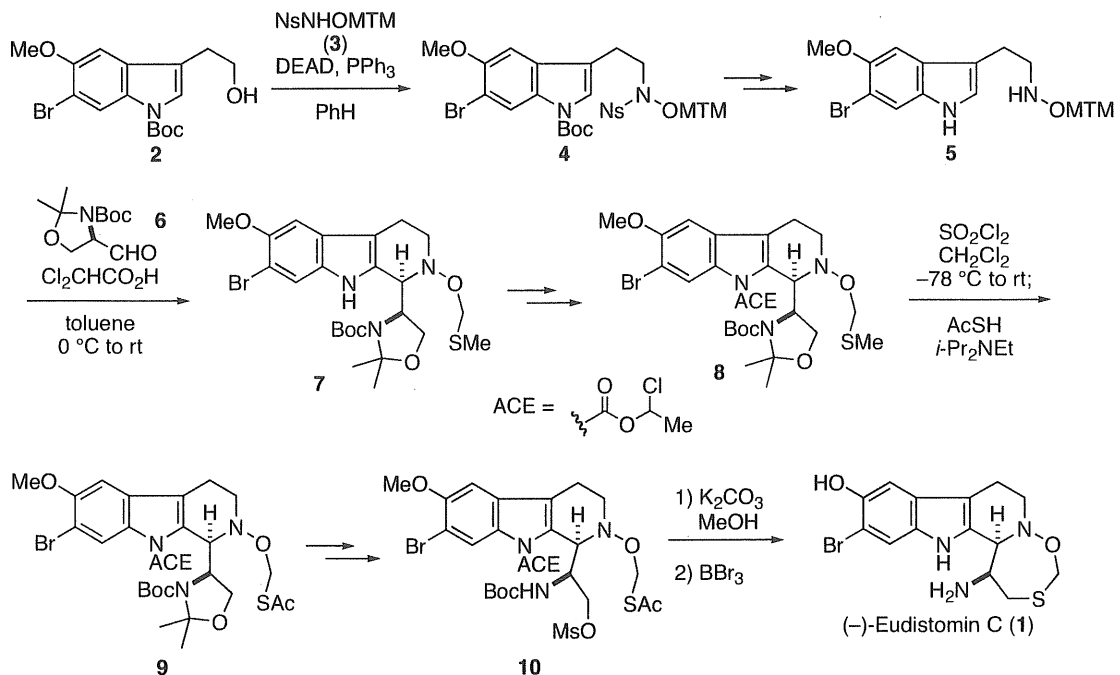
Euclastomin 類は 1984 年、Rinchart らのグループによってカリブ海のコヤ群 *Euclastoma olivaceum* より単離された化合物である。これらの化合物は、N、S、O の三つのヘテロ原子を含む歪んだ七員環であるオキサチアゼピン環を有し、生理活性として強い抗ウイルス作用や抗腫瘍作用を示すことから、多くの合成化学者達が効率的合成ルートの探索を行ってきている。しかしながら、今までに見ないヘテロ環の構築は困難を極めており、効率的で大量合成に適したオキサチアゼピン環形成法とそれに含まれる二つの不斉中心の構築法は未だ開発されていない。そこで山下は誘導体合成を視野に入れた(-)-euclastomin C (1) の全合成を達成すべく検討を行った。

Figure 1



まず、インドールユニット **2** に対し、*o*-ニトロベンゼンスルホニル基 (Ns 基) で活性化されたヒドロキシルアミンユニット **3** を光延反応で導入して **4** を定量的に得ている (Scheme 1)。続いて Ns 基と Boc 基の脱保護の後、Pictet-Spengler 反応によって **5** と Garner アルデヒド **6** を縮合した。この反応は、一般的な条件を用いると逆の立体選択性を与えることがわかり、立体制御が困難であったが、山下はトルエン中、ジクロロ酢酸を酸触媒とする条件を用いることで、望みの立体を有する化合物を選択的に得られることを見いだした。次にインドールの窒素原子を保護して **8** とした後、塩化スルフリルで処理してメチルチオメチルエーテル部位を酸化してクロロメチル体へと導いた。このクロロメチル体を単離精製することなくチオ酢酸を付加させて **9** へと導いた。この一連の反

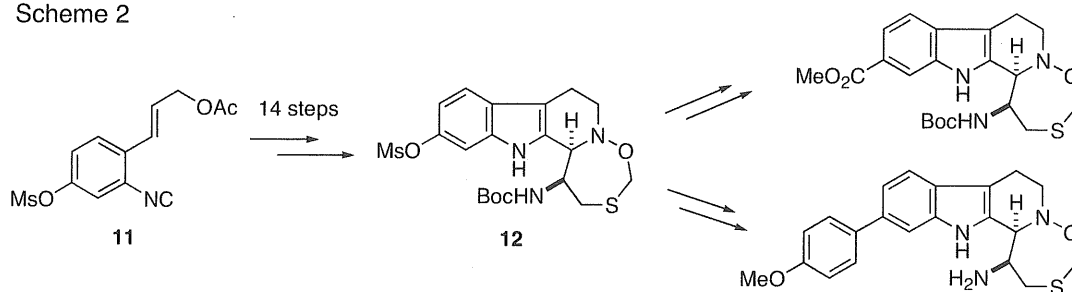
Scheme 1



応により形式上、メチル基をアセチル基へと変換することに成功した。次にアセトニドの除去、生じた 1-級水酸基のメシル化を行って環化前駆体 **10** とした後、メタノール中、 K_2CO_3 存在下加熱還流してアセチル基の脱保護を行うと同時に環化反応が進行して、望みのオキサチアゼピン体を収率よく得ることができた。最後に Boc 基の脱保護とメチルエーテルの切斷を行うことで(-)-eudistomin C (**1**) へと変換した。この合成ルートにより、既知のアニンから 18 段階、通算収率 8.3 %という高収率で立体選択的全合成を達成することができたことは注目に値する。

更に、ここで確立した合成ルートを類縁体合成に適用した (Scheme 2)。既知のイソニトリル **11** から 14 段階でオキサチアゼピン環を有する類縁体 **12** へと導いた。**12** に対して様々な官能基変換を行い、多彩な置換基を有する eudistomin 類縁体を合成することができた。

Scheme 2



以上のように、山下は医薬化学的に非常に興味深い(-)-eudistomin C の効率的全合成を達成し、さらに類縁体合成にも成功している。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。