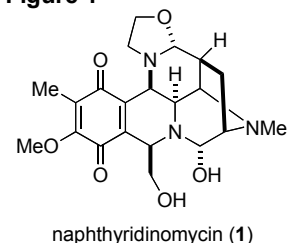


ナフチリジノマイシン (1) は、1974年に Kluepfel らのグループにより単離された抗菌、抗腫瘍活性を有するアルカロイドである (Figure 1)。本天然物は DNA アルキル化による細胞毒性に基づく広範な抗菌スペクトルを有し、特に従来の抗生物質に対する耐性を獲得した菌に対し顕著な活性を有する点が特徴である。また、構造上は不安定なヘミアミナール、キノンおよび、特徴的なビシクロ [3.2.1] 環を含む高度に縮環した複雑な 6 環性骨格を有している。

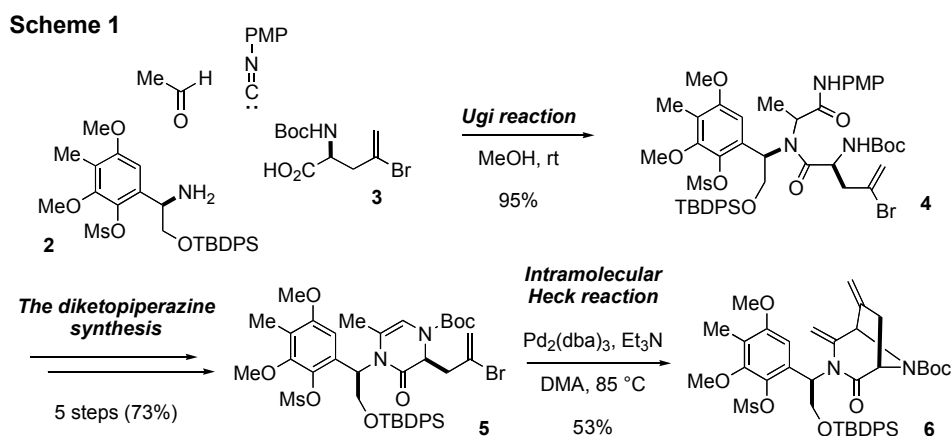
Figure 1



この様に不安定、かつ複雑な構造のため、これまで多くの研究グループによりその合成研究がなされてきたが、その成功例は、Evans らのグループ (racemic, 1986) および当研究室 (racemic, 1987; asymmetric, 1992) による全合成の 2 例のみに限られている。本研究において森は、近年発達した方法論を活用することで、この天然物のより効率的な不斉全合成を目指して研究を行った。

本天然物の収束的合成を実現するため、森は当研究室にて開発されたジケトピペラジン合成法を採用した (Scheme 1)。すなわち、原料となる光学活性アミノ酸 **2** および **3** を既知法の応用により大量合成し、アルデヒド、イソニトリルと共に Ugi4成分縮合反応を用いて一挙に縮合することにより、目的の成績体 **4** を合成した。続いて5工程の変換を高収率にて実現し、目的の光学活性環状エナミド **5** の大量合成を行った。

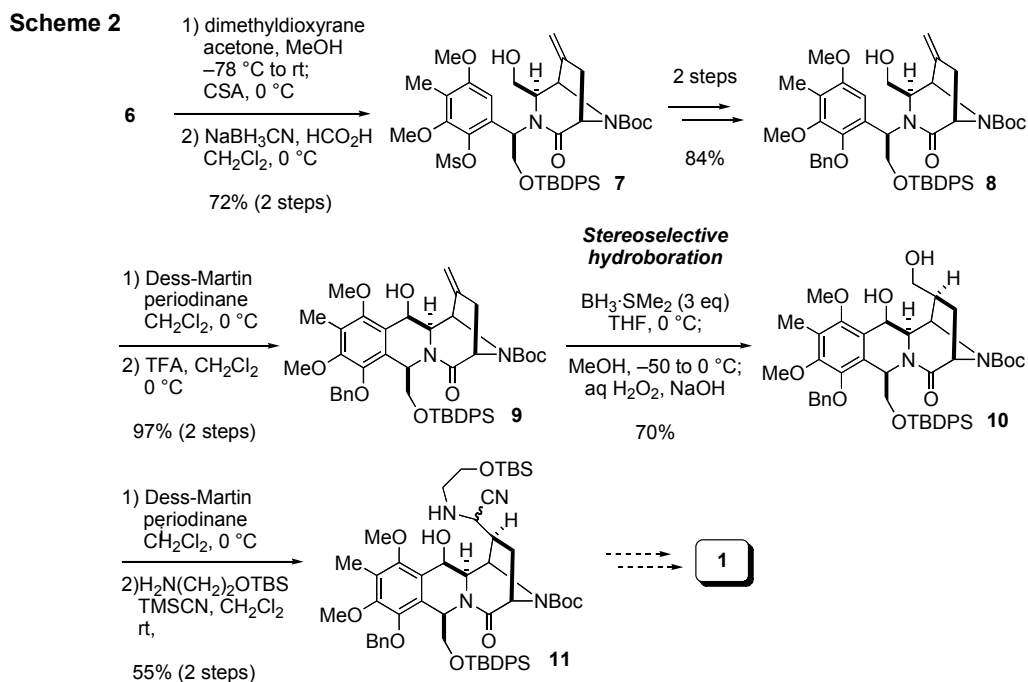
天然物に特徴的なビシクロ [3.2.1] 骨格の構築は、当初、歪みのため困難が予測された。これに対し、森は、広範な条件検討の結果見出した作業仮説に基づき、分子内 Heck 反応を用いて目的とするビシクロ環状エナミド **6** の合成に成功した。



このビシクロ環状エナミド **6** に対しジメチルジオキシランによる酸化を行い、生じたヘミアミナールの還元を行った (Scheme 2)。この際、ビシクロ [3.2.1] 環の不安定性に起因する困難を伴ったが、条件検討の結果、これを克服する条件を見出し、目的のアルコール体 **7** へと導いた。続く4工程の変換を経て、天然物の基本骨格となる4環性化合物 **9** を立体選択的に合成した。**9** の末端オレフィンへの酸素官能基導入に際しては、立体選択的ヒドロホウ素化の検討を行った。その結果、ラクタムを還元的に損なうことなくヒドロホウ素化が進行する条件を見出し、目的のジ

オール体 **10** を天然物と同じ立体化学を有する単一のジアステレオマーとして、良好な収率で得ることに成功した。

ジオール体 **10** の 1 級水酸基に対して天然物の有するオキサゾリジンの前駆体を導入し、ナフチリジノマイシンの全ての炭素骨格、および全合成に必要な官能基の全てを有する合成中間体の合成に成功した。本研究の進度は海外の他の研究グループと比して遜色のないものであると評価することができ、本合成法によりナフチリジノマイシンの全合成が達成されるものと確信している。



以上のように、森は顕著な生物活性を有するナフチリジノマイシンの全合成を目的として研究を行い、光学活性体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。