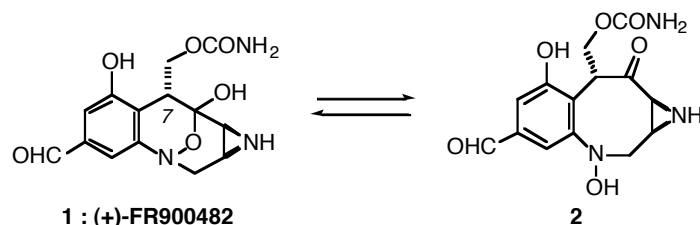


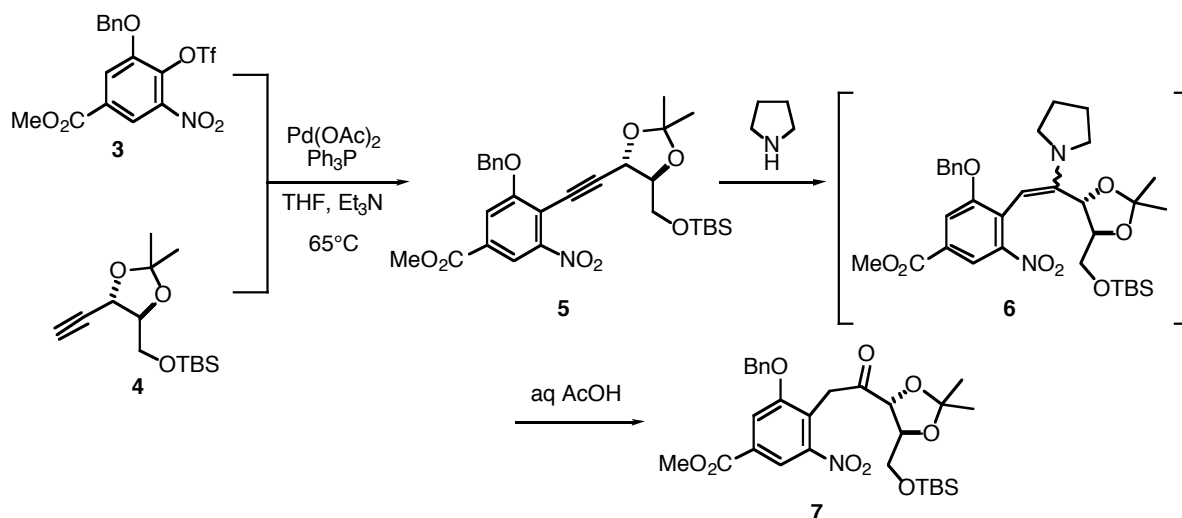
FR900482 (**1**) は、藤沢薬品工業のグループによって単離・構造決定された抗腫瘍性抗生物質であり、DNA の配列特異的なアルキル化によってその機能を発現することが明らかとなっている (Figure 1)。ヒドロキシルアミンヘミアセタールやアジリジンを含む高度に官能基化された構造を有する **1** は、合成目標分子としても興味深く、過去の合成例からもベンズアゾシノン骨格 **2** の構築と 7 位側鎖の立体選択的な導入は特に困難であることが分かっている。鈴木は、簡便かつ穏和な反応条件によってこの二つの課題が解決できることを明らかにし、**1** の効率的な全合成を達成した。

Figure 1



まず鈴木は、ベンズアゾシノン骨格構築に向け、FR900482 (**1**) の基本骨格を構成する炭素原子を全て含むケトン **7** の効率的かつ位置選択的な合成方法を開発した。トリフラート **3** とアセチレン **4** とをカップリングして得たアルキン **5** に、ピロリジン共役付加させてエナミン **6** とし、これを含水酢酸で加水分解することにより、ケトン **7** を収率良く合成した (Scheme 1)。

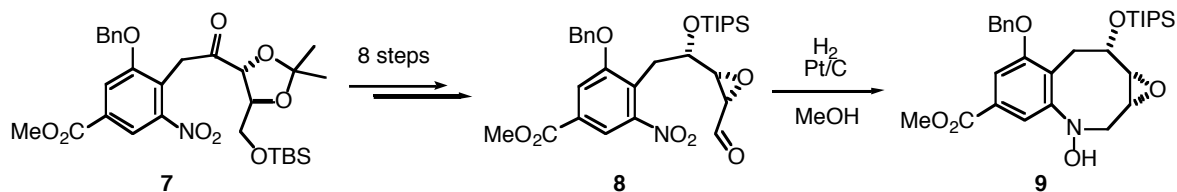
Scheme 1



続いて鈴木は、ニトリアルデヒド体 **8** をメタノール中、触媒として Pt/C を用いて水素雰囲気

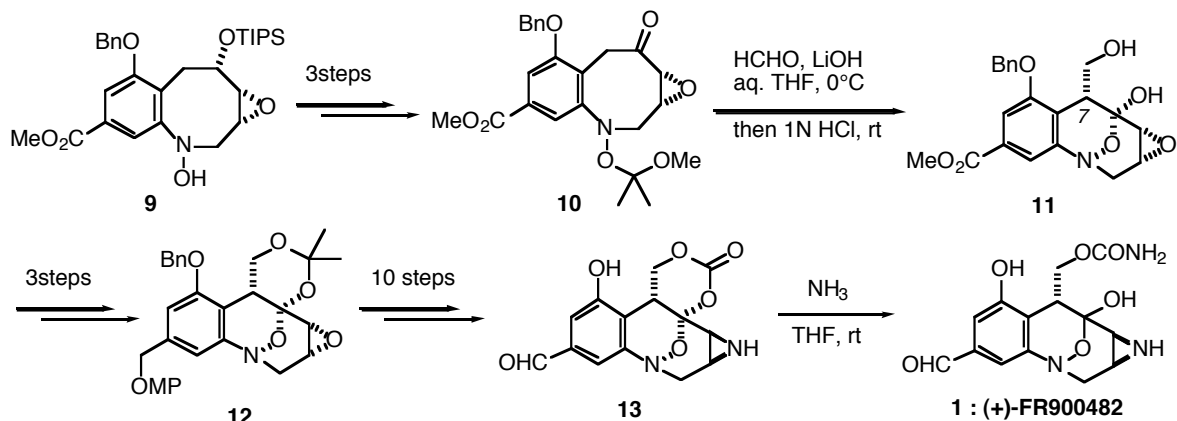
下に室温で攪拌すると、分子内還元的ヒドロキシルアミノ化反応が速やかに進行し、*N*-ヒドロキシベンズアゾシン **9** が収率良く得られることを見出した (Scheme 2)。

Scheme 2



さらに **9** をケトン **10** へと変換後、含水 THF 中、水酸化リチウムを塩基として用い、ホルムアルデヒドとの aldol 反応を行った後、系内に希塩酸を加えることにより、7 位への立体選択的なヒドロキシメチル基の導入と、ヘミアセタール骨格の構築を連続的に行うことに成功した (Scheme 3)。得られた **11** をエポキシド **12** を経てカーボネート **13** へと導き、これを加アンモニア分解することにより、光学活性な FR900482 (**1**) の全合成を達成した。

Scheme 3



以上のように、鈴木は FR900482 (**1**) の効率的な全合成経路を確立し、**1** の種々の類縁体を効率良く合成する道を開いた。その過程において見出されたケトン合成反応、分子内還元的ヒドロキシルアミノ化反応、およびヒドロキシメチル化／ヘミアセタール化反応は、いずれも無水・極低温条件を必要としない上に、官能基の位置や立体化学を高度に制御できることから、従来の合成ルートに比べてより実用的であることは明らかである。これにより **1** およびその類縁体の放射性元素標識体などの合成が容易となり、作用機序解明や体内動態研究の進展が期待される。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る。