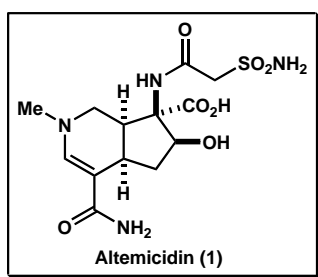


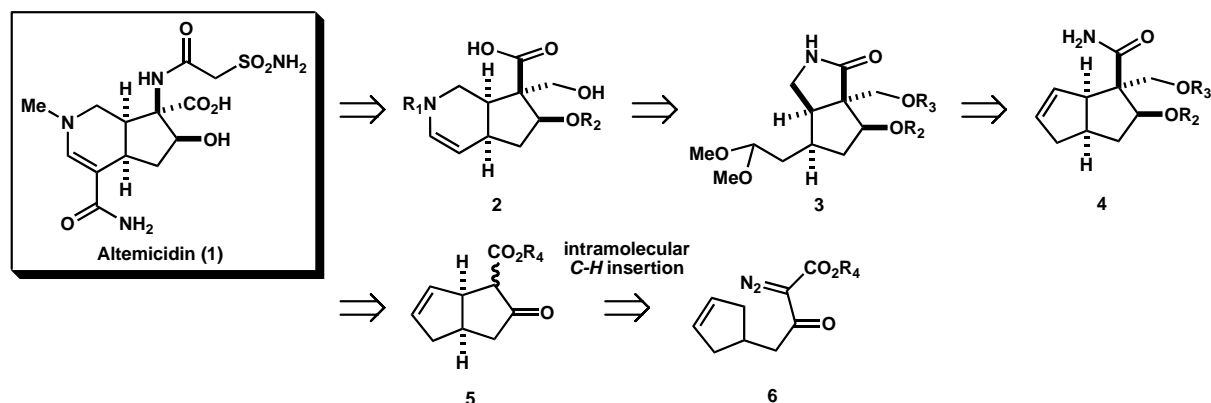
## 論文要旨

論文題目      Altemicidin の合成研究  
氏名            川本 諭一郎

【背景と目的】Altemicidin (1) は 1989 年の Takeuchi らにより、*Streptomyces sioyaensis* SA-1758 から単離、構造決定された抗生物質であり、微生物の代謝産物として単離された最初の 6-アザインデンモノテルペンアルカロイドである<sup>1</sup>。最近、イソロイシル tRNA 合成酵素阻害作用を有する Altemicidin 類縁体も単離され<sup>2</sup>、注目を浴びつつある。構造上の特徴としては、 $\beta$ -ヒドロキシ $\alpha$ -二置換 $\alpha$ -アミノ酸とカルバモイルエナミンが挙げられる。多くの官能基を有する $\alpha$ -二置換 $\alpha$ -アミノ酸の効率的合成には良い方法が無く、全合成にはその立体選択的な構築が鍵となるが、現在のところ全合成例は Kende らによる一例のみである<sup>3</sup>。そこで、活性、構造、両面において興味深い Altemicidin (1) の効率的な合成法の開発を目的として研究を行った。

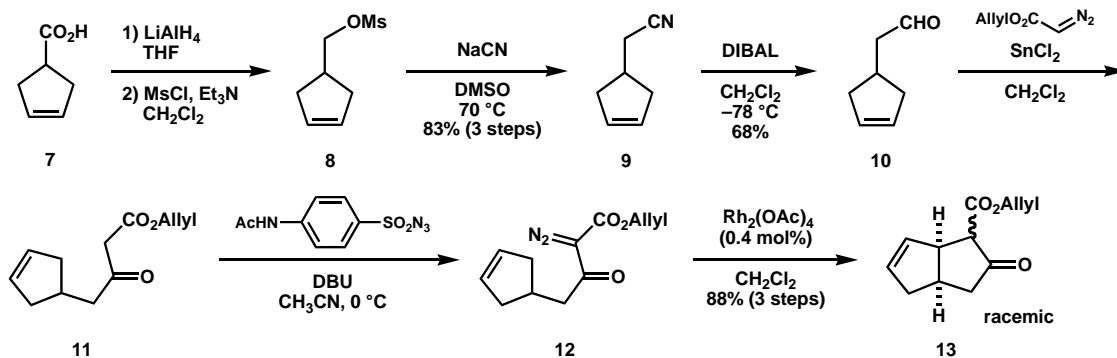


【逆合成解析】最初に逆合成解析を示す (Scheme 1)。四置換炭素への窒素原子の導入とその側鎖の伸長、及びエナミン下部の一炭素増炭等は合成の終盤で行うこととし、Altemicidin のアザビシクロ基本骨格を有する **2** を重要中間体として設定した。環状エナミド構造はアミド **4** よりラクタム **3** を経由して環拡大することにより構築するものとし、アミド **4** は二環性β-ケトエステル **5** より、四置換炭素とそれに隣接する二級水酸基を立体選択的に構築しつつ合成可能と考えた。さらに **5** はジアゾ化合物 **6** の分子内 *C-H* 挿入反応により得ることとした。



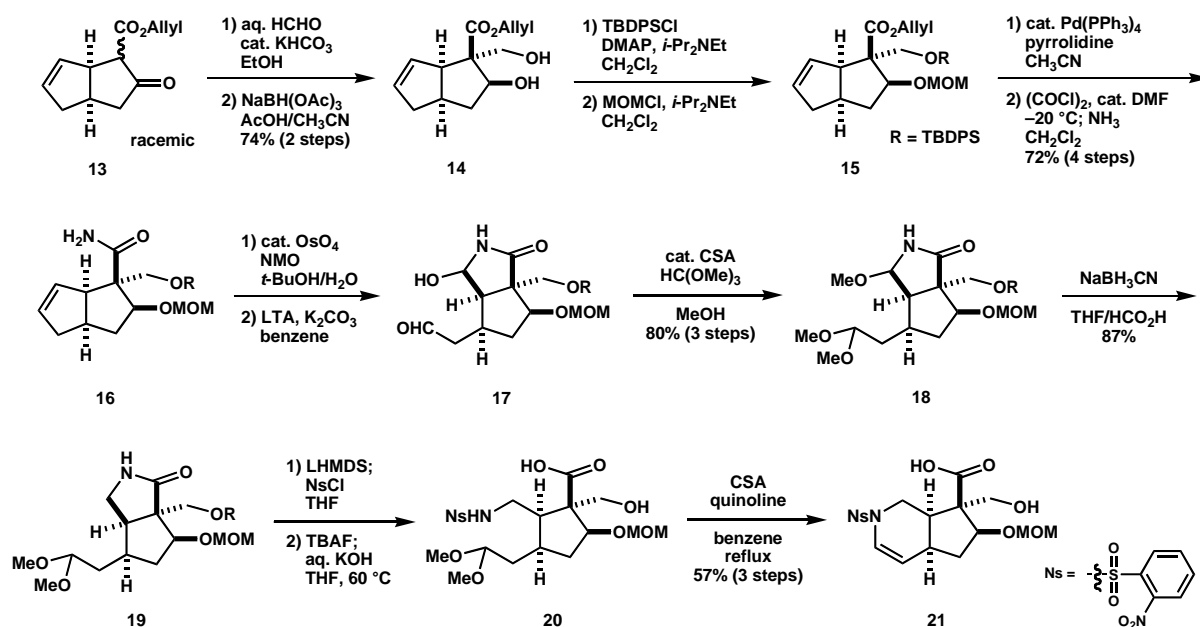
Scheme 1

【結果と考察】最初に、*C-H*挿入反応前駆体 **12** を文献既知のカルボン酸 **7** より 6 工程にて合成した (Scheme 2)。まず、カルボン酸 **7** をLAHで還元して得られるアルコールをメシル化体 **8** とし、ニトリル **9** へと変換した。続いてDIBAL還元より得られるアルデヒド **10** をRoskampらの方法<sup>5</sup>により β-ケトエステル **11** とした後、ジアゾ化し*C-H*挿入反応前駆体 **12** を得た。ここで触媒量の酢酸ロジウムで処理すると*C-H*挿入反応が良好に進行し、望みの環化体 **13** の合成に成功した。この*C-H*挿入反応は当研究室で開発された手法をもとに、不斉非対称化への応用も検討されている<sup>6,7</sup>。



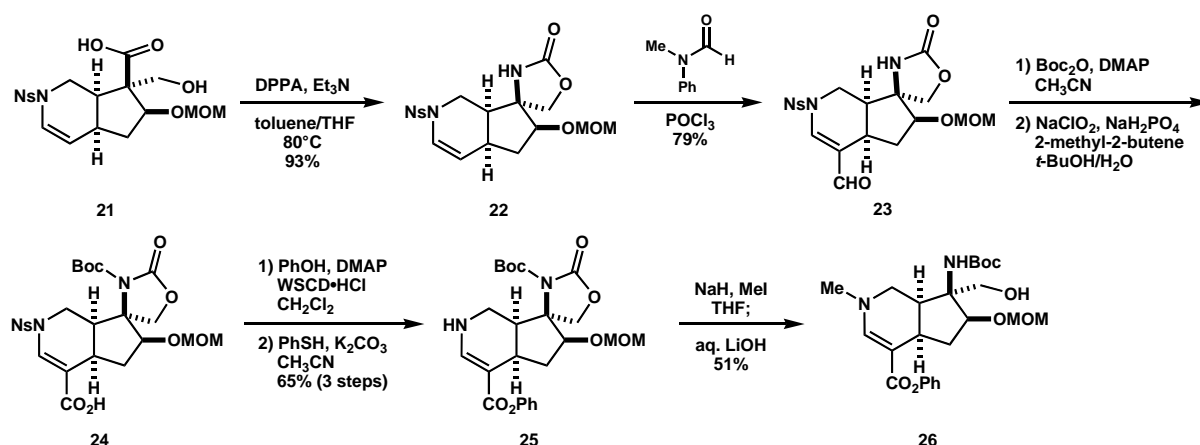
Scheme 2

次に、β-ケトエステルα位のヒドロキシメチル化、ケトンの還元により四置換炭素とそれに隣接する二級水酸基を立体選択的に構築し、ジオール **14** とした (Scheme 3)。すなわち二環性化合物 **13** のシス骨格を利用することにより、連続する四つの立体中心を効率良く制御できた。得られた **14** のジオールをそれぞれ TBDPS 基、MOM 基で保護した後、アリルエステルをアミド **16** へと変換した。続いて、二重結合を酸化的に切断し、メタノール中酸処理することにより **18** としたのち、ヘミアミナル部分を還元シラクタム **19** を得た。ここでラクタム **19** をノシル(Ns)基により活性化し、TBDPS 基の除去後イミドを塩基性条件に付したところ、開環したカルボン酸 **20** が得られた。さらに、ベンゼン中 CSA、キノリンで処理することにより二分子の脱メタノール化とともに環化が進行し、望みの環状エナミド **21** とした。以上のように、Altemicidin のアザピシクロ ~ ~ 基本骨格を有する環状エナミド **21** を二環性β-ケトエステル **13** より 13 工程で構築することができた。



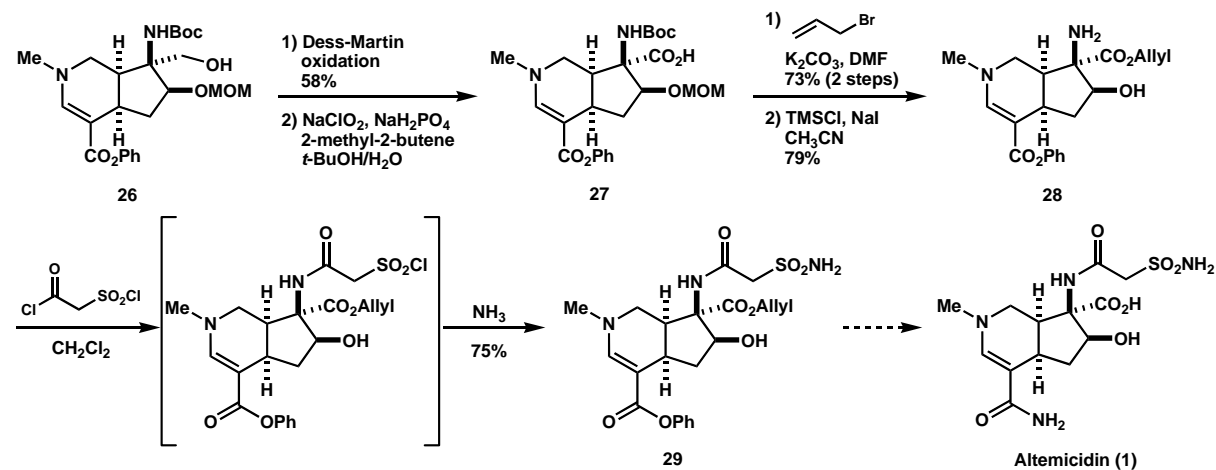
Scheme 3

続いて得られた **21** に対し、官能基の導入を行った (Scheme 4)。得られたβヒドロキシカルボン酸 **21** をトルエン中加熱還流下、DPPA、Et<sub>3</sub>Nで処理したところ、望みのCurtius転位反応が進行し、系中で生成するイソシアネートがアルコールで捕捉されたオキサゾリジノン **22** を得ることができた。次に **22** のエナミドから Vilsmeier 型の反応により一炭素増炭し、オキサゾリジノンの Boc イミドへの変換、アルデヒドの酸化を行ない **24** とした。続いてフェニルエステル化、Ns 基の除去後、共役カーバメート **25** の *N*-メチル化を行い、そのまま塩基処理することによりイミドが開いた化合物 **26** を得た。



Scheme 4

さらに開環により生じた一級水酸基をカルボン酸 **27** へと酸化した後、そのアリル化、TMSI による Boc 基と MOM 基の除去を行ないアミノアルコール **28** とした (Scheme 5)。ここで遊離したアミンに対し側鎖を導入した。すなわち、クロロスルホニルアセチルクロリドで処理するとまず *N*-アシル化された後、アンモニアガスを用いることにより残るスルホニルクロリドがアミド化された **29** が得られた。このように基本骨格構築後、四置換炭素への窒素原子の導入とその側鎖の伸長、及び一炭素増炭に成功し、現在全合成達成へ向け最後の変換を検討中である。



Scheme 5

#### 【参考文献】

- 1) Takahashi, A.; Kurasawa, S.; Ikeda, D.; Okami, Y.; Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1556.
- 2) Houge-Frydrych, C. S. V.; Gilpin, M. L.; Skett, P. W.; Tyler, J. W. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 364.
- 3) Kende, A. S.; Liu, K.; Jos Brands, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10597.
- 4) Depres, J. P.; Green, A. E. *Org. Synth.* **1998**, *75*, 195.
- 5) Holmquist, C. R.; Roskamp, E. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3258.
- 6) Davies, H. M. L.; Hansen, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9075.
- 7) (a) Kurosawa, W.; Kobayashi, H.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9615. (b) Kurosawa, W.; Kan, T.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8112. (c) Kurosawa, W.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Synlett* **2003**, 1028.