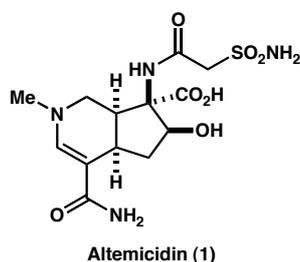
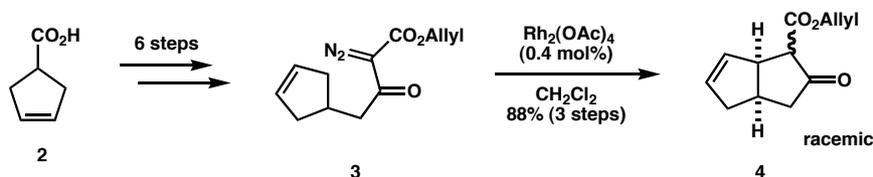


Altemicidin (1) は1989年 Takeuchi らにより、*Streptomyces sioyaensis* SA-1758 から単離、構造決定された抗生物質であり、微生物の代謝産物として単離された最初の6-アザインデンモノテルペンアルカロイドである。構造上の特徴としては、 β -ヒドロキシ- α -二置換- α -アミノ酸とカルバモイルエナミンが挙げられる。多くの官能基を有する α -二置換- α -アミノ酸の効率的合成には良い方法が少なく、全合成にはその立体選択的な構築が鍵となるが、現在のところ全合成例は Kende らによる一例のみである。そこで川本は、活性、構造、両面において興味深い 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。

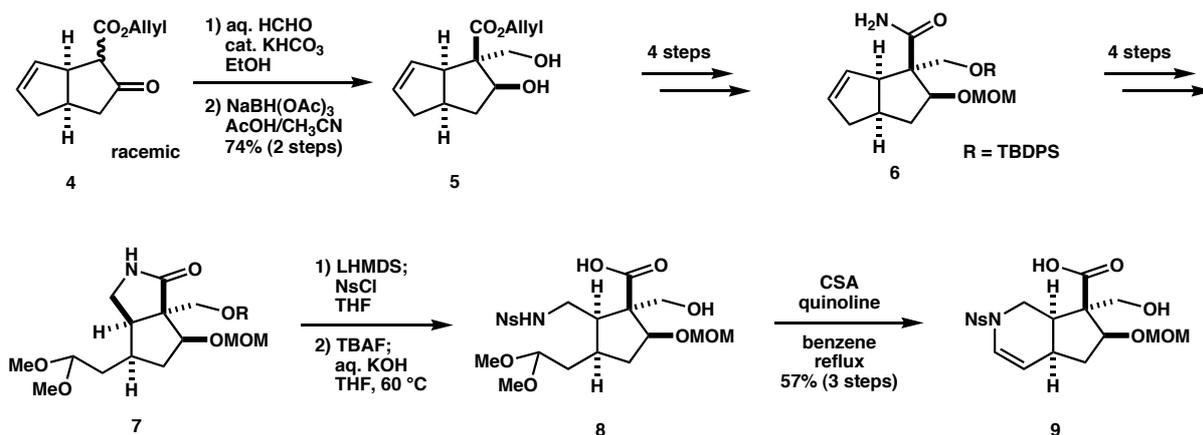


最初に、文献既知のカルボン酸 **2** より 6 工程にて合成した α -ジアゾ- β -ケトエステル **3** を触媒量の酢酸ロジウムで処理して $C-H$ 挿入反応を行ない、望みの環化体 **4** への変換に成功した (Scheme 1)。この $C-H$ 挿入反応は不斉非対称化への応用も可能であり、注目に値する。



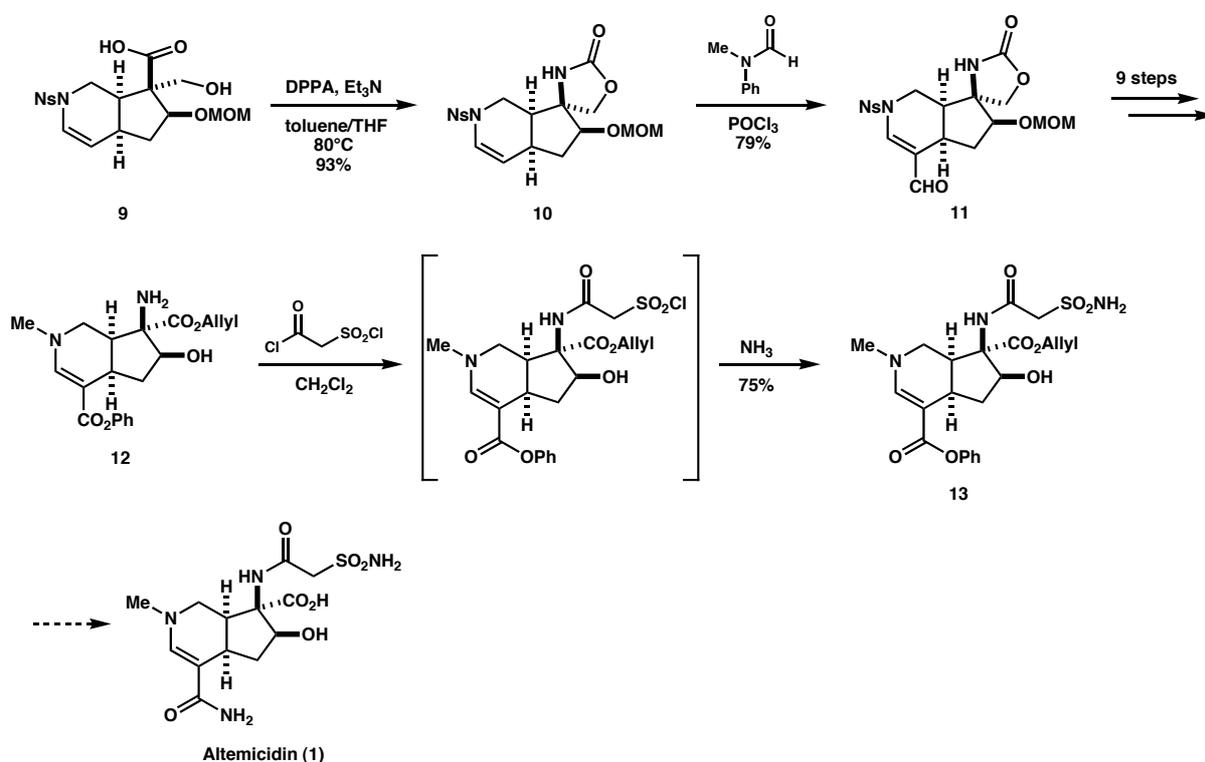
Scheme 1

次に、 β -ケトエステルの 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 **5** とした (Scheme 2)。川本は、二環性化合物 **4** のシス骨格を巧みに利用して、連続する四つの立体中心を非常に効率良く制御した。続いてアミド **6** へと変換した後、二重結合の酸化的開裂等によりラクタム **7** とした。ここでラクタム **7** 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すことにより、開環したカルボン酸 **8** を得た。これをベンゼン中、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 **9** とした。以上のように、川本は Altemicidin のアザビシクロ[4.3.0]基本骨格を有する環状エナミド **9** を二環性 β -ケトエステル **4** より 13 工程で構築することができた。



Scheme 2

続いて得られた **9** に対し、官能基の導入を行った (Scheme 3)。β-ヒドロキシカルボン酸 **9** をトルエン中加熱還流下、DPPA、Et₃N で処理したところ、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 **10** を得た。次に **10** のエナミドから Vilsmeier 型の反応により一炭素増炭し、共役尿素構造構築の足がかりとなるホルミル基を導入した。



Scheme 3

さらに 9 段階を経てアミノアルコール **12** へと変換した。ここでクロロスルホニルアセチルクロリドで処理したところ、N-アシル化後、アンモニアガスを用いることによりスルホニ

ルクロリドがアミド化された **13** が得られた。**13** はアリル基の除去、フェニルエステルのアミド化により altemicidin へと容易に変換可能な中間体である。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た。

以上、川本は独自の方法論により、天然物へと誘導可能なすべての官能基を有する altemicidin 前駆体 **13** への効率的合成経路を確立し、全合成達成への道を開いた。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。