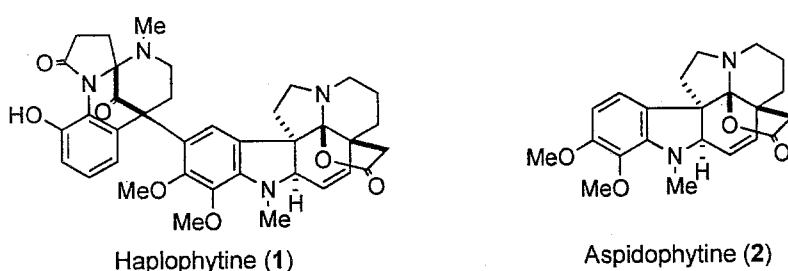


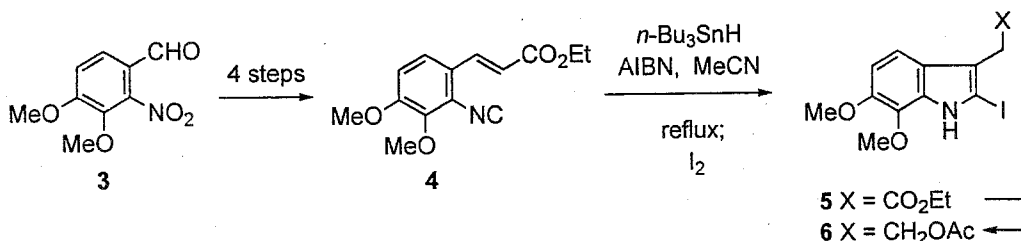
審査の結果の要旨

氏名 鷲見 信二郎

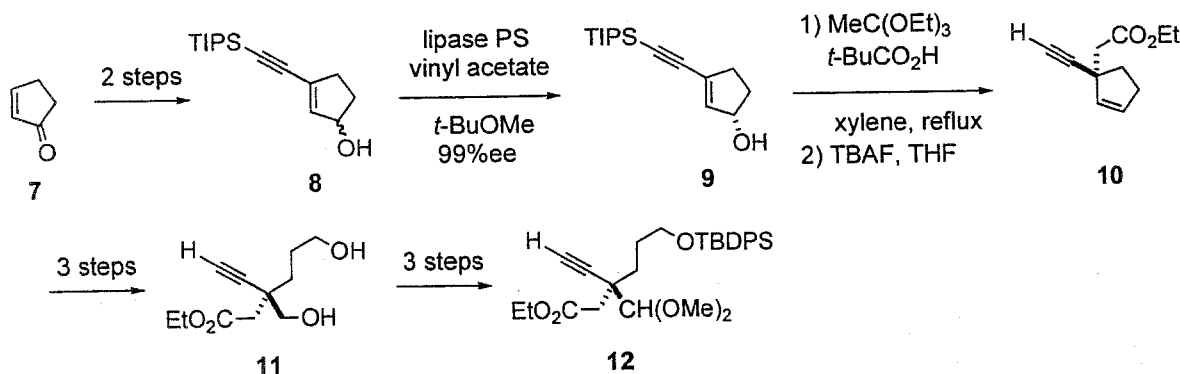
Haplophytine (1)は、*Haplophyton cimidum* の葉から単離された殺虫作用のあるアルカロイドで、1975年に構造決定がなされた。一方、aspidothytine (2)は、haplophytine (1)の酸分解により得られ、ラクトン化されたアスピドスペルマ骨格を有している。Aspidothytine (2)の合成は1999年に Corey らによって報告されたのが唯一の例であるが、haplophytine (1)の全合成は未だ達成されていない。鷲見は、haplophytine (1)の全合成を究極的な目的とし、その重要な合成中間体である aspidothytine (2)の効率的全合成ルートの開発を行なった。



まず鷲見は、2-ニトロベラトルアルデヒド 3 より数工程で合成したイソニトリル 4 をラジカル環化反応に付しインドールを形成したのち 2 位をヨウ素で置換、さらに官能基変換を行いインドールユニット 6 を合成した。この合成法は、各工程とも高収率であり複雑な後処理を必要としないことからスケールアップ可能な優れた合成法となっている。

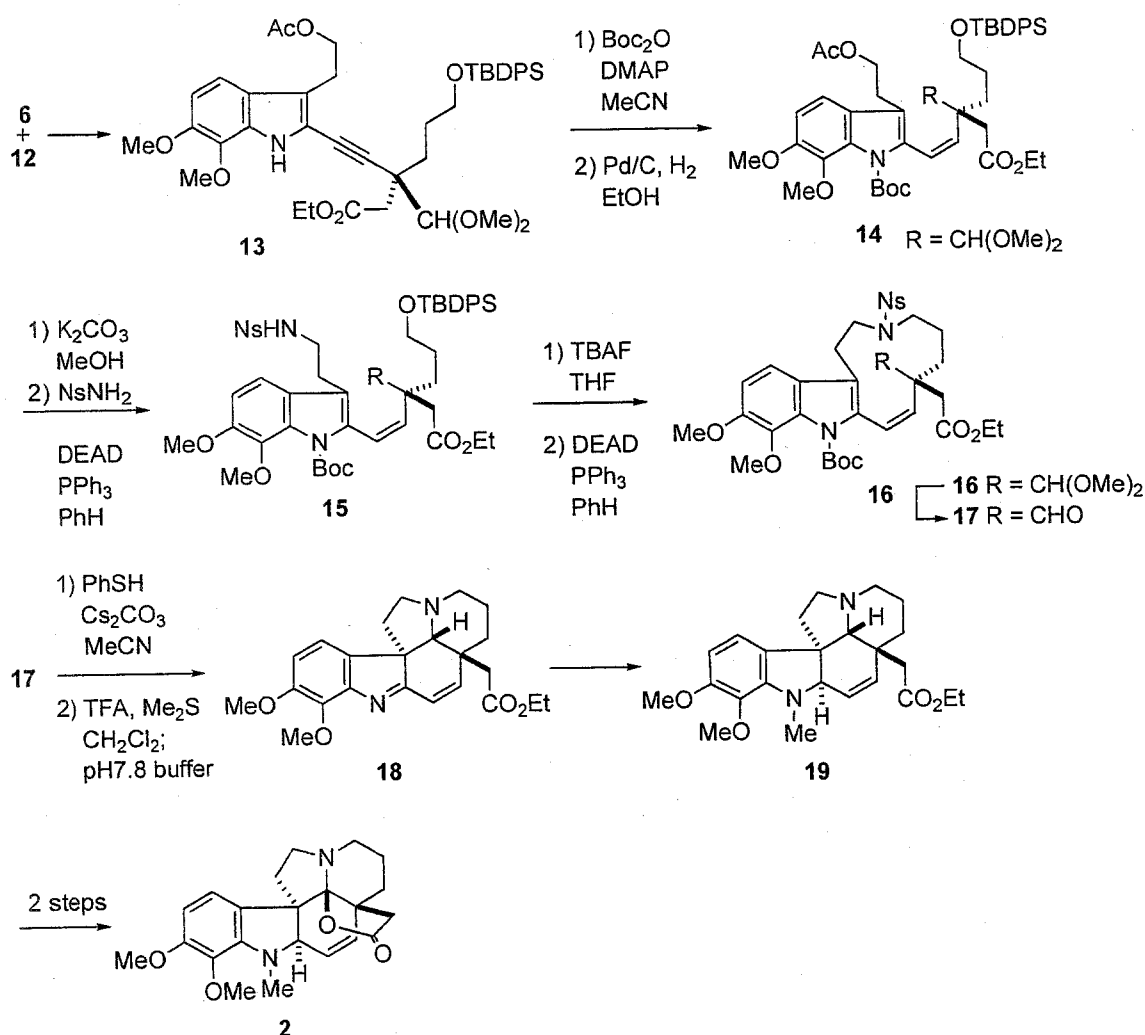


次に鷲見は、アセチレンユニット合成の鍵となる光学活性な 4 級炭素の構築法を検討し、酵素による光学分割により調製した (*S*)-シクロペンテノール 9 を Claisen-Johnson 転位反応に付すことにより (*R*)-シクロペンテン 10 へと導くことに成功した。この際アセチレンの保護基を TMS 基から TIPS 基に変更することにより Claisen-Johnson 転位反応の収率が向上することを見出している。10 のオレフィン部分を酸化的に切断したのち、数工程を経て目的とするアセチレンユニット 12 を合成した。



続いて驚見は、6 と 12 を菌頭反応により縮合し、得られた 2-アルキニルインドール 13 のシスオレフィンへの選択的な部分還元を検討した。その結果、13 のアミノ基無保護のままではアルカンまで還元が進行するが、アミノ基を嵩高くかつ電子求引性の Boc 基で保護することによりシスオレフィン 14 のみが定量的に得られることを見出した。さらに 14 の 3 位側鎖側に Ns アミド基を導入したのち閉環することにより、14 から 77% の収率で 11 員環環状アミン 16 を合成した。16 のアセタールを除去し 17 としたのち Ns 基及び Boc 基の脱保護を連続して行うことにより 5 環性化合物 18 を単一の異性体として得ることに成功し、Ns アミド基を用いるこの合成戦略がアスピドスペルマ骨格の構築に極めて有効であることを明らかにした。

最後に 18 の立体選択的 1,2 還元とアミノ基の還元的メチル化を行なったのち Corey らの方法を用いて酸化的ラクトン化を行い(-)-aspidophytine (2) の全合成を達成した。



驚見は、haplophytine (1) の生合成前駆体であり、また重要な合成中間体である (-)-aspidophytine (2) の効率的な合成ルートの開発に成功し、haplophytine (1) の全合成に向かって大きく前進した。また、本合成法は広くアスピドスペルマアルカロイド類の合成にも応用可能であり、薬学研究に寄与するところ大である。よって、博士 (薬学) の学位を授与するに値すると認めた。