

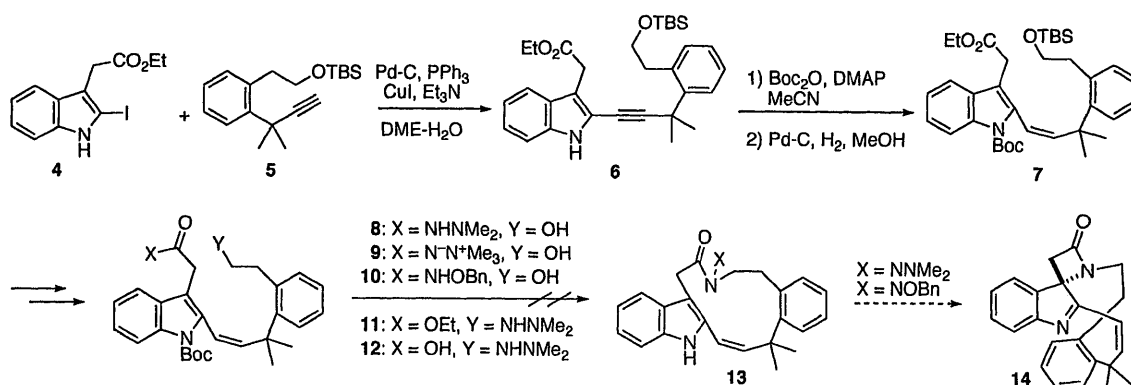
## 審査の結果の要旨

氏名 森元 俊 晴

Chartelline 類(1-3)は1985年、Cristophersenらにより海洋コケムシ *Chartella papyracea* から単離された海洋性アルカロイドである。本化合物は中心となる十員環骨格に加え、イミダゾール、インドレニン、スピロβラクタム環といった複素環骨格を有している。さらに、高度にハロゲン化された特異な構造を有しているため、様々な生理活性が期待されているが、その詳細は未だ明らかとなっていない。Chartelline 類の合成研究は数例報告されているが、全合成の報告は Baranらによる一例のみである。そこで、森元は、この特異な構造と未知の生理活性に興味を持ち、Chartelline 類の効率的な全合成を目指して研究を行った。

まず、アミド窒素上に脱離基を有する大環状ラクタムからインドール環との反応を利用してスピロβラクタム環を合成するルートを検討した(Scheme 1)。当研究室で開発されたイソニトリルのラジカル環化反応を用いて合成した2-ヨードインドール4にβ-テトラロンから8工程を経て合成したアルキン5を菌頭反応により導入し、カップリング体6を合成した。インドール窒素をBoc基で保護、接触水素化反応により、アルキン部位をシス-オレフィン7へと変換した。得られた7からエステル部位をヒドラジド8、ヒドラジニウム塩9へと変換し、光延反応などにより、十二員環ラクタムの環化を試みたが望む環化は進行しなかった。そこで、反応性の高いヒドロキサム酸エステル10とした後、同様に光延反応を行ったが、複雑な混合物を与えるのみであった。次に、TBS基を除去、得られたアルコール部位をヒドラジン11へと変換後、トリメチルアルミニウムによる環化やエステルをカルボン酸12へと変換し、縮合反応を行った。しかしながら、ヒドラジン11、12は非常に不安定であったため、マクロラクタム環13を構築することはできなかった。

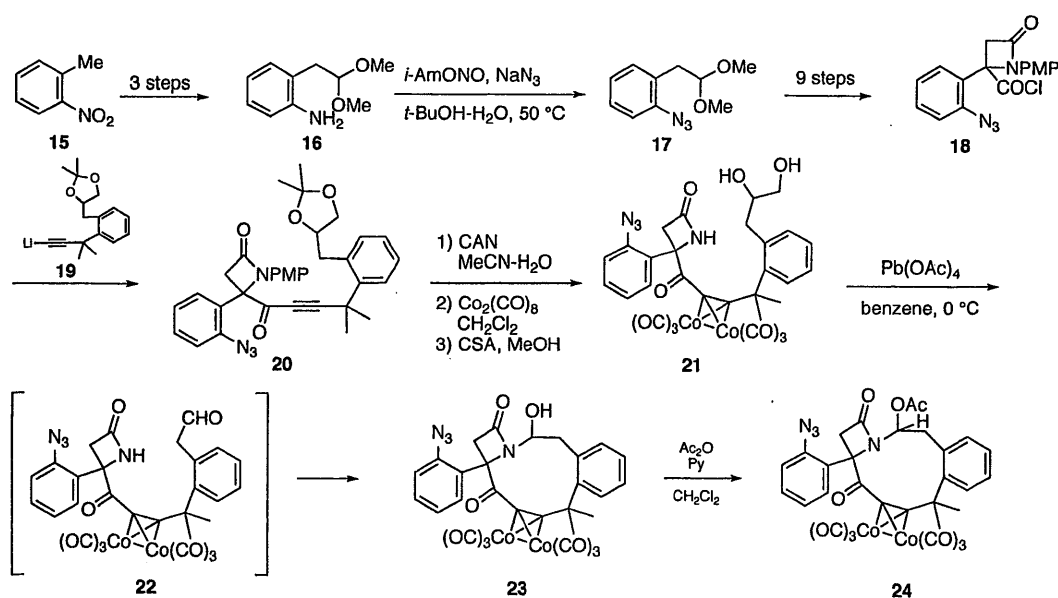
Scheme 1



このように前述の合成ルートでは、望む反応を行うことが困難であったので、森元は合成序盤にβ-ラクタム環を構築後、アルキンユニットの導入、十員環ラクタム形成を行うことで、Chartelline 類の母骨格を構築することにした(Scheme 2)。市販の2-ニトロトルエン(15)を出発原料として Leimgruber-Batcho 法により増炭を行った後、エナミンの加メタノール分解、ニトロ基の還元を行いアニリン16へと変換した。続

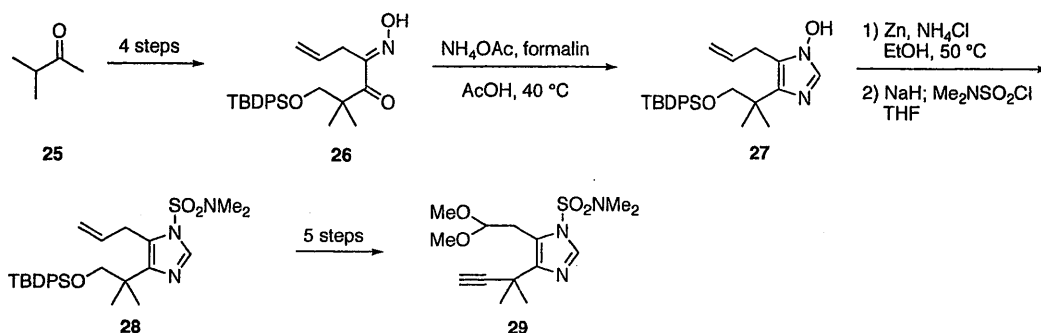
いて、アセタール存在下に亜硝酸イソアミルとアジ化ナトリウムで処理することで中性条件下アニリン窒素部位にアジド基を導入し、フェニルアジド **17** を得た。さらに、9 工程を要して酸塩化物 **18** へと変換し、アルキンユニット導入の前駆体とした。温和な条件下アルデヒドへと変換可能なジオールユニット **19** とのカップリングを行い **20** を合成した。続いて、*p*-メトキシフェニル基の除去とコバルト錯体としてアルキンの保護を行った後、アセトニドの除去を行いジオール **21** とした。四酢酸鉛を用いて処理を行うことで、望むアルデヒド **22** が生成した後、反応系中でアミド窒素と反応した十員環化合物 **23** を得た。**23** の安定性を考慮し、粗成生物をアセチル化した後、構造解析を行い十員環化合物 **24** であることを明らかにした。

Scheme 2



また、Chartelline 類合成に必要な 4, 5-二置換イミダゾールユニットの合成を行った(Scheme 3)。市販のイソプロピルメチルケトン (**25**)を出発原料とし、4 工程を経て $\alpha$ -ケトオキシム **26** へと変換後、Gallagher らの方法に従い酢酸中、ホルマリンと酢酸アンモニウムで処理することにより *N*-ヒドロキシイミダゾール誘導体 **27** を得た。さらに、N-O 結合の切断、イミダゾール窒素の保護を行いイミダゾールユニット **28** へと変換した。続いて、5 工程を経て側鎖部分に必要な官能基の導入を行い **29** とし、イミダゾールユニットの合成を達成した。

Scheme 3



以上のように、森元は様々な複素環が縮環した特異な構造を有する Chartelline 類(1-3)の全合成を目的として研究を行い、4,5-二置換イミダゾールユニットの合成と母骨格である十員環骨格の合成経路を確立した。これにより、Chartelline 類の全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。