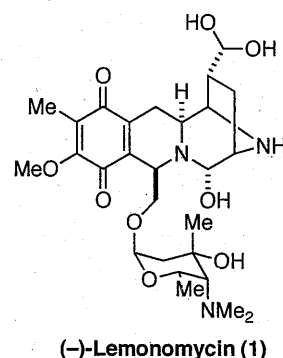


審査の結果の要旨

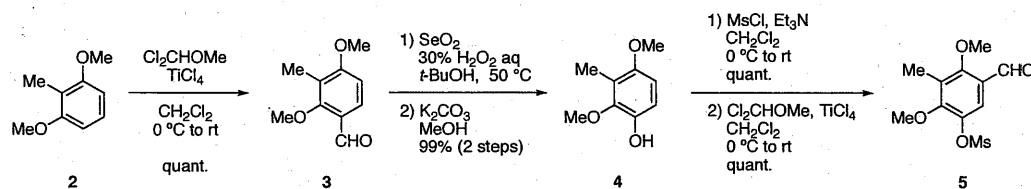
氏名 赤岩 路 則

(-)-レモノマイシン (1) は 1964 年、放線菌の一種である *Streptomyces candidus* より単離され、2000 年に構造決定されたテトラヒドロイソキノリンアルカロイドである。近年 MRSA や VRE に対して優れた抗菌活性を示すことが報告されており、新規医薬品のリード化合物として重要な化合物である。構造上の特徴としては窒素原子を含むビシクロ[3.2.1]骨格が挙げられ、また、2,6-ジデオキシ-4-アミノ糖を有しており合成化学的にも興味深い。しかし、その全合成の報告は Stoltz らによる一例のみであり、赤岩は誘導体合成にも適用可能な合成ルートの確立を目指し、全合成研究を行った。



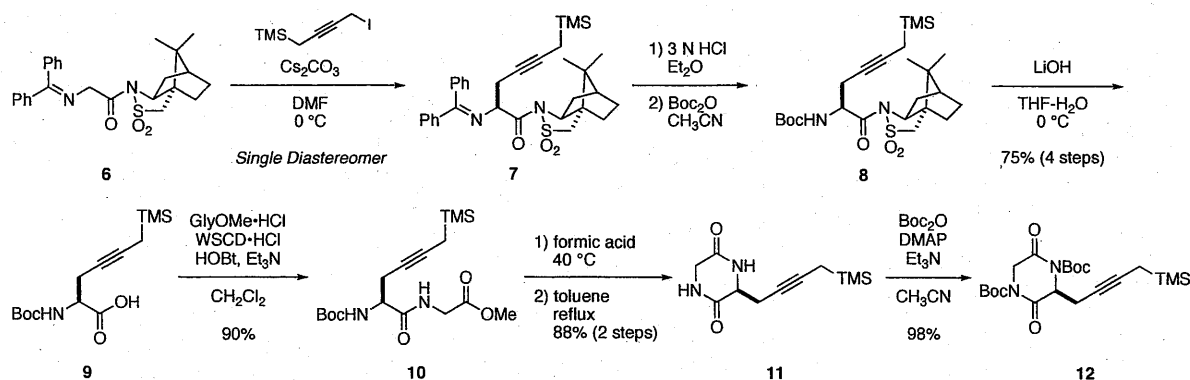
まず、出発原料であるジメトキシトルエン 2 をホルミル化し、アルデヒド 3 とした (Scheme 1)。続いて Baeyer-Villiger 酸化と塩基処理によりフェノール 4 へと変換し、フェノールをメシル化後に、位置選択的なホルミル化を行うことで目的の芳香族アルデヒド 5 を合成した。

Scheme 1



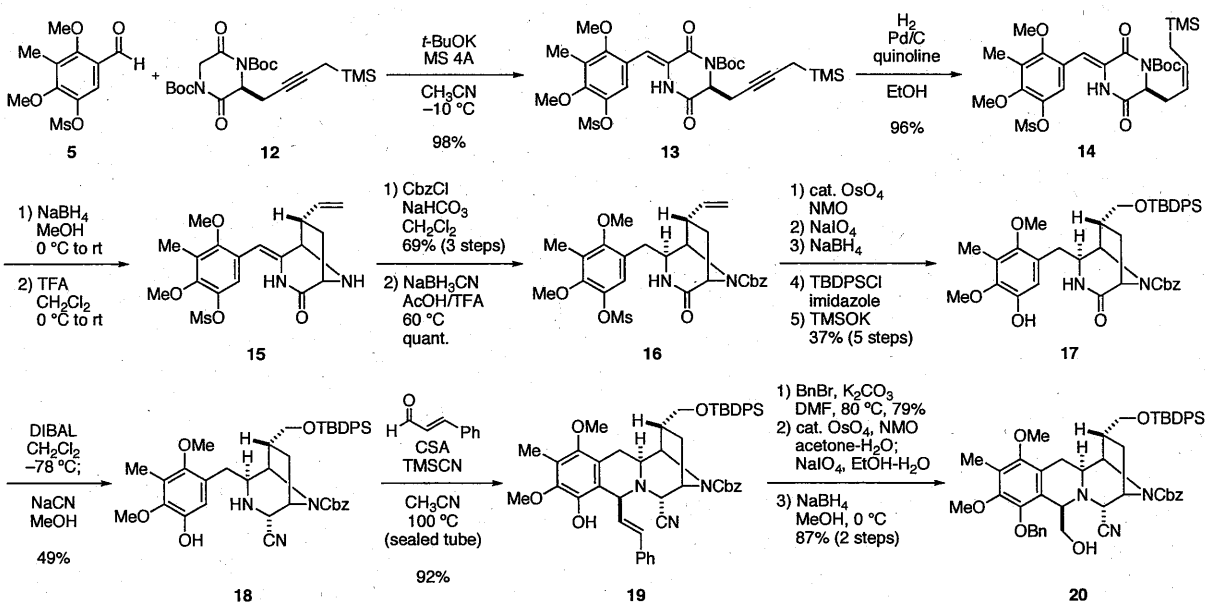
次に、赤岩は光学活性ジケトピペラジンの合成を行った (Scheme 2)。グリシン誘導体 6 をヨウ化プロパルギルで不斉アルキル化して単一のアルキル化体 7 を得た。続いてイミンを加水分解し、生じたアミンを Boc 基で保護して化合物 8 とした。8 を塩基性条件下で加水分解してプロパルギルグリシン誘導体 9 を得た。9 をグリシンエチルエステルと縮合させ化合物 10 とした後に、Boc 基の除去と続く環化によりジケトピペラジン骨格を構築し化合物 11 へと導いた。最後に二つのアミド部位の窒素原子に Boc 基を導入し、望みとするジケトピペラジンユニット 12 を合成した。

Scheme 2



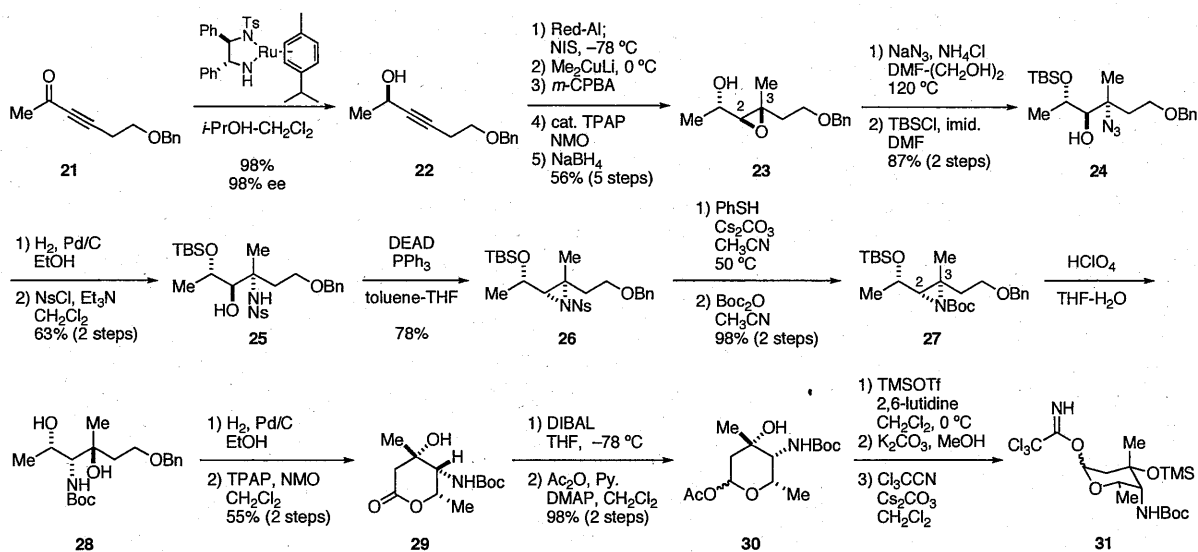
二つのユニットの合成を終えたので、次に **Scheme 3** のように(-)-レモノマイシン (1) のアグリコン合成を行った。まず、カップリング体 **13** を Z 体選択的に得た後、**13** の三重結合部位の部分還元でアリルシラン **14** とし、鍵反応である分子内 Hosomi-Sakurai 反応により、立体選択的に化合物 **15** を得ることに成功した。**15** の二級アミンを Cbz 基で保護した後、酸性条件下エナミド部位の還元を行い、立体選択的に化合物 **16** を得た。**16** はその後、五段階にてフェノール **17** へと変換した。**17** のラクタムは DIBAL 還元後シアン化ナトリウムを作用させることでアミノニトリル **18** とした。次に Pictet-Spengler 反応により、B 環構築を試み、シンナムアルデヒド、カンファースルホン酸、シアン化トリメチルシリルを用いて加熱することにより、熱力学的に有利な四環性化合物 **19** を単一のジアステレオマーとして得る事に成功した。**19** は常法により二段階で、レモノマイシンのアグリコンユニットであるアルコール **20** へと変換した。以上、赤岩は(-)-レモノマイシン (1) の鍵中間体である四環性化合物 **20** の効率的合成法を確立した。

Scheme 3

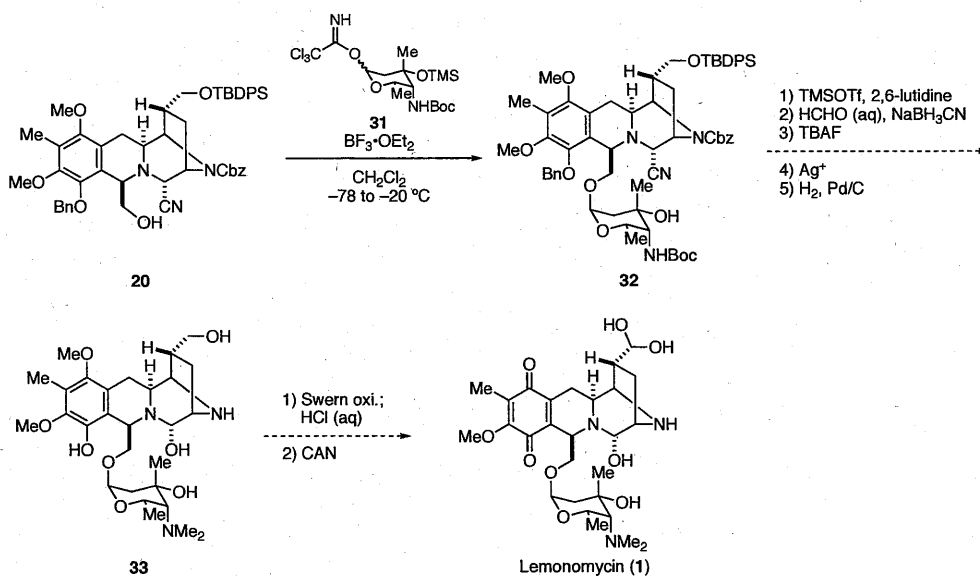


アグリコン部分の合成を終えたので、次に赤岩はアミノ糖部位の合成を行った (**Scheme 4**)。ケトン **21** の不斉還元で得た光学活性プロパルギルアルコール **22** は常法により *anti*-2,3-エポキシアルコール **23** へと変換した。続くアジド基の導入は、より立体的に混んでいる 3 位に導入された。二級水酸基の一つを TBS 基で保護し、アジド基の還元、Ns アミド化により化合物 **25** とした。**25** は光延反応条件により、速やかにアジリジン環を形成し **26** を与えた。続いて、Ns 基を Boc 基へとかけかえ **27** とした後、アジリジン環の位置およびジアステレオ選択的な開環を試みた。種々の条件を検討した結果、酸性条件下、立体的に混んだ 3 位の四級炭素上で水の付加反応が進行し、ジアステレオ選択的なアジリジン開環反応に成功し、ジオール **28** を得た。**28** はベンジル基の除去の後、酸化することでラクトン **29** とした。続いてラクトン **29** を部分還元し、ラクツールとした後にアセチル化することで **30** とした。最後に、三級水酸基を TMS 基で保護し、アセチル基の除去、生じたアノマー位の水酸基に対し、トリクロロアセトニトリルを作用させることで、トリクロロアセトイミデート体 **31** へと変換した。

Scheme 4



得られたアグリコン **20** とトリクロロアセトイミデート **31** を用いて最後の鍵反応であるグリコシル化反応を検討した。その結果、ジクロロメタン溶媒中、低温下、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体を用いる事により目的のカップリング体 **32** を得ることに成功した。今後はアミノ糖の窒素原子のメチル化と保護基の除去を経て **33** とし、全合成を達成することができると期待される。



Scheme 5

以上のように、赤岩は興味深い構造を有するレモノマイシンの全合成を目的として研究を行い、その基本骨格を立体選択的に構築する効率的な合成経路を確立し、全合成への道を切り開いた。この成果は薬学研究に寄与するところ大であると考えられ、従って博士（薬学）の学位を授与するに値するものと認めた。