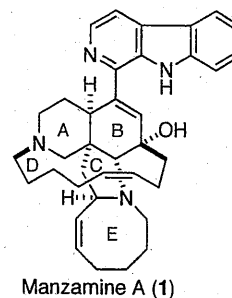


審査の結果の要旨

氏名 北 陽 一

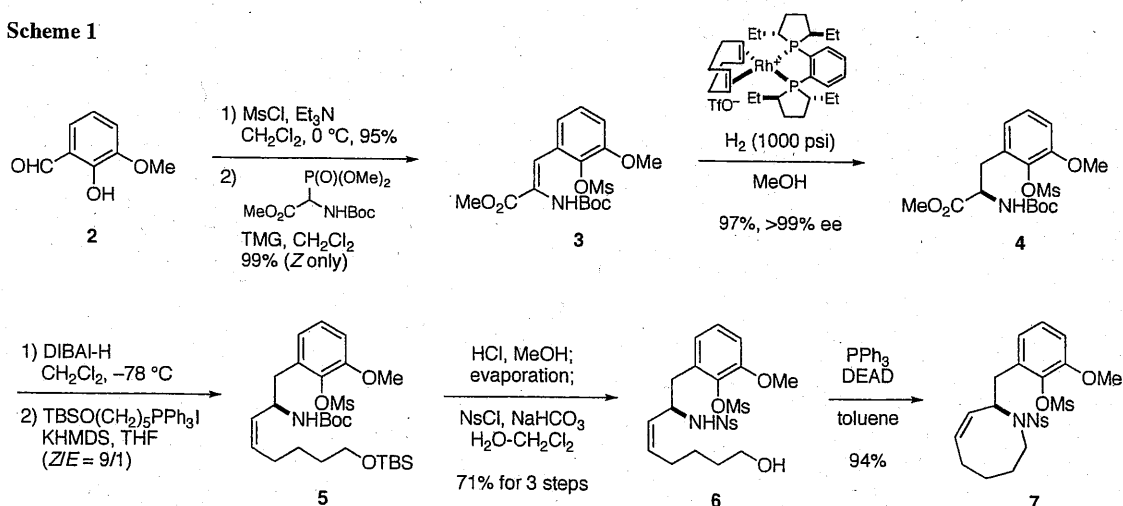
(+)-Manzamine A (1) は沖縄産海綿より単離、構造決定されたβ-カルボリンアルカロイドである (Figure 1)。本天然物は抗腫瘍、抗菌、抗マalaria活性など、多様な生理活性を有することが知られている。中でも、マalariaは耐性菌の出現と温暖化の進行による感染地域の拡大が近年大きな問題となっており、この天然物には新規リード化合物として大きな関心が寄せられている。一方で、この特徴的な多環性骨格は合成化学的にも興味深く、特にB環部に位置する4つの連続する不斉中心の構築には困難が予想される。北は分子間不斉 Diels-Alder 反応を用いた不斉四級炭素構築を基盤とした、効率的な合成経路の確立を目指し本研究を行った。

Figure 1



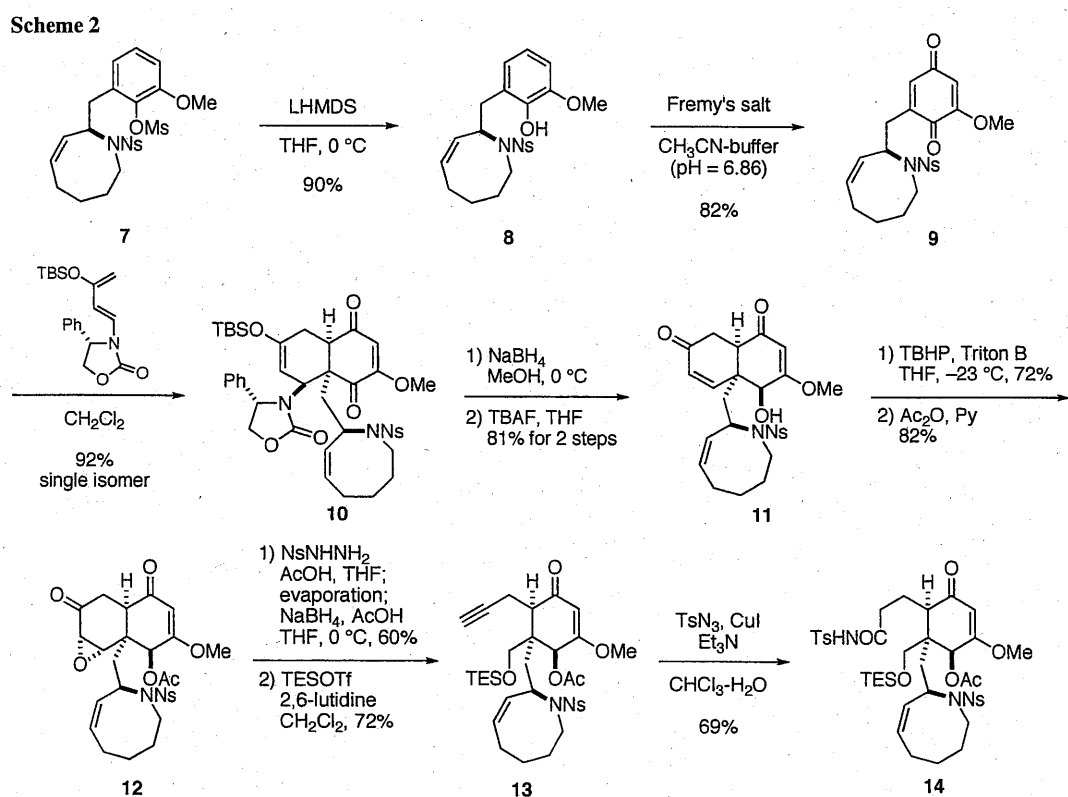
市販の *o*-vanillin (2) を Ms 基で保護した後、Horner-Wadsworth-Emmons 反応を行うことでデヒドロアミノ酸 3 とした (Scheme 1)。3 に対するキラルロジウム触媒を用いた不斉還元反応は円滑に進行し、アミノ酸誘導体 4 を単一の光学異性体として与えた。このエステル部位をアルデヒドへと還元した後、Wittig 反応を行うことでZ体のオレフィンを構築し、酸による Boc、TBS 基の除去、生じたアミノアルコールのアミノ基選択的なスルホニル化を行うことでノシルアミド 6 へと変換した。6 に対する Ns 基を利用した中員環構築は円滑に進行し、94%と高い収率でE環部 8員環を構築することに成功した。

Scheme 1



7 の Ms 基を除去し、得られたフェノール 8 を Fremy 塩により酸化することで得られるキノン

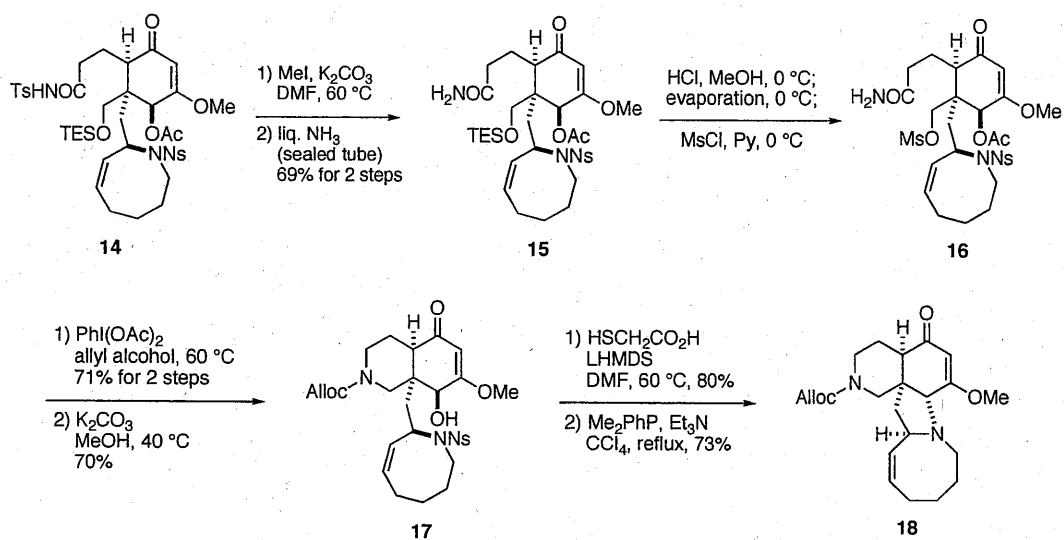
9 に対し、Rawal らにより報告された不斉補助基を有するアミノシロキシジエンを作用させたところ、92%と高い収率で付加体 10 を単一の異性体として得ることに成功した (Scheme 2)。次に、10 のケトン部位を convex 面より立体選択的に還元し、TBAF を用いて TBS 基の除去を行うとオキサゾリジノンの脱離反応が進行し、エノン 11 が得られた。エノン 11 から Manzamine A の A 環部となるピペリジン環を構築する為には、E 環部 8 員環のオレフィンを保ったまま、エノン を有する環の炭素-炭素結合を解裂させ、更に一炭素の減炭反応を行うことが必要となる。結合の解裂は TBHP を用いたエノン部位のエポキシ化と、続く Eschenmoser-Tanabe 解裂により達成した。得られたアルキン 13 に対し、ヨウ化銅を用いた末端アルキンのアミド化反応を行い、*N*-トシルアミド 14 を得ることに成功した。



続いて、一炭素の減炭反応と窒素原子の導入を行った (Scheme 3)。14 のアミド部位は求核剤に対する反応性が乏しかったため、メチル化を行い脱離能を高めた後にアンモニアを作用させることで一級アミド 15 へと変換した。次に酸を用いて TES 基を除去し、Ms 化を行い 16 とした後、Hofmann 転位による一炭素の減炭反応、炭酸カリウムを用いた環化を行い 17 を得た。最後に、C 環部の構築に着手した。この Ns 基は比較的立体的に混んだ場所に位置しており、その脱保護には検討を要したが、チオグリコール酸と LHMDS を用いることで良好な収率でその除去を行うことが可能であった。続く環化反応も種々の検討を要したが、四塩化炭素中にてホス

フィンを用いる脱水反応を行うと望む四環性化合物 **18** が得られることを見出した。

Scheme 3



以上のように北は分子間不斉 Diels-Alder 反応により形成した *cis*-デカリン骨格を利用し、(+)-Manzamine A の四環性骨格の立体選択的な構築に成功した。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る。従って、博士 (薬学) の学位を授与するに値するものと認められた。

〔別紙3〕

最終試験の結果の要旨

氏名 北 陽 一

試験担当者全員は 北 陽 一に対し、論文の内容およびその関連事項に関し、

種々試問を行った結果、合格と判定した。