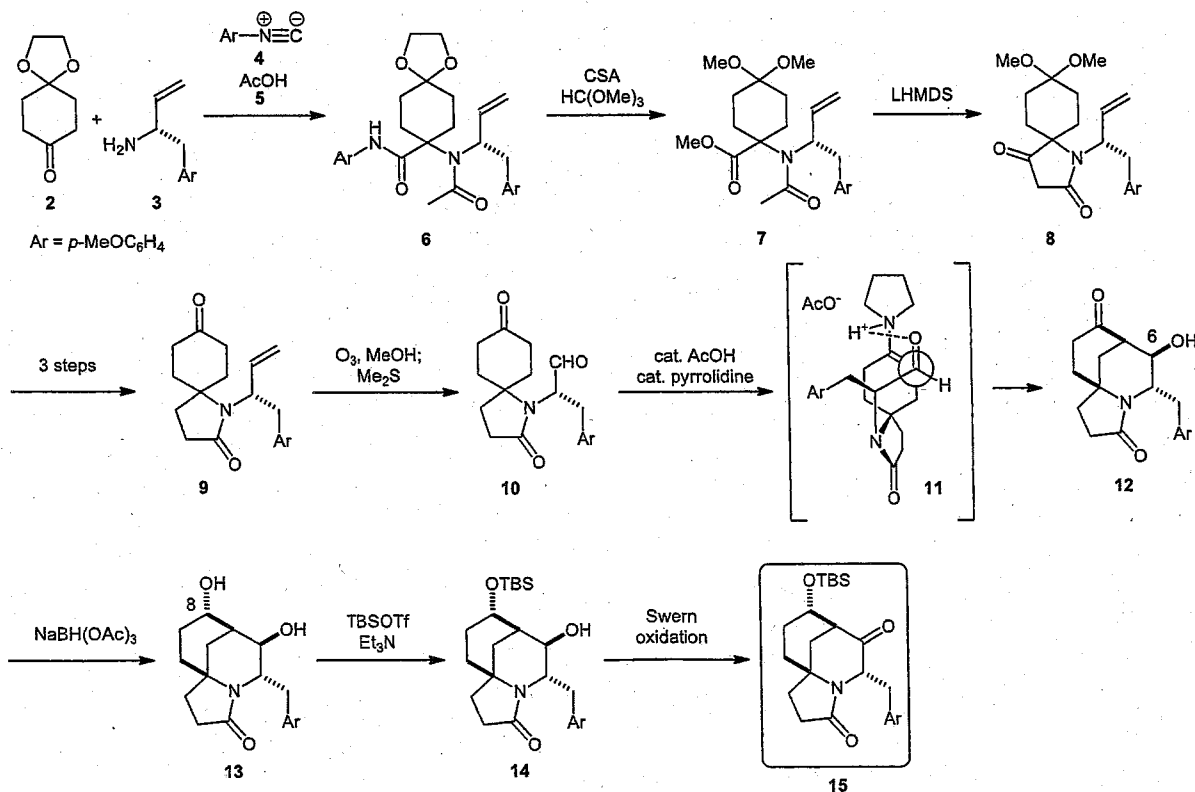
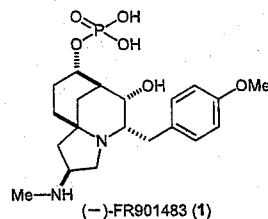


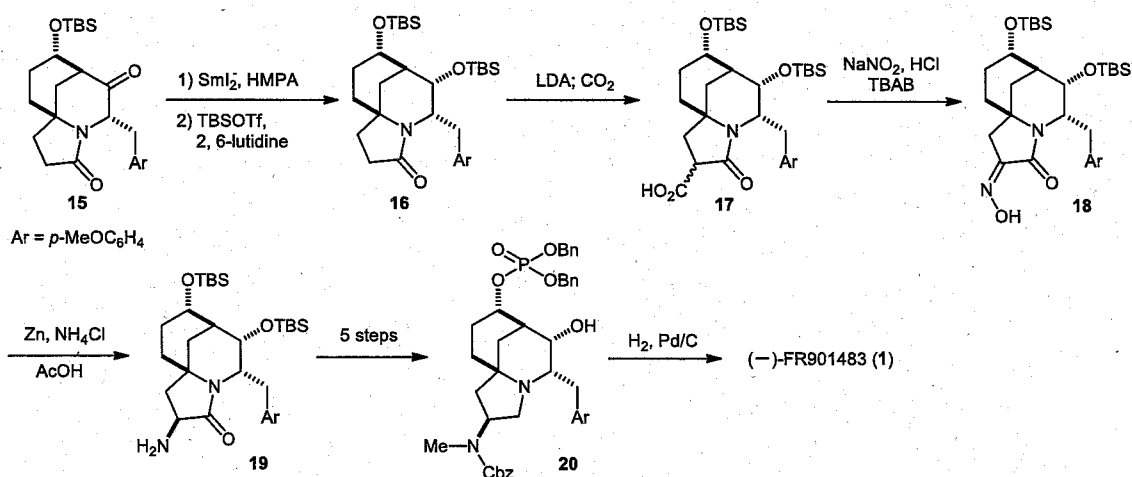
審査の結果の要旨

氏名 家田 成

(-)-FR901483 (1)は、福島県いわき市の土壌より採取されたカビの一種、*Cladobotryum* 属 No. 11231 の醗酵ブロスより、藤沢薬品工業株式会社（現アステラス製薬株式会社）のグループにより単離、構造決定された免疫抑制作用を持つ化合物である。その注目すべき生理活性と特異な三環性骨格、およびコンパクトな構造の中に多彩な官能基を併せ持つことから、近年、多くのグループによって全合成の標的化合物とされてきた。しかしながら、いずれの全合成も、立体制御や類縁体合成へ向けた柔軟性において満足のいくものではなかった。そこで家田は、(-)-FR901483 (1)の高立体選択的なラセミ体全合成を完了した後、得られた知見を光学活性体の全合成に適用すべく合成研究に着手した。家田は、本研究を行うにあたり、種々の合成経路を検討した結果、ラセミ体全合成の際に経由した中間体 15 を光学活性体として合成することとし、鍵反応として、Ugi 4CC 反応、およびジアステレオ選択的な分子内アルドール反応を採用することとした。これにより、(-)-FR901483 (1)の持つ総ての炭素原子を一段階で揃えることができ、また、フラグメントに適切に置換基を配することで、特異な置換基導入の足がかりとすることができるというものである。



すなわち、容易に入手可能なケトン **2**、上述の光学活性アミン **3** とイソシアニド **4** を、酢酸 **5** 存在下、Ugi 4CC 反応を行うことで、Ugi 縮合体 **6** を得た。**6** のアリアルアミドの変換に関しては、メタノール中、酸性条件に付すことで、メチルエステル **7** が容易に得られることを見出した。続いて LHMDS による分子内縮合により、 β -ケトラクタム **8** とした。**8** より導いた **9** を、オゾン酸化に付して生成するアルデヒド **10** に対し、触媒量の酢酸とピロリジンを作用させ、分子内アルドール縮合を行うことで、所望の三環性ケトン **12** をジアステレオ選択的に得ることができた。**12** の 6 位水酸基は、目的とする(-)-FR901483 (**1**)とは逆の立体配置を有している。この選択性は、反応遷移状態 **11** の考察等から予想された結果であった。続いて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムにより、**12** のケトンをも、この 6 位水酸基の立体配置を活用して選択的に還元し、ジオール **13** を得た。生じた 2 つの 2 級水酸基は、低温下 TBS トリフラート、トリエチルアミンで処理することにより 1 段階で 8 位水酸基のみを選択的に保護できることを見出した。得られた **14** のフリーの 6 位水酸基を Swern 酸化し、ラセミ体全合成と共通の鍵中間体 **15** を 96% ee で得た。



以降は、ラセミ体の全合成のルートに改良を加えて合成を進めた。鍵中間体 **15** のケトンに対し、サマリウムを用いた一電子還元を行うことで、所望の立体化学の水酸基を選択的に得た後、TBS 化して **16** とした。**16** より LDA で発生させたラクタムのエノラートを二酸化炭素でトラップし、得られたカルボン酸 **17** に対しニトロソ化を行うことで、脱炭酸を経てオキシム **18** を得た。本反応の収率、再現性向上には、相間移動触媒の添加が効果的であった。続いて得られた **18** を、金属亜鉛によって一電子還元することにより、立体選択的に所望の 1 級アミン **19** を得ることができた。得られた **19** より導いた **20** を加水素分解に付すことにより、一挙に脱保護を行い、(-)-FR901483 (**1**) の全合成を達成した。

家田は、(-)-FR901483 (**1**)の高度に立体選択的な新規合成ルートの開発に成功した。また本合成法は、(-)-FR901483 (**1**)の誘導体の合成にも応用可能な堅牢性、柔軟性を併せ持つものであり、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。