報告番号	※　　第　　号

主　論　文　の　要　旨

論文題目　海産アルカロイド Chartelline C の合成研究

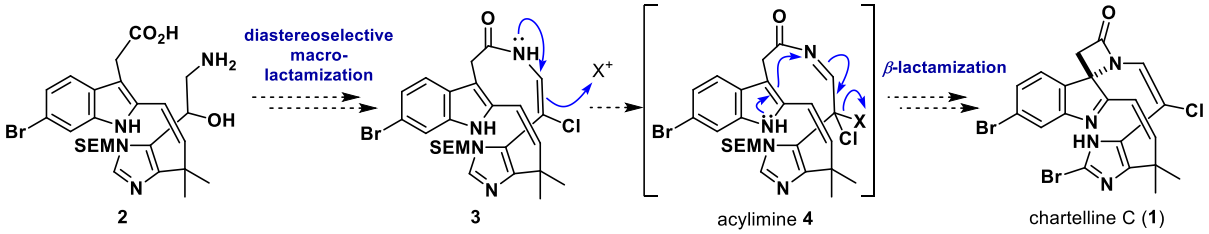
氏　　名　中根　嘉祈

論　文　内　容　の　要　旨

本論文は、chartelline C（**1**）の不斉合成を志向した新規合成法の開発とその過程で見出した新規イミダゾール 2 位アルキル化について述べたものであり、五章から成る。

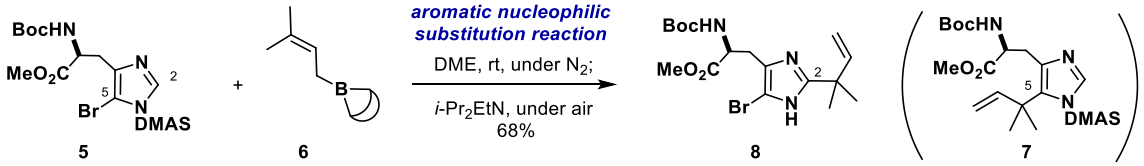
第一章「序論」では、**1** の構造的特徴とそれに由来する合成難度の高さについて、既往の合成研究をもとに述べた。**1** は、1987 年に Christophersen らによってコケムシから単離・構造決定された（Scheme 1）。**1** は、分子内に*β*-ラクタムやイミダゾール、インドレニン、不飽和 10 員環を含む特異な 2 次元構造を有するほか、折り畳まれた三次元構造を有している。この特異で複雑な構造は、これまでに数多くの有機合成化学者らの注目を集めてきた。しかし、その構造から合成は困難であり、これまでに報告された全合成例は、Baran らによる **1** のラセミ全合成のみである。そこで本研究では、未だ達成されていない **1** の不斉合成を可能にする新規合成法の開発を目指した。

第二章「合成戦略」では、**1** を合成する上での最重要課題である不飽和 12 員環および*β*-ラクタムの構築法について述べた。我々は、まず福山らの chartelline C の合成研究から着想したジアステレオ選択的なマクロラクタム化により、アミノ酸 **2** から不飽和 12 員環を構築することで不斉合成の可能性を示すことを考えた（Scheme 1）。次に、Christophersen らが chartelline 類の単離・構造決定の論文で報告した chartelline A の特異な反応性から着想した*β*-ラクタム化により、ハロエナミド **3** からアシルイミン中間体 **4** を経て*β*-ラクタムを構築することを計画した。



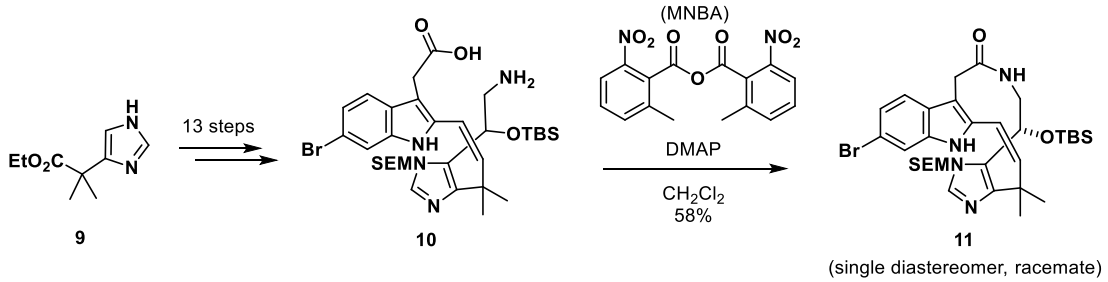
Scheme 1. chartelline C の合成戦略

第三章「ヒスチジンの逆プレニル化によるイミダゾールフラグメントの合成検討」では、マクロラクタム化前駆体 **2** の合成検討中に見出した、予期せぬ 2 位逆プレニル化反応について述べた（Scheme 2）。はじめに、ヒスチジン誘導体 **5** およびプレニル 9-BBN **6** を用いた鈴木−宮浦カップリング反応によって、5 位逆プレニル付加体 **7** の合成を試みた。しかし、予期せぬ 2 位逆プレニル付加体 **8** が低収率ながら得られるのみであった。2 位が修飾されていないイミダゾールの 2 位アルキル化は、一般に *n*-BuLi などの強塩基を必要とする。しかし、鈴木−宮浦カップリング反応の条件にはそのような強塩基は存在しないことから、**8** の収率を改善することができれば、有用な新規イミダゾール 2 位アルキル化反応として利用できると考え、その反応条件を最適化した。その結果、**5** の DME 溶液に対して、窒素雰囲気下 **6** を作用させた後、空気雰囲気下 *i*-Pr_2EtN を添加することで **8** の収率を 68%まで改善することに成功した。反応条件や基質の適応範囲から考えると、この反応は芳香族求核置換反応で進行していることが示唆された。一般に電子密度が高いイミダゾール上での芳香族求核置換反応は困難であり、これまでにほとんど報告がない。当初の目的物である 5 位逆プレニル付加体 **7** は合成できなかったが、芳香族求電子置換反応によるイミダゾール 2 位アルキル化の新たな手法を開発することに成功した。



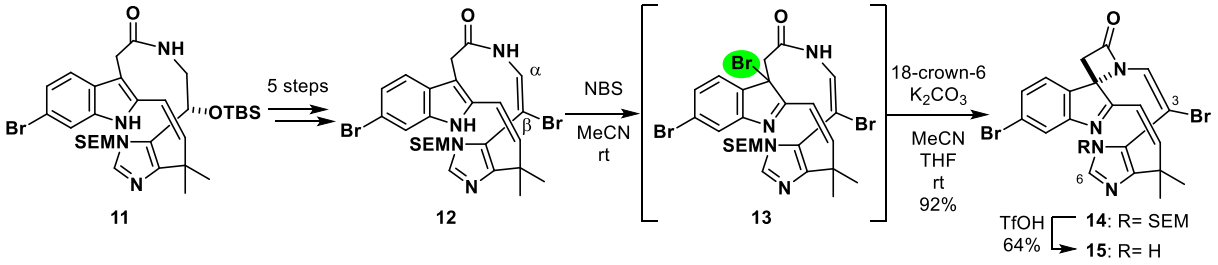
Scheme 2. 芳香族求核置換反応を用いた新規イミダゾール 2 位アルキル化反応の開発

第四章「イミダゾールフラグメントの合成とマクロラクタムの構築」では、環化前駆体の合成とジアステレオ選択的なマクロラクタム化について述べた（Scheme 3）。はじめに、既知のイミダゾール誘導体 **9** から 13 工程でマクロラクタム化前駆体 **10** を合成した。続いて、椎名らによって報告されたマクロラクトン化の条件に従い、**10** のマクロラクタム化を試みた。その結果、目的とする不飽和 12 員環 **11** を 58%の収率で単一のジアステレオマーとして構築することに成功し、chartelline C の不斉合成への道筋を示すことができた。なお、唯一全合成を達成している Baran らは、我々がマクロラクタム化に用いた **10** と類似の構造を有する環化前駆体を用いてマクロラクタム化を試みたが、不飽和 12 員環が得られなかったと報告している。マクロラクタム化による不飽和 12 員環の構築に成功したことは、Baran らの結果を上回る結果であり、これにより chartelline 類の不飽和 12 員環を構築する新たな手法を示すことができた。



Scheme 3. ジアステレオ選択的なマクロラクタム化による不飽和 12 員環 11 の構築

第五章「*β*-ラクタムの構築と全合成に向けたハロゲン化の検討」では、環化前駆体の合成と*β*-ラクタム化について述べた（Scheme 4）。はじめに、不飽和 12 員環 **11** から 5 工程で*β*-ラクタム化前駆体 **12** を合成した。続いて、得られた **12** に対して NBS を作用させて*β*-ラクタム化を試みた。しかし、Scheme 1 に記載した目的のアシルイミン中間体 **4** 得られず、3-ブロモインドレニン **13** が得られた。これは、インドール 3 位の反応性が、エナミドβ位よりも高かったためであると考えている。この反応性の差を覆すことは困難であると判断し、**13** を用いた*β*-ラクタム化を試みた。Baran らの報告を参考にして、**13** を形成後、反応系中に 18-crown-6 の THF 溶液および K_2CO_3 を加えたところ、92%の収率で*β*-ラクタム **14** を構築することに成功した。最後に、イミダゾール上の SEM 基を脱保護することで、**15** へと誘導し、合成が困難な chartelline C の骨格構築を達成した。



Scheme 4. インドレニン 13 を介した*β*-ラクタム化による chartelline C の骨格構築

本研究では、これまでにほとんど報告がない芳香族求電子置換反応によるイミダゾール 2 位アルキル化の新たな手法を開発した。また、ジアステレオ選択的なマクロラクタム化を鍵反応とした chartelline C の新たな骨格構築法を開発することで、その不斉合成への道筋を示すことができた。今後の課題としては、1) 不斉アミノヒドロキシル化反応などを経た光学活性体マクロラクタム化前駆体の合成と不斉*β*-ラクタム化、2) エナミドβ位のクロロ化、3) イミダゾールの 2 位臭素化の 3 点が挙げられる。今後、これら課題を克服し chartelline C の不斉全合成が達成できるものと期待される。