別紙１－１

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※　　第　　号

氏　　名　中根　嘉祈

論　文　題　目　海産アルカロイド Chartelline C の合成研究

論文審査担当者

主　査　名古屋大学教授　　西川　俊夫

名古屋大学教授　　小鹿　一

名古屋大学教授　　北　将樹

名古屋大学教授　　横島　聡

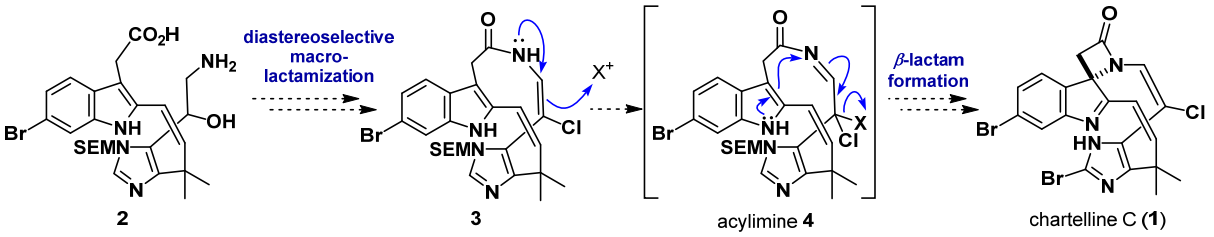
岩手大学教授　　中崎　敦夫

別紙１－２

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

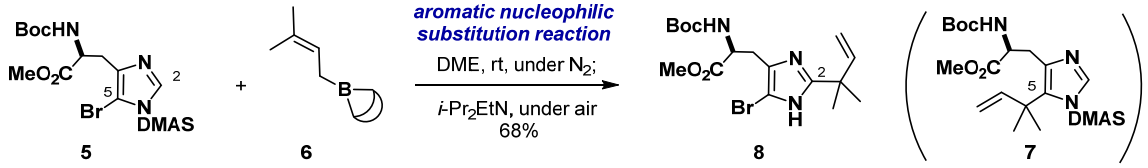
chartelline C（**1**）は、1987 年に Christophersen らによってコケムシから単離・構造決定された海産アルカロイドである（Scheme 1）。**1** は、*β*-ラクタムやイミダゾール、インドレニン、不飽和 10 員環を含む特異な二次元構造と折り畳まれた三次元構造を有している。この特異で複雑な構造は、これまでに数多くの有機合成化学者らの注目を集めてきた。しかし、その構造から合成は困難であり、これまでに報告された全合成例は、Baran らによる **1** のラセミ全合成のみである。本博士論文は、未だ達成されていない **1** の不斉合成を可能にする新規合成法の開発について述べたものである。

第二章では、**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*-ラクタムの構築を中心とした **1** の合成戦略について述べた。まず、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、chartelline 類の単離文献に記載されている 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。



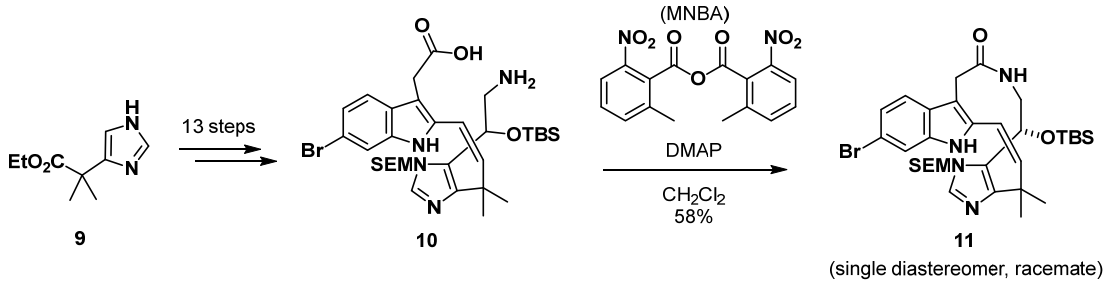
Scheme 1. chartelline C (**1**) の合成戦略

第三章では、環化前駆体 **2** の合成検討中に見出した、イミダゾールの 2 位逆プレニル化反応について述べた（Scheme 2）。ヒスチジン誘導体 **5** とプレニル 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た。**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 位アリ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、この反応にはパラジウム触媒は必要なく、**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*-Pr2EtN 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。本反応は、イミダゾールのような電子過剰型ヘテロ環では珍しい、芳香族求核置換反応によるイミダゾール 2 位アリル化であった。



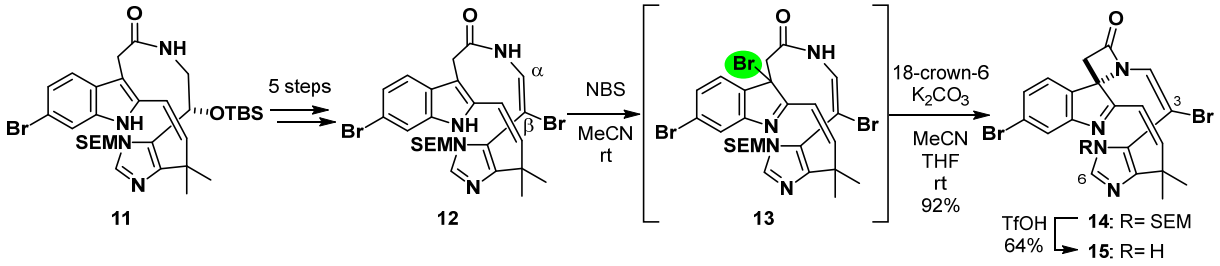
Scheme 2. 芳香族求核置換反応を用いたイミダゾール 2 位への新規アリル化

第四章では、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）。既知のイミダゾール誘導体 **9** から 13 工程で合成した環化前駆体 **10** に対し、MNBA を用いる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 員環ラクタム **11** を 58%の収率で単一のジアステレオマーとして得ることに成功した。この結果により、**1** の不斉合成への道筋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）。不飽和 12 員環ラクタム **11** から 5 工程で得られる環化前駆体 **12** に対し、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** は得られず、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予想された。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** 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 **1** 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核置換反応によるイミダゾール 2 位アリ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 **1** の新たな骨格構築法を開発し、その不斉合成への道筋を示すことができた。以上の研究成果は、生物有機化学及び関連分野に重要な貢献をしていることが認められる。本学位審査委員会は、この本論文が博士（農学）の学位論文として十分に価値あるものと認め、論文審査に合格と判定した。