

**【目的】** 窒素架橋構造を含む複雑縮環分子は、有用な生物活性を示す化合物群である。しかし本分子群を効率的かつ網羅的に合成する方法が確立されておらず、その開発が急務となっている。今回、我々は標的分子構造に潜在する対称性に着目した新しい合成アプローチを立案した。独自に開発したアミド挿入反応による対称アザビシクロ環の構築と、その非対称化法を駆使して、本化合物群の効率的かつ分岐的な合成を行う。さらに本法を利用した生物活性化合物および類縁体の不斉合成を目指して研究を行った。

**【方法】** 1. アミド挿入反応： $\text{Rh}_2(\text{NHCO}^t\text{Bu})_4$  触媒 (0.4 mol%) をジクロロメタン溶媒に溶解させた溶液に対して、ジアゾ基を有する第3級アミド誘導体のジクロロメタン溶液を滴下し、室温下で20分反応させた。その後反応溶液を $-78^\circ\text{C}$ に冷却して Diisobutylaluminium hydride (DIBALH) のヘキサン溶液を加えて、1時間反応させた。ロッシェル塩を含む水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、窒素渡環化合物を合成した。2. エナンチオ選択的非対称化反応：Brønsted 酸触媒と対称アミノジオール基質を溶解したトルエン溶液に対し、イソ酪酸無水物を加え $80^\circ\text{C}$ で2日間反応させた。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、対応するモノエステルを得た。光学純度はキラル HPLC 測定により決定した。

**【結果】** 我々は、独自開発したアミド結合に対するカルベン挿入反応とキラル Brønsted 酸触媒によるエナンチオ選択的アシル化反応を鍵工程とする生物活性物質の合成を検討した。これらの鍵工程に関して、網羅的な検討により、高立体選択的に進行する条件を見出した。得られたキラルイソキヌクリジン誘導体から抗悪性腫瘍薬ビンブラスチンの合成前駆体である *Catharanthine* への変換を検討した。Albright-Goldman 酸化を行うことでケトンへと酸化し、トリフルリル化に続く還元によりアルケンへと変換した。その後、エステルを加水分解して、ノシル基を脱保護、インドール部位を導入した。分子内七員環形成反応は、化学量論量のパラジウム試薬を用いることでほぼ定量的に進行し、カタランチンの合成中間体を得ることに成功した。また本合成戦略に立脚した他のアルカロイドの合成検討も並行して行い、*Vellosimine* の既知中間体の合成を行い、合成化学的な有用性を実証した。本戦略においては合成経路終盤にインドール部位を導入するため、インドール上に様々な置換基を有する類縁体が取得可能となり、ダイバージェントな合成法としての応用が期待される。以上の通り、分子構造が潜在的に内包する対称性を活用した合成戦略を開発した。

#### 抗悪性腫瘍薬前駆体 *Catharanthine* の合成中間体の不斉合成

