HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Total Synthesis of Palau' amine [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	竹内, 公平
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第12321号
Issue Date	2016-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/61602
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Kohei_Takeuchi_abstract.pdf, 論文内容の要旨

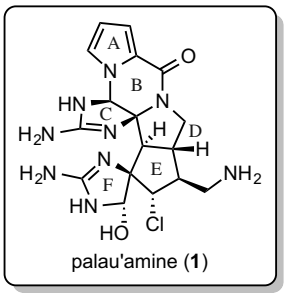
Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

博士の専攻分野の名称　博士（理学）　　氏名　竹 内　公 平

学 位 論 文 題 名

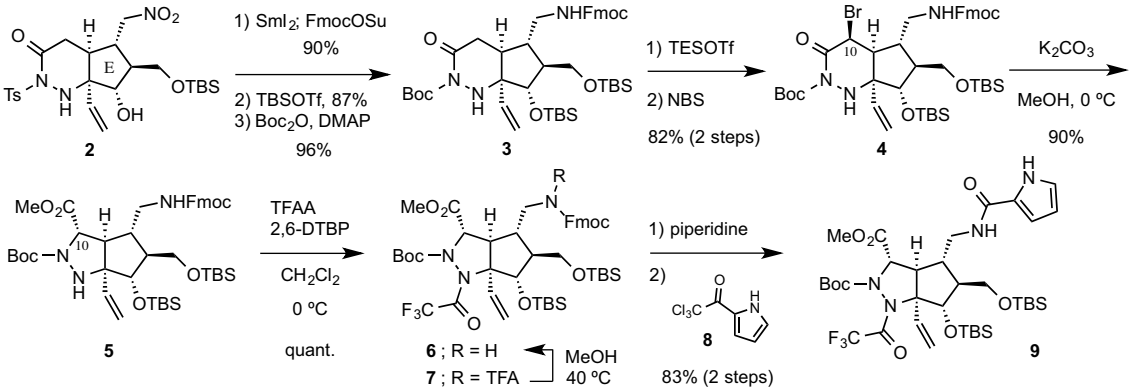
Total Synthesis of Palau'amine
（パラウアミンの全合成）



パラウアミン（**1**)は、1993 年に Scheuer らによって西カロリン諸島に生息する海綿 *Stylotella agminata* から単離・構造決定されたピロール・イミダゾールアルカロイドであり、優れた免疫抑制活性を示す。構造的特徴として、歪んだ *trans*-アザビシクロ[3.3.0]オクタン骨格（D/E 環）、C16 位含窒素 4 置換炭素を含む 8 連続不斉中心を有することが挙げられる。これまで多くの合成研究が報告されるものの全合成は 2010 年の Baran らによる報告のみである。本学位論文は、**1** の全合成について述べたものである。本研究の背景を述べた序論に続き、第 1 章では鍵となるカスケード反応を利用した ABDE 環の一段階構築について、第 2 章では、CF 環構築および官能基変換による全合成の達成について述べている。以下にその概要を記す。

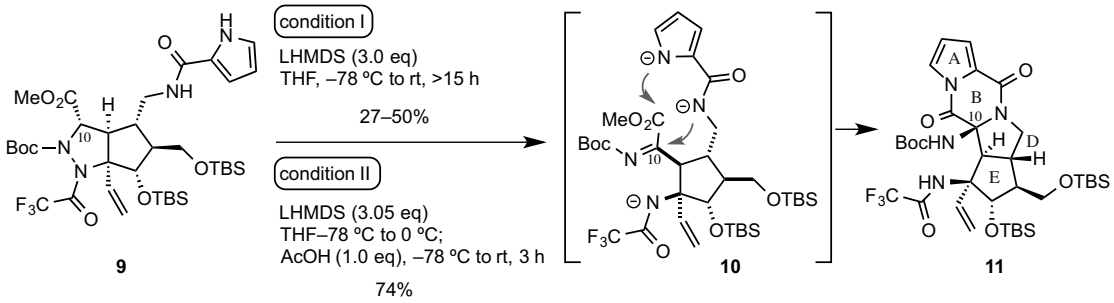
1. ABDE 環の一段階構築

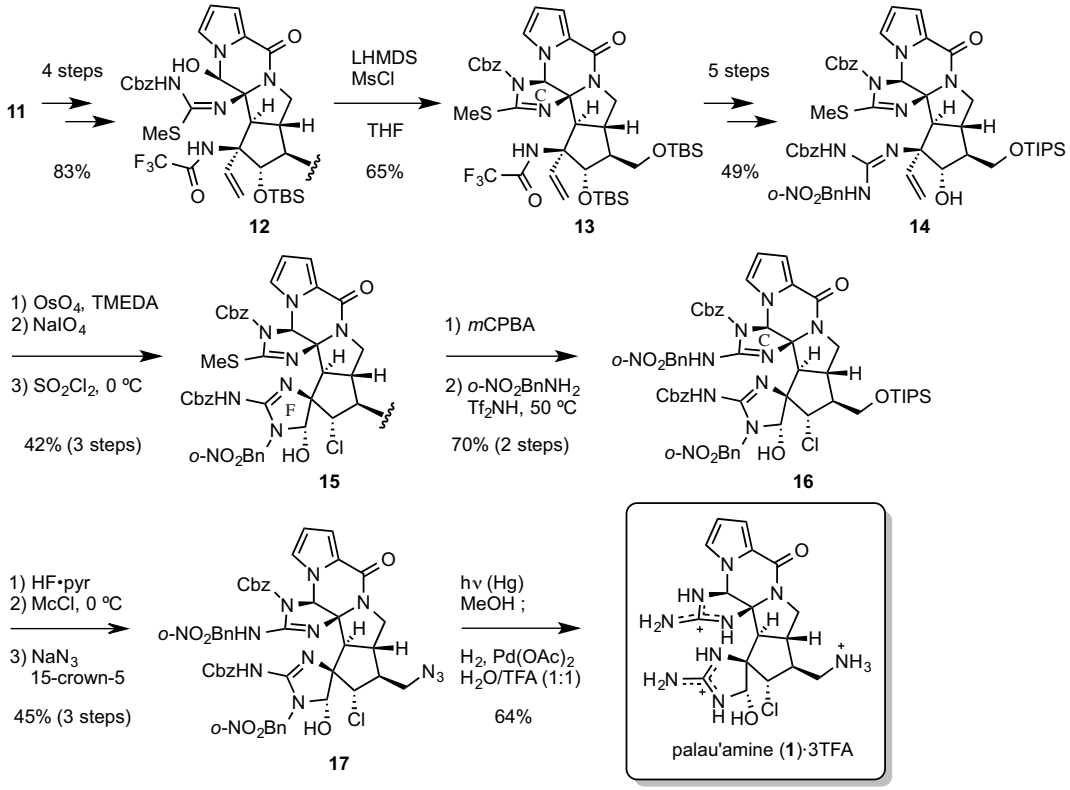
当研究室では既に E 環に相当するビシクロ[3.4.0]骨格体 **2** の合成を達成していたことから、本研究では 2 を出発物質として検討を行った。**2** のニトロ基を還元、保護基の導入を行い **3** とした。次いで **3** のアミド α 位に臭素を導入し **4** を得た後、MeOH 中 K_2CO_3 で処理するとメタノリシスによって生じたアミドアニオンの分子内求核置換反応によって C10 に窒素が導入された環縮小体 **5** を与えた。続いて、TFA 基とピロールカルボニル基を導入し望みの鍵中間体 **9** を得ることができた。



次に鍵反応となる ABDE 環の一段階構築を行った。**9** を塩基のみで処理したところ、N-N 結合の開裂によるアシルイミン **10** の生成に続いてアミドアニオンの付加、ピロールとの縮合反応が連続的に進行し ABDE 環を有する **11** が得られた（condition I)。しかし、本条件では低収率かつスケールアップに伴う再現性に乏しかったことから次のような解決策を見

出した（condition II)。すなわち、厳密に 3.05 当量の LHMDS、続く 1.0 当量の AcOH で処理することで、再現性良く収率 74%まで向上することができた。また本反応の遷移状態については計算化学的手法により Li が関与するキレーションモデルを提唱している。



2. パラウアミンの全合成

以上のように ABDE 環の構築を完了したので、C, F 環の構築および官能基変換を行った。**11** をイソチオウレア **12** へと変換した後、窒素からの環化によって **13** へと導き C 環を構築した。続いて、**13** のトリフルオロアセチル基の除去、続くグアニジノ化、保護基の変換によりアルコール **14** を得た。次に、**14** のオレフィン部の酸化的開裂を試みた。**14** のオスミウム酸化は円滑に進行し目的のジオールを与え、続く過ヨウ素酸開裂により F 環の構築に成功した。さらに 2 級水酸基の塩素化は F 環の隣接基関与により立体保持で進行し塩素体 **15** を与えた。次いで、スルホキシドを経由する独自に見出した酸性条件でのグアニジノ化反応にて C 環を変換し **16** を得た。続いて、1 級水酸基のアジド化を試みた。脱離基にモノクラートを選択したところ、室温下 1 級水酸基選択的に置換反応が進行し **17** を得ることに成功した。最後に、光照射により **17** の *o*-ニトロベンジル基の除去、続く Cbz 基の除去とアジド基の還元を同時に行いパラウアミン(**1**)の全合成を達成した。