



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_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（理学） 氏名 竹内 公平

審査担当者	主査	教授	及川 英秋
	副査	教授	谷野 圭持
	副査	教授	澤村 正也
	副査	教授	大熊 毅

学位論文題名

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

パラウアミンは、ミクロネシアの西カロリン諸島に生息する海綿の一種から発見された天然物であり、免疫抑制活性を含む多様な生物活性を示す。パラウアミンは歪んだ trans-アザビシクロ [3.3.0] オクタン骨格を中心に、C16 位含窒素 4 置換炭素を含む 8 連続不斉中心を有する極めて複雑な構造を有し、多くの合成化学者の興味を集めてきた。本学位論文は、新たな含窒素 5 員環構築法の開発およびこれを鍵工程とするパラウアミンの全合成について述べたものである。

まず序章では、パラウアミンの発見および、その強力な免疫抑制活性を含むユニークな生物活性を説明している。さらに、パラウアミンの複雑かつ多官能性の化学構造を述べた後、従来のパラウアミンの合成研究について概観し、唯一の全合成を報告しているバランと、他の研究グループによる代表的なアプローチを紹介している。

第 1 章では、独自のカスケード反応を鍵工程とする ABDE 環の一段階構築法の開発について述べている。まず、水銀トリフラート触媒を用いる含窒素環形成反応を経て E 環に相当するビシクロ [3.4.0] 骨格体を合成している。アミドの α 位に臭素を導入後、塩基性条件でラクタム環の環縮小反応を行い、ビシクロ [3.3.0] 骨格を有する鍵中間体が得られる。続いて、TFA 基を導入して窒素原子を活性化した後、塩基で処理することで、N-N 結合の開裂によるアシルイミン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を連続的に進行させて ABDE 環を有する合成中間体を一挙に得ることに成功している。この際、塩基のみを用いると目的物の収率が大幅に変動することに着目し、反応中間体を部分的にプロトン化する改良法を開発している。また、高歪みなトランス縮環ビシクロ [3.3.0] 骨格の形成が、リチウムイオンによるキレート構造により促進されることを計算化学的手法により明らかにしている。

第 2 章では、第 1 章で合成法を確立した中間体から、C, F 環に相当する 2 つのゲアニジンの構築と能基変換を経て、パラウアミンの全合成に至るまでを述べている。F 環の構築に際しては、近接する保護基がビニル基の酸化開裂に大きく影響することを見出している。また、C 環ゲアニジンの構築に際しては、保護基として導入されたメチルチオ基を、スルホキシドに酸化して窒素原子に置換する新手法を開発している。最終的に、市販の出発原料から 44 工程でパラウアミンの全合成を達成するとともに、合成物が臨床的に用いられる免疫抑制剤であるシクロスポリンに匹敵する高い免疫抑制作用を示すことを明らかにしている。

これを要するに著者は、天然物パラウアミンの高度に歪んだ含窒素縮環構造を効率的に構築するカスケード反応を開発し、これを鍵工程とする全合成に成功した。これらの成果は、極めて複雑な多環性骨格中に多数の窒素原子を含む最難関天然物の全合成としてその独創性が高く評価されると共に、ピロール系アルカロイドなど広範な生物活性天然物の合成に新たな方法論を提供するものであり、精密有機合成化学に対して貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士（理学）の学位を授与される資格あるものと認める。