

N-アルコキシアミド基を用いた含窒素四置換炭素
構築法の開発およびマダンガミン類の合成研究

2015 年度

柳田 悠太

主 論 文 要 旨

報告番号	㊦ 乙 第	号	氏 名	柳田 悠太
主論文題目： N-アルコキシアミド基を用いた含窒素四置換炭素構築法の開発および マダンガミン類の合成研究				
(内容の要旨)				
<p>本論文は、N-アルコキシアミド基を用いた新規含窒素四置換炭素構築法の開発と、抗腫瘍活性などを示す五環性アルカロイド、マダンガミン類の合成研究について述べたものである。</p> <p>緒論第一章では、これまでに報告されているアミド基に対する求核付加反応を紹介した。第二章では、マダンガミン類の構造、生物活性、そしてこれまでに報告された部分合成例および全合成例を紹介した。</p> <p>本論第一章では、N-アルコキシアミド基を用いた含窒素四置換炭素構築法の開発について述べた。各種有機金属試薬をアミド基に付加してアミナルを合成し、次に酸触媒によりN-オキシイミニウムイオンを発生させ、これに第二の求核剤を付加することにより、含窒素四置換炭素の構築を試みた。その結果、最初の求核剤としては有機リチウム試薬が適していることを見出した。反応条件と基質の構造を精査した結果、第一の求核剤としては、メチル、ブチル、フェニル、フェニルアセチリドなどが適用可能であり、基質としてはN-ベンジルオキシラクタムが好結果を与えることを見出した。N-オキシイミニウムイオン生成には Sc(OTf)₃ や SnCl₄ が有用であることがわかった。2つ目の求核剤としては、アリルスズや TMSCN が使用可能であった。本法により、N-アルコキシアミドのカルボニル基に2種の異なる炭素求核剤をワンポット反応により導入することが可能となり、簡便な含窒素四置換炭素の構築法を確立することができた。</p> <p>本論第二章では、マダンガミン類の合成研究について述べた。出発物質には、安価に入手可能なグリシンを選んだ。グリシンより種々の工程にて合成したアリルアルコールの Johnson-Claisen 転位にてマダンガミン類の9位四級炭素を構築した後、閉環メタセシス反応にてA環を構築した。A環より合成したエンイン誘導体に対し、Trost等によって報告されているパラジウム触媒を用いた環化異性化反応を適用し、シス縮環した二環性骨格 AB環の構築に成功した。C環の構築は、エナミンに対する分子内アレニル化にて構築した。すなわち、エナミンに対し酸を添加したとこと、生じたアシルイミニウムに対する分子内アレニル化が進行し、良好な収率でマダンガミン類の三環性骨格 ABC環を構築することに成功した。生じたアレンをオゾン分解して生じるケトンに対し、Wittig反応を行い増炭した後、マクロラクタム化にてE環を構築し、マダンガミン類の共通骨格である四環性骨格 ABCE環の構築に成功した。さらに、鈴木・宮浦カップリングによる増炭とマクロラクタム化にてD環を構築し、2つのアミド基を同時に還元し、マダンガミン Cの全合成を達成した。</p> <p>総括では、本研究の成果を簡潔にまとめた。</p>				

SUMMARY OF Ph.D. DISSERTATION

School Fundamental Science and Technology	Student Identification Number	SURNAME, First name YANAGITA, Yuta
Title Concise Construction of Tetra-substituted Carbon with Nitrogen using <i>N</i> -Alkoxyamides and Synthetic Study of Madangamine Alkaloids		
Abstract <p>This dissertation describes the development of concise construction of tetra-substituted carbon with nitrogen using <i>N</i>-alkoxyamides and synthetic study of madangamines.</p> <p>The <i>Introduction</i> described the general procedure for the nucleophilic addition to amides and illustrated the structure, biological activities and previous synthetic study of madangamines.</p> <p>Chapter 1 of <i>Results and Discussion</i> described the development of novel and concise synthesis of tetra-substituted carbon with nitrogen using <i>N</i>-alkoxyamides. To test the feasibility of the reaction, six-membered <i>N</i>-benzyloxylactam was first exposed to a variety of methylmetallic reagents, and the anticipated chelated intermediate was then treated with acid and second carbon nucleophiles. After extensive investigation, a variety of organolithium reagents were found to be suitable as the first nucleophile. Not only allyltributylstannane, but also trimethylsilyl cyanide could be used in the second nucleophilic addition. By this procedure, sterically hindered tetra-substituted carbon with nitrogen were constructed in one-pot process with good yields.</p> <p>In Chapter 2, the synthetic study of madangamine alkaloids was described. Glycine was selected as a starting material for the total synthesis. Quaternary carbon in madangamines was constructed with Johnson-Claisen rearrangement. After several steps, ring-closing metathesis provided the A-ring of madangamines, which was transformed to an enyne derivative. The palladium-catalyzed cycloisomerization of the enyne derivative, originally developed by Trost, resulted in the formation of the <i>cis</i>-fused AB-ring. Intramolecular allenylation of the <i>N</i>-Boc-enamine derived from the AB-ring was successfully accomplished with trifluoroacetic acid in acetonitrile and ethanol, giving the tricyclic ABC-ring of madangamines via <i>N</i>-acyliminium ion intermediate. The tricyclic product was then converted to carboxylic acid in several steps including ozonolysis of allene, followed by Wittig reaction. Macrolactamization of the derived amino acid provided tetracyclic ABCE-ring, the common intermediate of madangamines. With the common intermediate in hand, synthesis of madangamine C was then investigated. The reaction sequence including Suzuki-Miyaura coupling and macrolactamization constructed the D-ring of madangamine C. Reduction of two amides carbonyls completed the total synthesis of madangamine C.</p>		