

動的結晶化による Keramaphidin 類の全合成と
Manadomanzamine 類の大員環骨格構築法の開発

2024 年度

栗原 悠熙

報告番号	㊦ 乙 第	号	氏 名	栗原 悠熙
主 論 文 題 名 :				
動的結晶化による Keramaphidin 類の全合成と Manadomanzamine 類の大員環骨格構築法の開発				
(内容の要旨)				
Manzamine 類は、抗マラリア活性、抗結核菌活性、ヒト免疫不全ウイルスに対する抗ウイルス活性など、様々な生物活性を示し、医薬品のリード化合物として注目されている天然物群である。しかし、天然からの供給量が限られているため、創薬研究は停滞しており、多様な manzamine 類の化学合成による供給が急務である。Manzamine 類に共通して見られる構造的特徴として、中心の多環性縮環骨格と、Z 体オレフィンを含む 2 つの大環状アミン構造が挙げられる。Manzamine 類の実用的合成には、この 2 つの構造的課題をいかに解決するかが重要である。以上を背景に、本論文では、動的結晶化を用いた Diels-Alder 反応とダブル大環状アルキル化を利用した keramaphidin 類の全合成と、マクロラクタム化を基盤とした manadomanzamine 類の大員環骨格構築法の開発について述べた。 緒論では、manzamine 類の単離・構造決定、生物活性や生合成仮説について述べ、keramaphidin 類と manadomanzamine 類のこれまでの合成例についてまとめた。また、keramaphidin 類の三環性骨格構築の鍵となる動的結晶化による選択性制御法と、manzamine 類の大員環骨格の構築例について先行研究を紹介した。 本論第一章では、keramaphidin 類の全合成について述べた。初めに、Diels-Alder 反応による三環性中心骨格の構築法を開発した。本反応では、望む生成物に加えて、位置異性体が生成した。均一溶液中における速度論支配や熱力学支配に基づいた一般的な反応条件では、望みの位置選択性は発現しなかった。そこで、LiCl を用いた平衡反応と生成物の高い結晶性に着目し、動的結晶化を精査した結果、望みの生成物を単一異性体の結晶として単離できるようになった。次に、2 つの大環状アミン構造が同様な炭素鎖を有している点を利用し、ダブル大環状アルキル化を開発した。アミド基とブロモ基を 2 つずつ有する基質に対し、Cs₂CO₃ を加えて加熱すると、望む位置選択性で 2 つの大環状アミン構造が一挙に構築できた。こうして、これまでの合成例で最も工程数の少ない 12 工程にて keramaphidin B を、13 工程にて ingenamine の全合成を達成した。 本論第二章では、manadomanzamine 類の大員環骨格の構築法について述べた。Manzamine 類の中で最も複雑な構造を有する manadomanzamine 類は、中心骨格に関する合成研究は報告されているが、Z 体オレフィンを含む 2 つの大員環骨格構築に関する研究は一例も報告されていなかった。大員環構築法として一般的に利用される閉環メタセシス反応は、Z 体オレフィンの立体制御が困難なため利用できない。そこで、不安定イリドの Wittig 反応で高立体選択的に Z 体オレフィンを形成した後、マクロラクタム化を用いて 10 員環を合成した。最後に、アミド基に対する Ir 触媒を用いた還元的 Strecker 反応により、manadomanzamine 類の G 環部を合成した。また、同様の方法により、11 員環マクロラクタムを形成し、H 環部の合成に成功した。 結論では、本研究の成果を簡潔にまとめた。				

Thesis Abstract

No. _____

Registration Number	☒ “KOU” ☐ “OTSU” No. _____ *Office use only	Name	KURIHARA, Yuki
Thesis Title Total Synthesis of Keramaphidin Alkaloids Using Dynamic Crystallization and Development of Macrocyclization for Manadomanzamine Alkaloids			
Thesis Summary Manzamine alkaloids exhibit a variety of biological activities such as antimalarial, antituberculosis and antiviral activities, and are considered as promising lead compounds for drug discovery. However, limited supply from natural sources prevents further medicinal research. Development of practical synthetic routes becomes a solution to provide sufficient amount of various manzamine alkaloids. Structurally, manzamine alkaloids share two structural features including a central polycyclic framework and two macrocyclic amines containing Z-olefins. In this thesis, the total synthesis of keramaphidin B and ingenamine by Diels-Alder reaction using dynamic crystallization and double macrocyclic alkylation, and development of a synthetic approach to two macrocyclic amines in manadomanzamine alkaloids is described. <i>Introduction</i> provides an overview of manzamine alkaloids including isolation, structural determination, biological activities and biosynthetic hypothesis. Previous synthetic reports on keramaphidin alkaloids and manadomanzamine alkaloids, examples of dynamic crystallization, and approaches to the synthesis of the two macrocyclic amines are discussed. In <i>Chapter 1</i>, the total synthesis of keramaphidin B and ingenamine is described. First, the regioselective Diels-Alder reaction is developed to construct the tricyclic framework. The key to success is dynamic crystallization, which utilizes reversible conditions with LiCl and poor solubility of the desired crystalline product. While the classical kinetic and thermodynamic conditions result in low regioselectivity, the Diels-Alder reaction using dynamic crystallization affords the tricyclic compound as a single isomer. The second key reaction is double macrocyclic alkylation, providing two macrocycles embedded in keramaphidin alkaloids in a single step. Thus, concise total synthesis of keramaphidin B and ingenamine is achieved within 13 steps from commercially available compounds. In <i>Chapter 2</i>, the efficient construction of the two macrocyclic amines in manadomanzamine alkaloids is described. The Wittig reaction with unstable ylides and subsequent macrolactamization forms the ten-membered macrocycle containing the Z-olefin. The resulting lactam undergoes the Ir-catalyzed reductive Strecker reaction, providing the G-ring of manadomanzamine alkaloids. In addition, according to the developed procedure, the eleven-membered H-ring is constructed. Thus, the promising approach to two macrocyclic amines in manadomanzamine alkaloids is developed for the first time.			