

学位論文 博士（理学）

ラクタム戦略を基盤とした
多環性アルカロイドの全合成

2023 年度

慶應義塾大学大学院理工学研究科

杉山 靖和

報告番号	㊥ 乙 第	号	氏 名	杉山 靖和
主 論 文 題 名：				
ラクタム戦略を基盤とした多環性アルカロイドの全合成				
(内容の要旨) 多環性の含窒素化合物は、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きた。しかし、複雑な分子構造を有するため化学合成による供給は困難であり、創薬研究が停滞している化合物群である。以上を背景に、多環性アルカロイドの効率的な合成を目指し、ラクタム戦略を考案した。本戦略では、入手容易なラクタムを出発原料とし、アミドカルボニル基の反応性を利用したアルキル化で、多置換ラクタムへと変換する。続いて、Ir 触媒を用いた還元的な求核付加反応で、多環性アミン骨格を一举に合成する。本戦略では、合成後半での導入が難しい窒素原子があらかじめ原料に含まれている。また、不安定なアミン等価体として安定なラクタムを用いることができ、アミンの保護・脱保護という余分な工程を必要としない。さらに、Ir 触媒を用いた官能基化により、一举に多環性アミン骨格が合成できるため、合成経路の短工程化が可能である。本論文では、ラクタム戦略に基づいた、stemocochinin、eburnamonine、および、taberhanine の3種類の多環性アルカロイドの全合成について述べた。いずれの合成も、本戦略の効果により、世界初または世界最短工程での全合成となった。 緒論では、ラクタム戦略の概要について述べ、Ir 触媒を用いたアミド基の還元的な求核付加反応の先行研究についてまとめた。さらに、合成標的である3種の多環性アルカロイドについて、単離・構造決定、生物活性、全合成例について紹介した。 本論第一章では、stemocochinin 類の不斉全合成について述べた。5員環ラクタムをシロキシピロロールへと変換し、ビニログス Michael 反応、N-アルキル化による環化反応を経て骨格形成し、四環性中間体を合成した。次に、四環性中間体に対し、Ir 触媒を用いた還元的な求核付加反応を用いると、様々な官能基共存下、ラクタム選択的に反応が進行し、五環性骨格の構築に成功した。こうして、最長 12 工程にて世界で最初の stemocochinin 類の全合成を達成した。 本論第二章では、eburnamonine の全合成について述べた。まず初めに、本全合成における鍵反応として、還元的な(3+2)環化反応を開発した。Ir 触媒を用いたラクタムのヒドロシリル化と、エナミンに対する光酸化還元反応を組み合わせ、ラクタムより環状 N,O-アセタールが一举に構築可能となった。本反応を基盤としたラクタム短工程化戦略により、わずか 4 工程にて eburnamonine の全合成を達成した。次に、還元的な(3+2)環化反応を発展させ、taberhanine の不斉全合成へと応用した。入手容易なキラルなラクタムから骨格形成し、多置換ラクタムを合成した。得られたラクタムに対し、Ir 触媒を用いたヒドロシリル化、エナミンの 1,4-付加反応を経てアゾメチンイリドを発生させると、[3+2]環化付加反応が進行し、三環性のケトンが合成できた。三環性ケトンから、Fischer インドール合成を経由して、taberhanine の不斉全合成を達成した。こうして、ラクタム短工程化戦略を駆使し、これまでで最も工程数の少ない 14 工程で全合成を実現した。 総括では、本研究の成果を簡潔にまとめた。				

Thesis Abstract

No.

Registration Number	☒ “KOU” No.	☐ “OTSU” *Office use only	Name	SUGIYAMA, Yasukazu
Thesis Title Total Synthesis of Polycyclic Alkaloids by Lactam Strategy				
Thesis Summary Polycyclic nitrogen-containing compounds have been overlooked as lead compounds in drug discovery in spite of their various biological activities because their synthetic supply is limited due to their complex structures. To overcome this issue, we envisioned the lactam strategy. The strategy commences with preparation of a highly substituted lactam through alkylation of an easily available lactam by utilizing the reactivity of the amide carbonyl group. The conspicuous feature of this strategy is an iridium-catalyzed reductive nucleophilic addition to the lactam carbonyl, which provides polycyclic amine structures embedded in natural products. In this thesis, the total synthesis of three complex polycyclic alkaloids including stemocochinins, eburnamonine and taberhanine based on the lactam strategy is described. <i>Introduction</i> illustrates the outline of the lactam strategy, and the summary of previous methods on the iridium-catalyzed reductive nucleophilic addition to amides. In addition, the overviews of the above three polycyclic alkaloids are summarized including the isolation, the structural features, the biological activity, and the previous total synthesis. In <i>Chapter 1</i>, the enantioselective total synthesis of pentacyclic stemocochinins is described. The tetracyclic intermediate is readily prepared through vinylogous Michael reaction of the simple five-membered lactam, and formation of the seven-membered ring by intramolecular <i>N</i>-alkylation. The crucial step is the iridium-catalyzed reductive nucleophilic addition to the lactam, giving the pentacyclic compound without affecting other reactive functional groups. Thus, the first total synthesis of stemocochinins is achieved in 12 steps from commercially available compounds. In <i>Chapter 2</i>, the total synthesis of eburnamonine is described. The key to success in this total synthesis is development of a reductive (3+2) annulation of lactams. This reaction enables quick access to cyclic <i>N,O</i>-acetals from lactams through an iridium-catalyzed hydrosilylation and subsequent photoredox reaction of the resulting enamine in a one-pot process. The lactam strategy including the developed reductive (3+2) annulation is applied to the four-step total synthesis of eburnamonine, which represents one of the most concise total syntheses to date. The lactam strategy was then applied to the enantioselective total synthesis of taberhanine. The synthesis begins with construction of the multi-substituted lactam by sequential alkylation. The tricyclic ketone structure is synthesized from the lactam by an iridium-catalyzed reductive Michael addition/[3+2] cycloaddition cascade via an azomethine ylide. The strategy enabled the most concise total synthesis of taberhanine in 14 steps.				