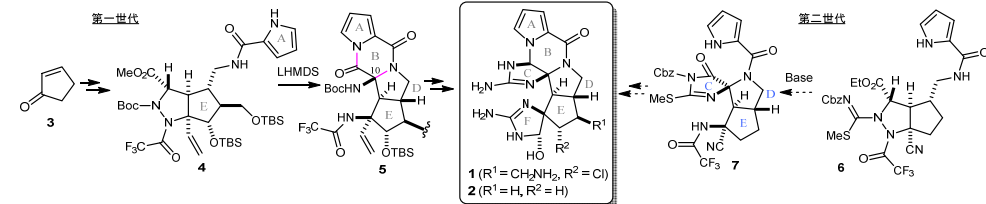


論文内容要旨

報告 番号	甲 創 第 55 号	氏 名	大橋 栄作
学位論文題目	作用機序解明を志向した palau'amine の第二世代合成研究		
<p>Palau'amine (1)は1993年にScheuerらによって海綿 <i>Stylotella agminata</i> から単離された天然有機化合物であり、強力な免疫抑制活性を示すことが報告されている。1 は最も合成が困難な天然物として知られており、60 報以上もの合成研究例に対し全合成の達成は Baran らと当研究室の 2 例のみである。当研究室の合成は、独自に開発した連続環化反応 (4→5) により基本骨格である ABDE 環を合成中盤に構築しているため、1 の作用機序解明に向けた活性誘導体の探索・プローブ化が可能である。しかしながらその合成は 45 工程と多くの工程数を要するため、活性誘導体の探索・プローブ化を実際に行うことは困難だった。そこで大幅な短工程化を目指す第二世代合成に着手することとした。本合成では、別の天然類縁体との構造比較から 1 のファーマコフォアと期待されるアミノメチル基とクロール基を省略した人工類縁体 2 を新たな合成標的とし、先の連続環化反応を応用した 6 からの CDE 環一挙構築によって新規活性候補体 2 を効率的に合成できると考えた。</p>  <p>3 より 9 工程で導いた 6 の Ph_2NLi 処理により望む CDE 環体 11 を 72% の収率で得ることに成功した。これはまず N-N 結合の開裂に続く D 環形成 (6→8) が進行する。ついでわずかに C 環形成が進行し、痕跡量の 9 と主生成物 8 との平衡混合物となる。この段階で Ph_2NLi 試薬の副生成物である Ph_2NH が 9 のアルコキシドのみをプロトン化することで平衡混合物は全て 10 へと収束し、続く EtOH 脱離により 11 を与えたと考えられる。以上のように、用いた試薬が塩基としても酸としても働く画期的な反応系の開発に成功した。続く変換により市販の 3 からわずか 20 工程で所望の 2 を合成することに成功した。2 の活性評価を行ったところ 1 と同様に免疫抑制活性を示した。これにより、1 のファーマコフォアは 2 にあることを世界に先駆けて見出した。また、プローブ化のための新規蛍光標識基 13 を開発したので併せて報告する。</p> 