

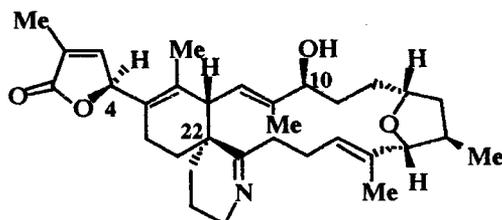
学位論文題名

Studies toward Total Synthesis of Gymnodimine

(ギムノジミンの全合成研究)

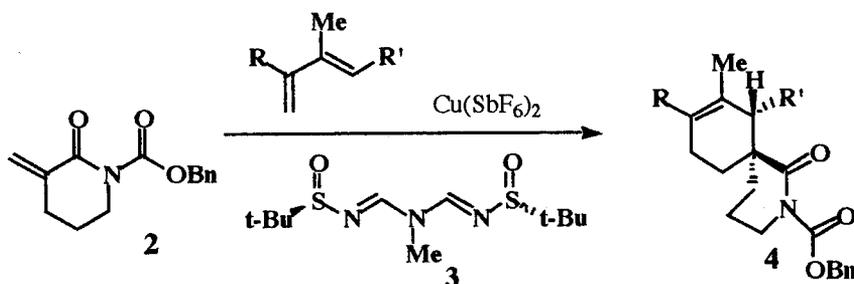
学位論文内容の要旨

ニュージーランドでは、1992年の赤潮毒の発生以降、臨海の生物の大規模なスクリーニングが行われた。その中で、毒化が確認された蛎 *Tiostrea chilensis* および渦鞭毛藻 *Gymnodinium* cf. *mikimotoi* より、新規な構造を有する Gymnodimine (1) が単離、構造決定された。(1)は、スピロ環状イミンという特異な構造を有し、国内外を問わず多くの興味を集めている。申請者は、(1)の構造の新規性、天然からの入手の困難さ、および毒性発現機構解明のために合成的手法による供給が望まれることより、全合成研究に着手した。



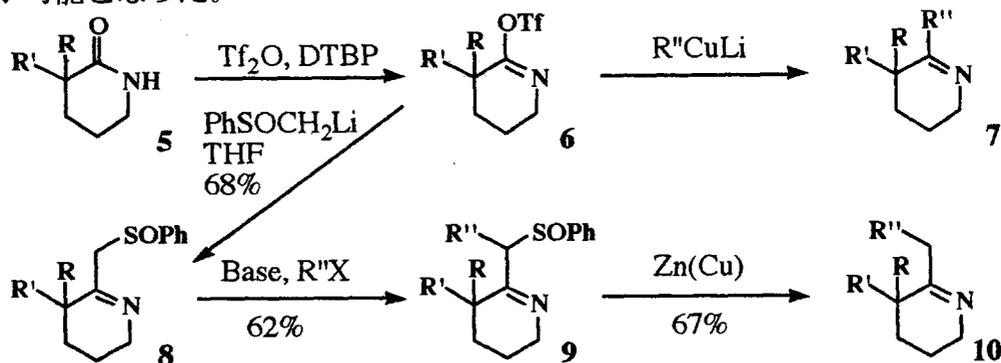
Gymnodimine (1)

アザスピロ環骨格については、 α -メチレンラクタム (2) を基質としたエキソ型不斉 Diels-Alder 反応を用いることによって構築可能と考えた。Ellman らにより開発された不斉配位子(-)-siam (3) を利用した Diels-Alder 反応による各種ジエンとの反応は、何れも高い収率、およびエキソ選択性で進行し、望む付加体 (4) を与えた。付加体の立体化学は、楠見法を用い、誘導体の NMR スペクトルによって決定した。

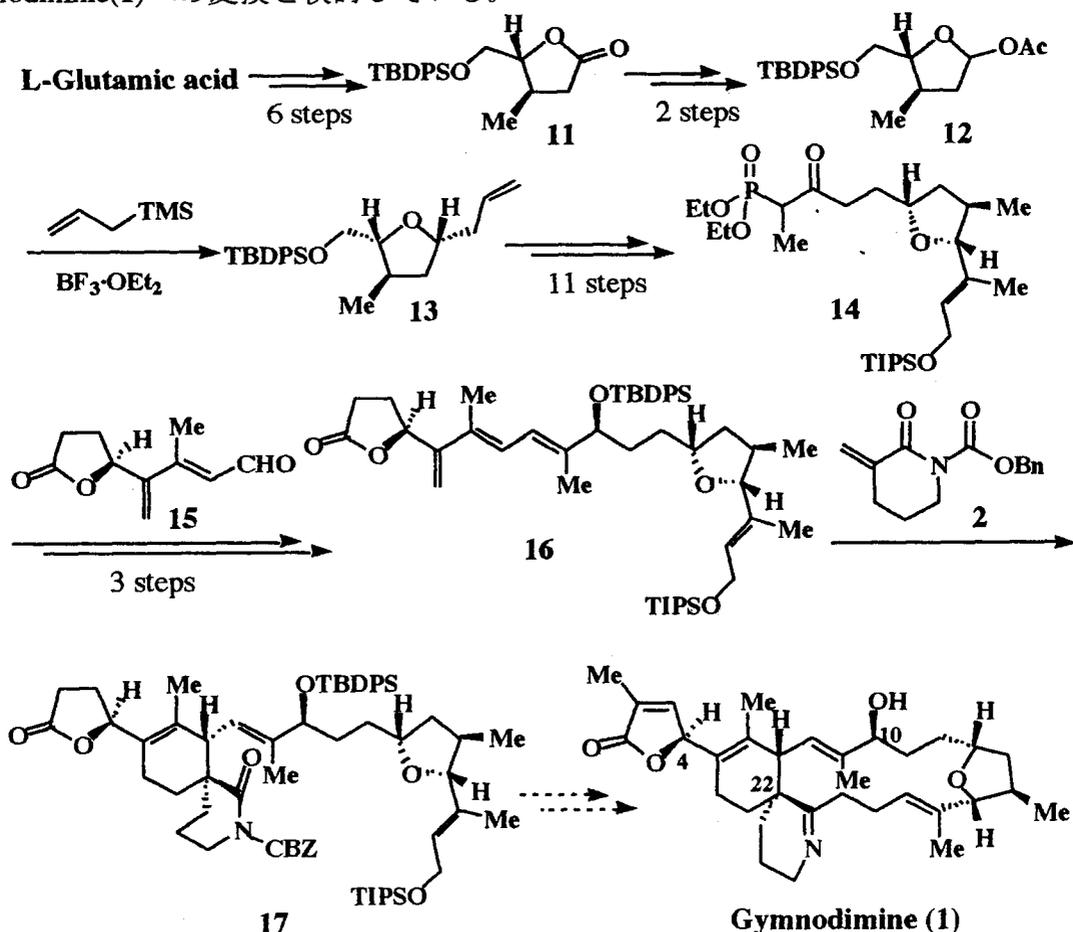


次に、ラクタムをアルキル化し、環状イミンへ変換する方法の開発を行った。 α -2

置換ラクタム (5) より誘導されたイミノトリフラート (6) に対する有機銅試薬の付加反応は速やかに進行し、望むアルキルイミン化合物 (7) を与えた。また、フェニルスルフィニルメチル基を含むアルキルイミン化合物 (8) を (6) より調製し、(8) を用いた更なるアルキル化及び還元的脱硫反応を経て、イミン炭素環外の炭素伸長による (10) の効率的生成が可能となった。



一方、D-グルタミン酸より誘導された (12) に対するアリル化は立体選択的に進行し、3置換テトラヒドロフラン化合物 (13) を与えた。(13) より官能基変換を経て、ホスホナート (14) とし、(14) と L-グルタミン酸より誘導したアルデヒド (15) とのカップリングを経て、トリエン (16) を合成した。(16) と (2) を用いた Diels-Alder 反応は上記の条件で進行し、高選択的に付加体 (17) を好収率で与えた。現在、(17) より上記の新反応を応用した gymnodimine(1) への変換を検討している。



学位論文審査の要旨

主査	教授	村井章夫
副査	教授	辻孝
副査	教授	宮下正昭
副査	教授	澤村正也
副査	助教授	藤原憲秀

学位論文題名

Studies toward Total Synthesis of Gymnodimine

(ギムノジミンの全合成研究)

ニュージーランドでは、1992年の赤潮毒の発生以来、臨海生物の大規模なスクリーニングが行われた。その中で、毒化が確認された牡蠣のむき身あるいは関連する渦鞭毛藻から微量毒の1種ギムノジミンと称する新規な化合物が単離、構造決定された。前例のない新規かつ複雑な構造を有するこの化合物の毒性は、その特異なスピロ環状イミンに由来すると云われている。本論文は、この化合物の構造の珍奇性、天然からの入手の困難性および毒性発現機構解明のために展開されたギムノジミンの全合成研究をまとめたものである。

著者は、まず毒性発現の由来部分と云われるスピロ環状イミン部分が、生合成的に分子内でのエキソ型Diels-Alder反応で構築されるとの推定経路に対応した合成のアプローチを検討した。すなわち、 α -メチレン- δ -バレロラクタムを親ジエン体とし、Ellmanによって開発された(-)-siamリガンドを不斉触媒とする各種ジエン体との分子間Diels-Alder反応を行った。反応はいずれの場合も高い収率、高い光学収率、高いエキソ選択性で、願わしい付加化合物を得ることに成功した。著者はこれらのモデル化合物での結果をさらに応用し、ギムノジミンの全合成研究を展開した。すなわち、D-グルタミン酸を出発原料とし、極めて高い立体選択性のアリル化を含む23工程をもって、目的とするトリエン体を得た。これと親ジエン体との分子間での不斉Diels-Alder反応を行い、期待どおり高いエキソ選択性で付加物を好収率で得た。この結果、29個の炭素の内、1個を除く28個の炭素骨格の効率的合成を達成し、目的化合物に存在する7個の不斉中心すべての構築に成功した。

著者はさらに残る1炭素の導入にあたり、新しい反応を開発した。すなわち、 δ -バレロラクタムに対し、イミノトリフラートを経るフェニルスルフィニルメチル基を導入し、これを用いたさらなる分子間アルキル化および還元的脱硫反応を経るイミン炭素環外の炭素の伸長反応を可能とした。この反応は3工程共にいずれも緩和条件であり、ギムノジミン全合成経路での最終段階としての分子内閉環反応に応用が可能であると思われる。

このように本論文は、困難視されていたギムノジミンの全合成の実現への道を具体的に世界で初めて開拓し、この化合物を含む近縁の海産毒の毒性発現機構の解明にも有力な道を拓いたものと高く評価される。

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。