

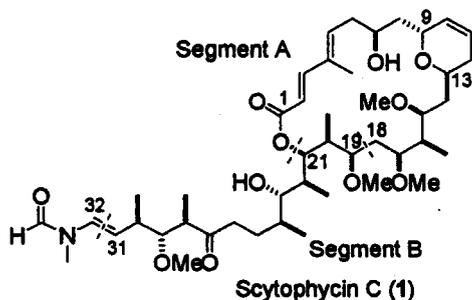
学位論文題名

Synthetic Studies of Marine Macrolides
Exhibiting Potent Anticancer Activities
Based on New Acyclic Stereocontrol

(顕著な抗癌活性を有する海産マクロライド類の
新規鎖状立体制御法を機軸とする全合成研究)

学位論文内容の要旨

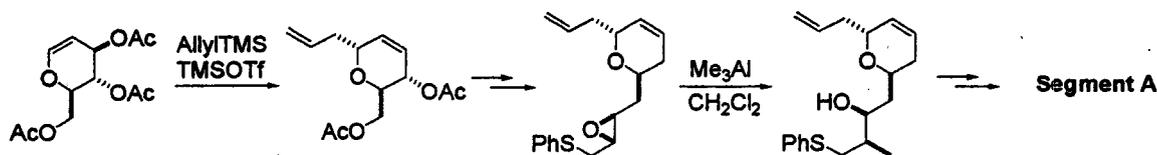
1. サイトファイシン C の立体選択的全合成

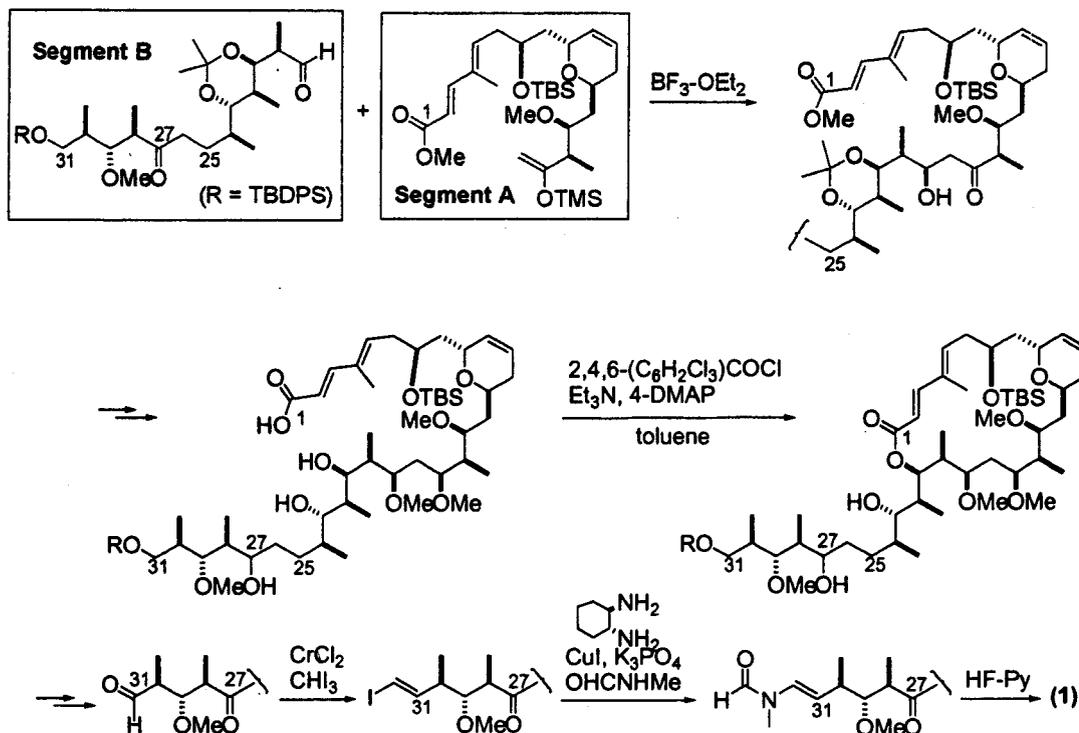


サイトファイシン C (1) は、青緑藻類 *Scytonema pseudohofmanni* から単離、構造決定された強力な抗腫瘍活性及び抗カビ活性を有する 22 員環マクロライドである。1 は多くのメチル基と水酸基が隣接した特異なポリプロピオネート構造に加え、トランスに縮環したジヒドロピラン環を含む 22 員環ラクトン構造、末端エナミド構造など極めてユニークな立体構造を有することから多くの化学者の注目を集めている。これまでに Paterson による

全合成が 1 例報告されている。1 の全合成を行う上で、多連続不斉中心の高立体選択的構築、トランスに縮環したジヒドロピラン環部の構築、並びに末端のトランスエナミド部の効率的導入が最重要課題となる。本研究は、独自に開発した γ, δ -エポキシ不飽和エステル及びエポキシスルフィドとトリメチルアルミニウムを用いる立体特異的鎖状有機分子構築法を基盤としサイトファイシン C の立体選択的全合成を目指した。全合成にあたりラクトン部位および C18-19 位を切断して 2 つのセグメント A, B に分け、それぞれを合成した後に結合する収束的な合成ルートを立案した。

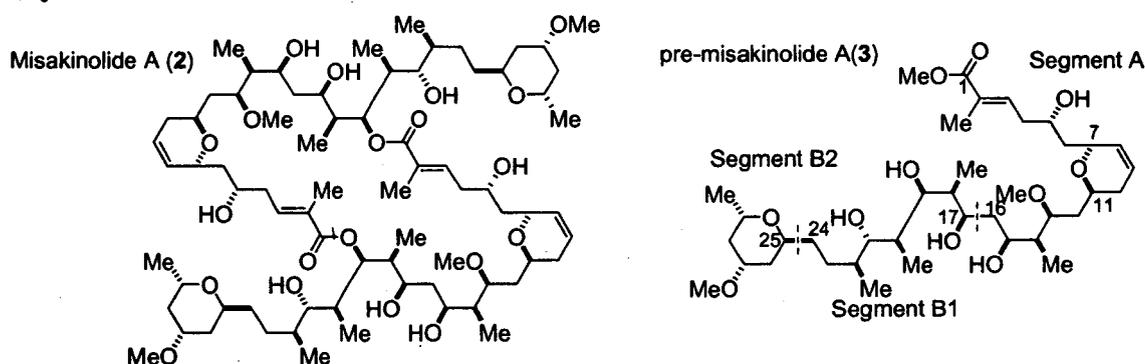
市販のトリアセチルグルカルから Ferrier 転位によるトランス側鎖の導入及びエポキシスルフィドの立体特異的メチル化反応を利用して合成したセグメント A と新規鎖状立体制御法を用いて立体選択的に合成したセグメント B を向山アルドール反応により連結した後、山口法を用いて 22 員環マクロラク톤を構築した。さらに高井反応および、Buchwald のカップリング反応を適用して不安定な末端エナミド部位を効率的に合成し、サイトファイシン C の立体選択的な不斉全合成を達成した。



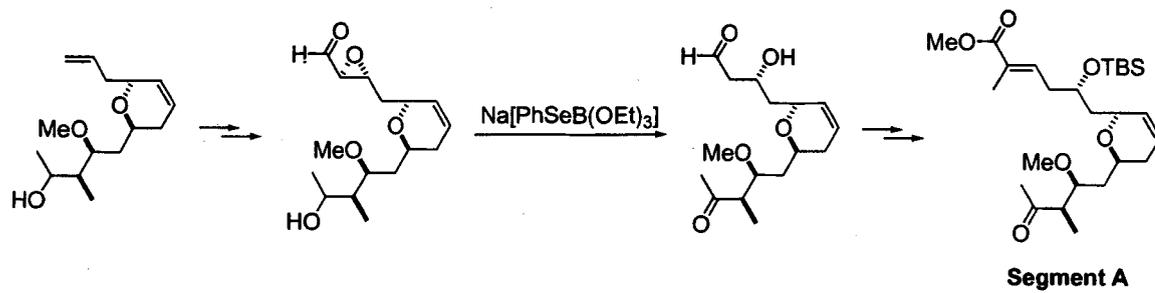
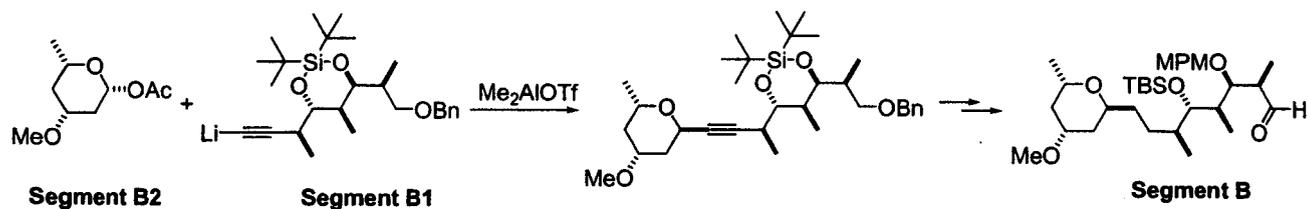


2. ミサキノライド A の全合成研究

ミサキノライド A(2)は、海綿 *Theonella* より単離構造決定された強力な抗腫瘍活性ならびに細胞毒性を有する40員環マクロライドである。その特異な化学構造と生理活性から多くの合成化学者の注目を集めているが、未だ全合成の報告例はない。2は特異な2量体大環状構造をとっており、多くのメチル基と水酸基が隣接したポリプロピオネート構造上に30個の不斉中心が存在する。2の全合成にあたり、プレミサキノライド A(3)を実質的な標的化合物と考え、3を C_{16} - C_{17} 位で切断して2つのセグメントA, Bに分け、さらにセグメントBを C_{24} - C_{25} 位で切断してセグメントB1およびB2に分け、それぞれを合成した後にカップリングにより結合する収束的な合成ルートを立てた。



高立体選択的に合成したセグメント B1 と B2 を Me_2AlOTf を用いてカップリングさせ、セグメント B を合成した。さらに、このものと当研究室で開発されたセレン試薬による位置選択的還元反応を経て合成したセグメント A を向山アルドール反応により連結させることによりプレミサキノライド A(3)の高立体選択的合成に成功した。



学位論文審査の要旨

主査	教授	宮下正昭
副査	教授	及川英秋
副査	教授	澤村正也
副査	教授	鈴木孝紀
副査	助教授	谷野圭持

学位論文題名

Synthetic Studies of Marine Macrolides Exhibiting Potent Anticancer Activities Based on New Acyclic Stereocontrol

(顕著な抗癌活性を有する海産マクロライド類の
新規鎖状立体制御法を機軸とする全合成研究)

サイトファイシンCは青緑藻類から単離された強力な抗腫瘍活性および抗カビ活性を有する海産マクロライドで、多連続不斉中心を含むポリプロピオネート構造、トランスに縮環したジヒドロピラン環に加え2員環マクロライド構造、末端のエナミド構造など極めて特異な化学構造を有することから多くの合成化学者の注目を集めている。特に天然からはもはや入手できないため化学合成による供給が強く望まれているが、複雑な立体構造を有するため合成研究は難航していた。申請者は独自の立体特異的メチル化反応を基盤としてポリプロピオネート構造を高選択的に合成すると共にジヒドロピラン環ならびに効率的エナミド合成法を新たに開発し、サイトファイシンCの立体選択的全合成を達成した。また、強力な抗腫瘍活性を示す2量体マクロライドであるミサキノライドの全合成研究を展開し、プレミサキノライドの立体選択的合成に成功した。これらの成果は単に有機合成のみならず抗癌剤の化学合成に大きく寄与するものである。

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。