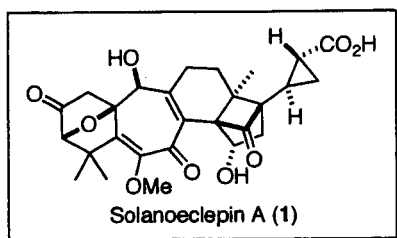


Synthetic Studies on Solanoecelepin A

(ソラノエクレピン A の全合成研究)

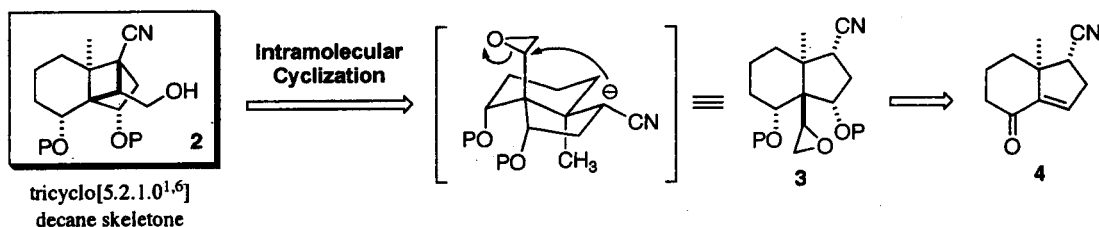
学位論文内容の要旨



ソラノエクレピン A (1) はジャガイモの水耕栽培液より単離され、ジャガイモシスト線虫 (PCN) の孵化促進に顕著な活性を示す。この特異な生物活性を利用し、寄主作物の栽培されていない時期に孵化促進物質を散布し幼虫を未熟なまま孵化させれば環境に負荷を与えず線虫被害が根絶可能となる。しかし 1 は天然から極微量しか得られない

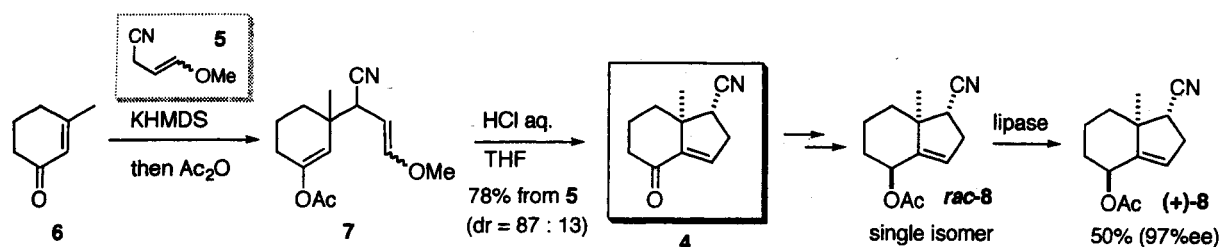
ため構造活性相関の研究には人工合成による量的供給が不可欠である。1 の相対構造は X 線結晶構造解析で決定され、3 員環から 7 員環までの全ての員数の炭素環を含む複雑かつユニークな構造を有するため、多くのグループにより合成研究が行われているが、その全合成は未だ達成されていない。

1 の合成上の最重要課題は 3 連続 4 級不斉炭素を有する高度に歪んだトリシクロ[5.2.1.0^{1,6}]デカン骨格の構築である。そこで 3 環性化合物 2 を鍵中間体として設定し、4 員環を構築するためエポキシニトリル 3 の分子内環化反応を考案した。3 は 2 環性エノン 4 から誘導する計画を立てた。

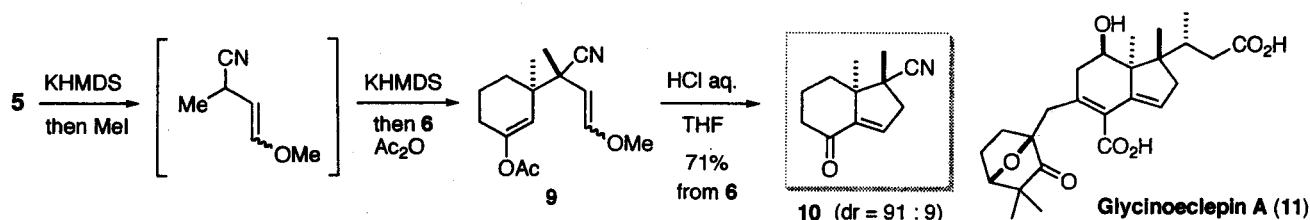


1. 新規シクロペンテンアニュレーション法の開発

一般に共役エノンに対する α -シアノカルバニオンの反応は 1,2-付加体を主生成物として与えることが知られている。これに対し、4-メトキシ-3-ブテンニトリル (5) から調製したアリルアニオンが soft な求核剤として働き、エノンに共役付加することを見出した。3-メチルシクロヘキサノン (6) との反応により生じたエノラートを無水酢酸で捕捉してエノール酢酸エステル 7 へ導き、このものを塩酸で処理したところ望む 2 環性エノン 4 が収率良く得られた。不斉全合成を視野に入れ酢酸エステル誘導体 *rac*-8 へ導いた後、リパーゼを用いて光学分割を行いキラルビルディングブロック(+)-8 を得た。

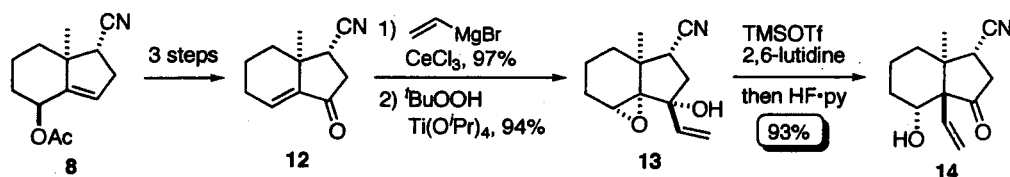


応用例として、ニトリル 5 のアニオンをメチル化後、同一容器内で塩基を作用させ新たなアニオンを調製した。これに 6 を加えてエノール酢酸エステル 9 へ導き、次いで分子内アルドール縮合を行うと 2 環性エノン 10 が立体選択的に得られた。エノン 10 の立体配置はグリシノエクレピン A (11) の隣接する 4 級不斉中心と同一であり、現在、当研究室で本法を用いた 11 の全合成研究を進めている。

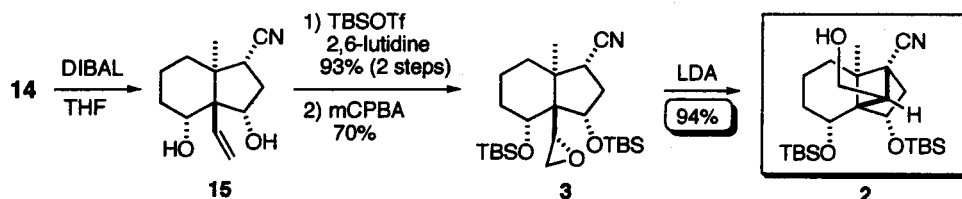


2. トリシクロ[5.2.1.0^{1,6}]デカン骨格を含む右側セグメントの構築

3 はトランス 5, 6 縮環系で両核間位が四級炭素であるため合成が極めて困難であったが、以下のようにエポキシアルコールの転位反応を用いることで問題を解決した。すなわちエノン 12 への立体選択的なビニル基の 1,2-付加およびエポキシ化を経て合成したエポキシアルコール 13 にルイス酸を作用させピナコール型転位反応を行い、目的のトランス縮環骨格を有するヒドロキシケトン 14 を高収率で得た。



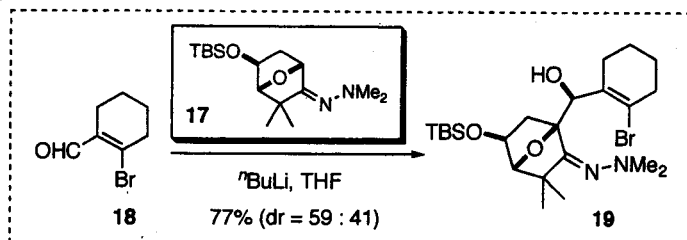
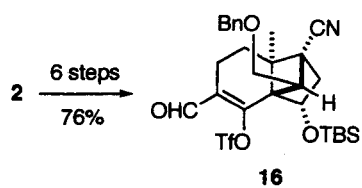
14 の DIBAL 還元により得られたジオール 15 をエポキシニトリル 3 に変換後、LDA を作用させたところ期待通り分子内環化反応が進行し、望む 3 環性化合物 2 が高収率で得られた。



3. ソラノエクレピン A のオキサビシクロ部の収束的合成法の開発

オキサビシクロ部構築のため、先に合成した右側セグメント 2 とオキサビシクロヘプタンセグメントとの新たな連結法を開発した。先ず 2 から官能基変換により、エノールトリフラート部を有するアルデヒド 16 を合成した。モデル化合物を用いて種々検討を行った結果、ジメチルヒドラゾン 17 のリチウ

ム塩をブロモアルデヒド **18** に 1,2-付加させると、望む生成物 **19** が収率良く得られることを見出した。



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	矢澤道生
副査	助教授	谷野圭持

学位論文題名

Synthetic Studies on Solanoeclepin A

(ソラノエクレピン A の全合成研究)

ソラノエクレピン A は1999年にジャガイモの水耕栽培より単離された超微量天然物で、ジャガイモシスト線虫の孵化促進に重要な役割を果たす鍵物質として構造解明された高次構造天然物である。ジャガイモシスト線虫の孵化促進物質であることを逆手にとり、全く農薬を用いず、また環境に負荷を与えずにシスト線虫を根絶できる可能性のある化合物として内外から注目されているが、天然からは極微量しか得られないため化学合成による供給が強く求められている。しかし、ソラノエクレピン A は高度に酸素官能基化された化合物で3員環から7員環までの全ての炭素環を含み、複雑な化学構造を有するため全合成研究は難航している。このような背景から申請者は博士課程の研究課題としてソラノエクレピン A の全合成を取り上げた。

本学位論文は3章から構成され、第1章では4-メトキシ-3-ブテンニトリルを用いる高効率かつ立体選択的なシクロペンテンアヌレーション反応の開発について記述している。一般に、 α 、 β -不飽和ケトンに対する α -シアノカルバニオンの反応は1、2-付加体を主生成物として与えるのに対し、新たに開発した4-メトキシ-3-ブテンニトリルから調製したアリルカルバニオン種はソフトな求核剤として働き、 α 、 β -不飽和ケトンに対し高収率で共役付加することを見出した。さらに本法をシクロペンテンアヌレーションへと展開し、僅か2工程の高効率かつ立体選択的なシクロペンテンアヌレーション法を開発した。

さらに本法により得られる生成物をリパーゼにより光学分割し、光学的に純粋な環化生成物を調製する方法を確立した。

第2章ではソラノエクレピン A の合成上、最も困難が予想されるトリシクロ[5.2.1.0^{1,6}]デカン骨格の構築について述べている。すなわち上記の方法で合成したインデン誘導体からビニル基の転位およびエポキシニトリルの分子内環化反応を鍵工程とする独創的な合成ルートを考案し、ソラノエクレピン A の最重要課題であるトリシクロ[5.2.1.0^{1,6}]デカン骨格の効率的な合成に成功した。これはソラノエクレピン A に必要な全ての官能基を含むトリシクロ[5.2.1.0^{1,6}]デカン誘導体の最初の合成例である。

第3章ではソラノエクレピン A のオキサビシクロ部の合成について検討し、オキサビシクロ構造を含むヒドラゾンのリチウムアニオンを用いるカップリング反応を新たに考案するとともに、この手法によりオキサビシクロ部が効率的に合成できることを実証した。このように申請者は極めて難しいソラノエクレピン A の合成上の重要課題を全て解決し、農業科学の面から重要視されているソラノエクレピン A の化学合成に大きく貢献した。

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。