

学位論文題名

Synthetic Studies on Marine Natural Cyclic Ether Compounds

(環状エーテル構造を有する海産天然物の合成研究)

学位論文内容の要旨

渦鞭毛藻を起源とする海産天然物のシガトキシン CTX1B やプロロセンチンは興味深い生物活性を有することから、多くの科学者の興味を集めている (Fig.1)。しかし、これらの天然供給量が少ないため、その生物学的研究のためには合成化学的供給が必須である。また、これらは複雑な構造を有しているため、合成化学的な挑戦対象として注目を集めている。申請者はシガトキシン CTX1B とプロロセンチンを標的として合成研究を展開した。

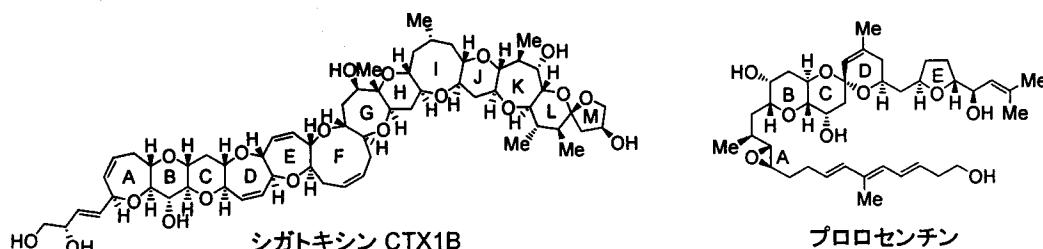
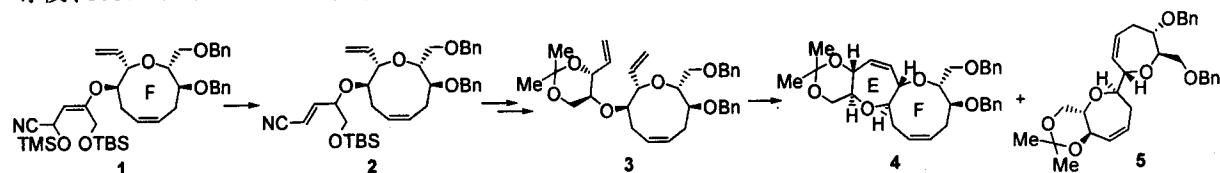


Fig. 1

申請者は、収束的合成戦略に基づくシガトキシン CTX1B の全合成研究の一環として、その EF 環部セグメントの合成を検討した。同時に、既に存在する環状エーテルに別の中員環状エーテルを増設する方法を開発した。

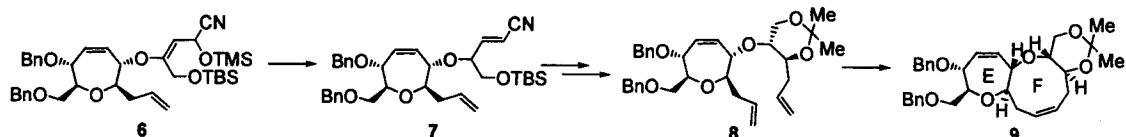
現在、中員環構造の構築には閉環オレフィンメタセシス反応(RCM)が有効な方法として一般に用いられている。一方、EF 環部のような中員環エーテルへの RCM の応用では、その前駆体の鎖状分岐エーテル部の構築が課題となる。そこで、申請者は、2-アルコキシビニル置換シアノヒドリンを基質とする脱離・ヒドリド付加反応による分岐エーテルの構築法を開発した。さらに、RCM と組み合わせて中員環状エーテルの増設法に発展させた。

この中員環状エーテル増設法をシガトキシン CTX1B の EF 環部の合成に応用した (Scheme 1)。F 環部に相当する 2-アルコキシビニル置換シアノヒドリン誘導体 **1** に $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ の存在下で Bu_3SnH を作用させることにより、鎖状分岐エーテル **2** を合成することに成功した。続いてジエン **3** へ誘導後、RCM によって EF 環部 **4** の合成が完了した。しかし、ここで **5** の副生という課題が生じた。



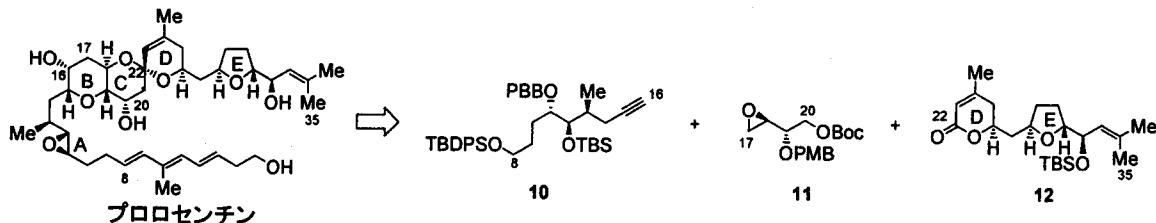
Scheme 1

上記経路における **5** に副生は、RCM による E 環部閉環の際の立体的歪みに起因すると考えられた。そこで、次に立体的歪みの軽減を期待して、E 環部に F 環部を増設する経路を検討した (Scheme 2)。E 環部のシアノヒドリン誘導体 **6** から上記と同様の手法で分岐エーテル **7** を合成した。ジエン **8** へ誘導後、RCM により閉環したところ、期待通り高収率で EF 環部 **9** を得ることに成功した。



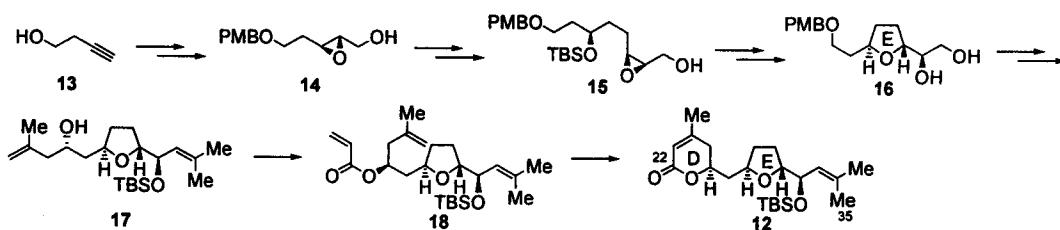
Scheme 2

次に、申請者はプロロセンチンの全合成研究に着手した。プロロセンチンは、平面構造と C11-C26 と C28-C32 部分の相対配置が決定されているものの、全体の絶対配置は未決定である。そこで、プロロセンチンの絶対配置決定と全合成ルートの確立を目的として合成研究を開始した。プロロセンチンの考え得る全ての立体化学を構築可能とするために、各セグメントの合成には両エナンチオマーを容易に得られる方法を採用した。申請者は、重要合成中間体である C22-C35 と C8-C16 および C17-C20 セグメントの合成に成功した (Scheme 3)。



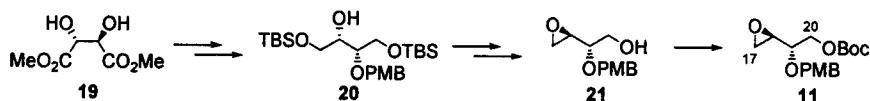
Scheme 3

C22-C35 セグメント **12** は、3-ブチン-1-オール **13** から、香月-Sharpless 不斉エポキシ化、5-*exo*-閉環反応、Brown 不斉メタリル化、RCM を鍵反応として 24 段階、総収率 10% で合成に成功した (Scheme 4)。



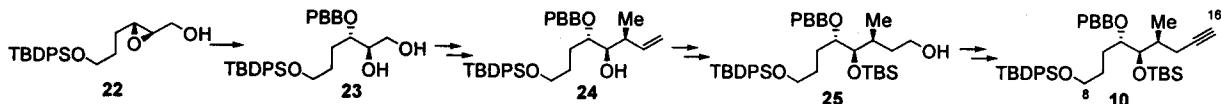
Scheme 4

また、C17-C20 セグメント **11** は酒石酸ジメチル **19** より 7 段階、総収率 15% で合成できた (Scheme 5)。



Scheme 5

C8-C16 セグメント **10** は、容易に調製可能な **22** から、Brown の不斉クロチルボレーションを経て、8 段階、総収率 43% で合成を完了した (Scheme 6)。



Scheme 6

以上、申請者はシガトキシン CTX1B の合成研究過程で中員環エーテル増築法を開発し、それを応用して EF 環部の合成に成功した。また、プロロセンチンの全合成を目指し、3 つの重要合成中間体の構築に成功した。

学位論文審査の要旨

主査	教授	鈴木	孝紀
副査	教授	及川	英秋
副査	教授	谷野	圭持
副査	教授	矢澤	道生
副査	助教授	藤原	憲秀

学位論文題名

Synthetic Studies on Marine Natural Cyclic Ether Compounds

(環状エーテル構造を有する海産天然物の合成研究)

近年、顕著な生物活性を示す海産天然物として特異なエーテル構造を持つ化合物が数多く見出されるようになり、活性発現への関わりという観点でエーテル構造が注目され、その合成に関心が寄せられている。一方、それら天然エーテル化合物の合成では、既法では成し得ない「多エーテル官能性と高立体選択性への対応」が課題となり、新たなエーテル合成法の開発が求められている。学位申請論文「Synthetic studies on marine natural cyclic ether compounds」で申請者は、シガトキシンおよびプロロセンチンという二つの海産天然物をターゲットとして上記の課題に取り組んだ。前者の研究において申請者は、トリアルキルシランによる γ -アルコキシ- β , γ -不飽和- α -シロキシニトリル構造を有する化合物の還元が立体選択的に進行することを見いだした。この反応基質は共役イノンに対するアルコールのヘテロマイケル付加を經由して容易に調製できることから、申請者の見いだした反応は分岐エーテルの立体選択的合成に非常に有効な手段を与えるものである。この反応を鍵段階として申請者は、7員環と9員環の縮合した構造を有するシガトキシン EF 環セグメントの立体選択的合成を達成することに成功した。また、後者のプロロセンチンは5つのエーテル骨格を含む天然物であるが、メチレン鎖で隔てられた ABCD 環部及び E 環部の相対配置がスペクトル的には決定できず、その構造決定には合成的アプローチが必要なものである。申請者は、提案された構造に対応する C22-C35 部位の DE 環部セグメント、並びに他の2つの鍵となるセグメントの立体選択的合成に成功した。この合成ルートの特徴は連結部位での立体化学の異なる3つの異性体すべてに適用できる点であり、セグメント伸長および天然物とのスペクトル比較によって、プロロセンチンの構造決定が可能になると期待される。本論文の内容は、エーテル系海産天然物の全合成への道を拓くと共に、有機合成化学分野の発展に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。