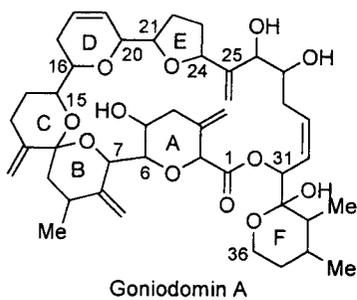


# Synthetic studies on Goniodomine A

(ゴニオドミンAの合成研究)

## 学位論文内容の要旨



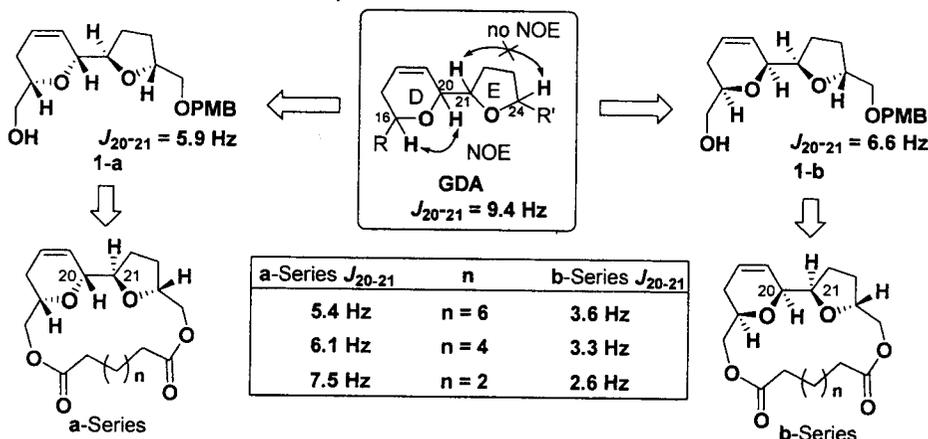
ゴニオドミンA (GDA)は村上らによって渦鞭毛藻 *Alexandrium hiranoi* より単離されたポリエーテルマクロライドである。詳細なNMR解析が行われ平面構造が提出されているが、全体の相対配置および絶対配置は未決定である。申請者はGDAのDE環部、BC環部およびABC環部の推定立体構造を合成し、天然物のNMRデータと比較検討することにより合成化学的に相対配置を推定した。さらにABCDE環部合成に必要なセグメントの合成を行った。

GDAのDE環部では、以下に示すNOE情報からDはシス構造、Eはトランス構造が推定された。しかし、それぞれの環同士の相対関係が不明であったため、2種類のジアステレオマー(1-a, 1-b)をそれぞれ合成し、天然物のNMRと比較してこれを解明しようとした。

実際に1-a, 1-bをそれぞれ合成し、天然物とNMRデータを比較したところ、1-a, 1-bともに天然物と同様のNOE挙動を示し、D環、E環の個々の環の相対配置を確認した。

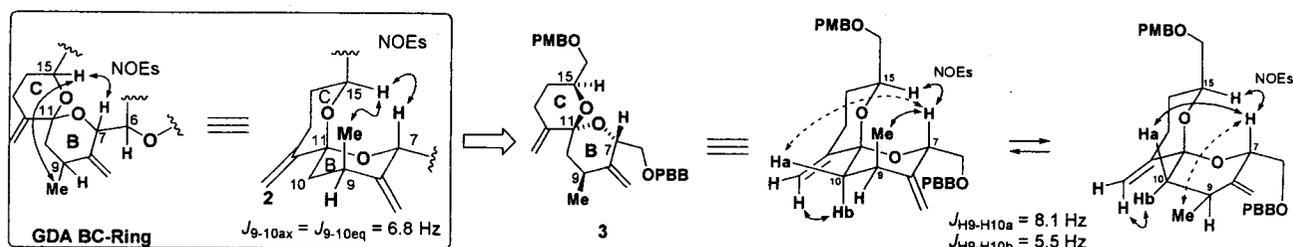
ここでD環E環の間の相対関係を明らかにするために、天然物とH20-H21の結合定数を比較したが、天然物は9.4 Hzであるのに対し、1-aは5.9 Hz、1-bは6.6 Hzであり判断がつかなかった。これは、鎖状モデル化合物は大環状構造をもつ天然物とは異なり、C20-C21結合軸の回転が自由に起こるためであると考えられ、天然物との結合定数に違いが現れたと推定された。従って1-a,bをそれぞれ大環状構造に組み込み、天然物と同様の束縛効果を与えることにした。

実際に1-a,bにそれぞれ3つの大環状構造に組み込んだ化合物を合成した。合成した大環状化合物ではH20-H21の結合定数について1-a,bの間に大小の差が現れた。また環の員数が減少するに従いその傾向が強くなり、16員環モデルではa-Seriesが7.5 Hz、b-Seriesは2.9 Hzという値であった。以上より天然物の大きな結合定数を再現するa-seriesが天然物と同じ相対配置をもつと推定された。



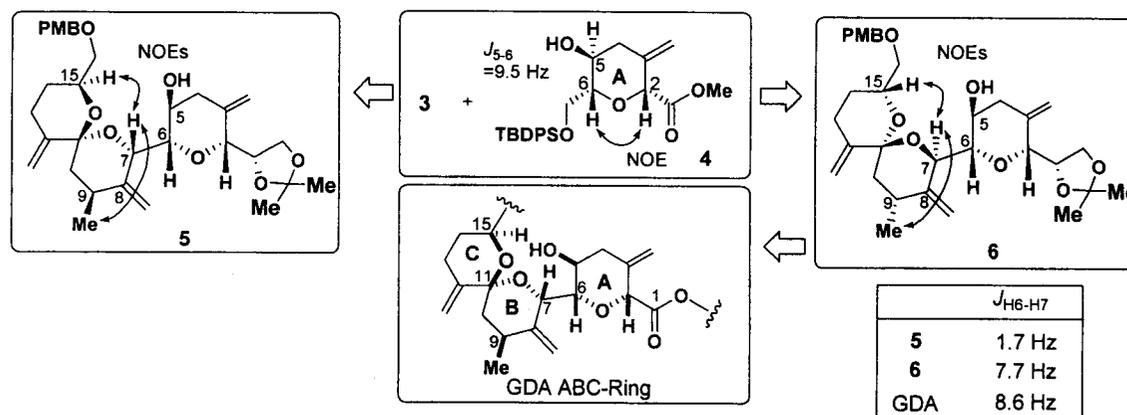
村上らの報告によると、BC環部には9-Meと15-Hおよび7-Hと15-Hの間にNOEが観測されて

いる。そこで、推定配置を持つ **3** を実際に合成したところ、**3** は 7-H と 15-H の NOE を再現した。一方、9-Me と 15-H の NOE は再現しなかった。7-H と 9-Me の NOE が観測され、**3** の 9 位の適切な立体化学が確認された一方で、7-H と 10-Ha にも NOE が観測されたため、**3** の B 環はイス形配座とボート形配座の平衡混合物と考えられた。この平衡は、9-H と 10-H の結合定数がイス形配座とボート形配座の値の中間値を示すことから支持された。天然物も同様の結合定数を示しており、天然物の BC 環部の相対構造は **3** と同様のものと推定された。

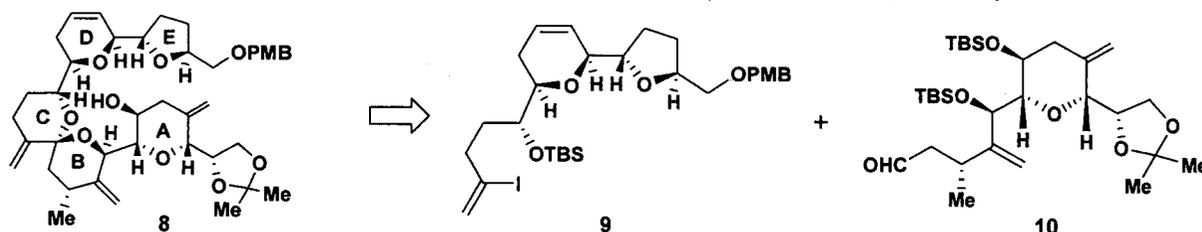


GDA の A 環部の相対配置は、既に合成モデル **4** と同一と確認されている。そこで、次に A 環と BC 環の立体化学の相対関係の解明に着手した。2種類の ABC 環モデル **5**、**6** を合成し、GDA と H6-H7 間の結合定数を比較して天然型相対配置を明らかにしようと考えた。

その結果、H6-H7 間の結合定数は、**5** では 1.7 Hz、**6** では 7.7 Hz を示した。天然物では 8.6 Hz を示しており、**6** が一致した。モデル間の結合定数の違いは、**5** 位の水酸基と B 環内の酸素との間に水素結合が生じていること、及び **5** 位の水酸基と **8** 位のエキソメチレンとの間に立体障害が生じ、C6-C7 軸における各回転コンホマーの分布に差が生じた結果と考えられる。大環状構造を持つ GDA がこの分布に反する回転コンホマーを持つとすると、**5** 位の水酸基と **8** 位のエキソメチレンとの間に深刻な立体障害が生じ、それを避けるために B 環部が変形せざるを得ない。しかし、天然物と **5** 及び **6** は、H6-H7 間を除く結合定数と NOE に関して天然物とほぼ同様の挙動を示していた。従って、大環状構造の有無に関わらず、GDA が **6** と同じ相対配置を持ち、同様のコンホマー分布を持つと考えるのが妥当である。



さらに、上記の DE 環部および ABC 環部の結果を基に、ABCDE 環部の相対配置を推定し、その確認のためモデル **8** 合成研究を行い、重要な合成中間体 **9**、**10** の合成に成功した。



## 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	准教授	藤原憲秀

学位論文題名

### Synthetic studies on Goniodomin A

(ゴニオドミンAの合成研究)

学位申請論文「Synthetic studies on Goniodomin A」は、渦鞭毛藻より単離された、ゴニオドミンAの全合成・構造決定を目指したものである。このポリエーテルマクロライドは、詳細なNMR解析より平面構造および一部の立体構造が提案されているものの、6つのエーテル環の相対構造を含め多くの不斉炭素の立体化学が未決定のままであり、アクチン重合阻害活性などの生化学的研究の進展を妨げている。申請者は、ゴニオドミンをいくつかのフラグメントに分け、それらの可能な異性体を合成し、天然物とNMRスペクトルを比較するという合成化学的な構造決定アプローチを計画した。DE環部の構造については、天然物と類似の大環状構造に組み込んだ数種の化合物を合成することで、16S\*, 20R\*, 21R\*, 24R\*と決定した。またスピロ骨格であるBC環部、それに連結したA環部を含むセグメントについては、6員環のイス形—舟形の平衡を含むために解析は複雑であったが、系統的なモデル合成とNMR解析によって、相対配置を類推することができた。以上は合成有機化学および天然物有機化学分野において非常に高く評価される成果である。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。