

学 位 論 文 題 名

Total synthesis of 10-isocyano-4-cadinene

(10-イソシアノ-4-カジネンの全合成)

学位論文内容の要旨

生物が生産する多環性テルペン類の中には、非常に強い生物活性を示すものが数多く知られており、効率的な全合成が強く望まれている。しかし、これらの天然有機化合物は、入り組んだ炭素骨格に官能基が多くあり、その合成は非常に困難である。当研究室では、ニヨウ化サマリウムによるバービアー型カップリング反応により、様々な多環系を効率よく形成できることを見出している。本博士論文では、上記に述べた背景に基づき、ニヨウ化サマリウムによる立体選択的環化反応の研究を第2章に、着生阻害活性物質 10-イソシアノ-4-カジネンの全合成研究を第3章にまとめ、緒言を述べた第1章を加えた構成となっている。

第1章では、全体的な背景と研究概要について述べている。

第2章では、ニヨウ化サマリウム (SmI_2) による立体選択的バービアー型環化反応についてまとめた。当研究室では、 SmI_2 によるカップリング反応が水酸基の隣接基関与により、立体制御できることを見出している。今回の研究で、バービアー型環化反応が水酸基の隣接基関与により立体制御でき、一般に構築することの難しい七員環や八員環を高収率で環化できることを見出した。またアセトキシ基の隣接基関与によっても立体制御でき、しかも水酸基制御の環化反応の場合と立体選択性が逆転した。

第3章では具体的に、 SmI_2 を用いたバービアー型環化反応を鍵反応として、海洋産セスキテルペンである 10-イソシアノ-4-カジネンの全合成についてまとめた。船底、漁網、導水管への貝や海藻の付着を防止するための船底塗料に、古くは毒性の強いトリブチルスズ (TBT) などの有機スズ化合物が使われ、海洋環境の汚染問題となった。有機スズ化合物は極めて微量で巻貝をオス化させる環境ホルモン様物質を含み、日本では 1997 年から船底塗料などとしての使用が禁止された。国際海事機構 (IMO) は、有機スズ化合物の使用を 2008 年で禁止する船底防汚塗料国際条約を採択しており、“環境にやさしい新規防汚剤”の開発が待たれている。沖野らの研究により、鹿児島県の近海等で採取された Phyllidiidae 科のウミウシから、イソシアノ基を有する 10-イソシアノ-4-カジネンが単離され、強力な着生阻害活性が見られた。しかしウミウシからは極微量しか得られず、有機合成的手法による供給が望まれる。また、絶対配置が未決定である。以上の背景に

より、10-イソシアノ-4-カジネンの不斉全合成を行った。

初めに、10-イソシアノ-4-カジネンの左のシクロヘキセン環を、分子間ディールズ・アルダー反応により構築した。既知のイミドより、E 体選択的にジエンを合成し、アクリル酸メチルとのディールズ・アルダー反応を行い、4種類のジアステレオマー混合物を得た。この混合物の分離は困難であり、天然物と三つの不斉点に関して同じ相対立体化学をもつ環化物を分離することは、本全合成で重要なキーポイントとなった。まず、混合物をメタノール中ナトリウムメトキシドで処理すると、6員環上の2つの側鎖がトランスとなる2種類のジアステレオマーに平衡化できることが分かった。さらに平衡混合物に希塩酸を加えたところ、目的のジアステレオマーのメチルエステルのみが選択的に加水分解できることを見出した。2つのジアステレオマーを容易にシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離できた。ディールズ・アルダー反応をキシレン中、メチルアルミニウムジクロライドをルイス酸として用いて行い、メタノール中でナトリウムメトキシドによる平衡化後、加水分解することで天然型のカルボン酸が主生成物として得られた。

次に10-イソシアノ-4-カジネンの右の環の構築を行った。置換基をカルボン酸からアルデヒドに導き、 SmI_2 による環化反応により、デカリン骨格を形成した。最後に、10位のメチル基とイソニトリル基の導入を行った。先程の環化物から三工程で1炭素増炭して合成したアルデヒドに、 t -ブトキシカリウムの存在下ヨウ化メタンを作用させたところ、天然物とは10位の立体化学が反対となる、エカトリアル選択的にメチル基が導入されたアルデヒドが得られた。そこで10位の立体化学を逆にする手法を考案した。先程のアルデヒドからPMB基で保護したヒドロキシルメチル基をエカトリアル選択的に導入した。アルデヒドのウォルフ・キッシュナー還元により、アキシアルメチルとして、さらにPMB基の脱保護、酸化を経て、10位の立体化学が逆のアルデヒドが得られた。酸化によりカルボン酸とし、クルチウス転位でイソシアネートとした後、還元、脱水反応によって10-イソシアノ-4-カジネンの不斉全合成を達成した。合成された10-イソシアノ-4-カジネンの ^1H -及び ^{13}C -NMRは天然のものと一致した。また比旋光度の測定により、未解明であった10-イソシアノ-4-カジネンの絶対立体化学を決定することができた。

また、天然型の10-エピマー及びその鏡像異性体、そして天然型のジ-1,6-エピマー及びその鏡像異性体も合成した。それぞれの阻害物質のタテジマフジツボに対する着生阻害活性を検討した。興味深いことに、今回合成した(+)-, (-)-10-イソシアノ-4-カジネンの着生阻害活性(EC_{50} 値)は、天然物では $0.14 \mu\text{g/mL}$ であるのに対し、合成品では天然物が $0.06 \mu\text{g/mL}$ 、鏡像体が $0.08 \mu\text{g/mL}$ で、三つのサンプルともほぼ同等の強力な活性が見られた。この実験結果より、10-イソシアノ-4-カジネンのタテジマフジツボに対する着生阻害活性は、絶対立体化学に影響を受けないことが示唆される。さらにその他のジアステレオマーにも天然体よりわずかに低い着生阻害活性があることが分かった。これらの実験結果は、化学構造と着生阻害活性の活性相関研究や、より構造が簡単で合成容易な新規阻害物質探索の一助になるものと期待される。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 松 田 冬 彦
副 査 教 授 坂 入 信 夫
副 査 准教授 沖 野 龍 文
副 査 助 教 梅 澤 大 樹

学 位 論 文 題 名

Total synthesis of 10-isocyano-4-cadinene

(10-イソシアノ-4-カジネンの全合成)

地球環境の中では様々な生命現象が営まれており、生物の生産する多様な物質関わっている。このような物質の中で低分子量の有機化合物（天然有機化合物）が重要な役割を担っている場合が少なくない。たとえば、化学防御物質や他感作用物質などの天然有機化合物を介して生物が相互に影響し、生態系が保たれている場合が数多く知られている。天然物化学は天然有機化合物を研究対象とする学問で、地球環境における生物間相互作用を理解する上でも重要な研究分野である。天然物化学の中で天然有機化合物の人工合成（全合成）は重要な領域の1つである。全合成により自然界からは微量しか得られない化合物が大量に供給できること、あるいは自然界からは得られない人工類縁体を合成できるようになることなどから、対象とした化合物の生命現象に果たす役割を解析できることがその理由である。申請者はPhyllidiidae科のウミウシから単離されたセスキテルペン、イソシアノ-4-カジネンの全合成を行った。船底、漁網、導水管への貝や海藻の付着を防止するための船底塗料に、古くは毒性の強いトリブチルスズ（TBT）などの有機スズ化合物が使われ、海洋環境の汚染問題となった。有機スズ化合物は極めて微量で巻貝をオス化させる環境ホルモン様物質を含み、日本では1997年から船底塗料などとしての使用が禁止された。国際海事機構（IMO）は、有機スズ化合物の使用を2008年で禁止する船底防汚塗料国際条約を採択しており、“環境にやさしい新規防汚剤”の開発が待たれている。沖野らの研究により、Phyllidiidae科のウミウシから、強力な着生阻害活性を示す10-イソシアノ-4-カジネンが単離された。しかし、ウミウシからは極微量しか得られず、有機合成的手法による供給が望まれる。また、絶対配置が未決定である。以上の背景により、10-イソシアノ-4-カジネンの全合成を行った。

初めに、10-イソシアノ-4-カジネンの左のシクロヘキセン環を、分子間ディールズ・アルダー反応により構築した。既知のイミドより、トランス選択的にジエンを合成し、アクリル酸メチルとのディールズ・アルダー反応を行い、4種類のジアステレオマー混合物を得た。混合物をメタ

ノール中ナトリウムメトキシドで処理すると、6員環上の2つの側鎖がトランスとなる2種類のジアステレオマーに平衡化できた。この2つのジアステレオマーの分離が大変困難で、本全合成で重要なキープポイントとなった。目的のジアステレオマーのメチルエステル部分のみが選択的に加水分解できる反応条件を見出し、2つのジアステレオマーを容易にシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離できた。

次に、10-イソシアノ-4-カジネンの右のシクロヘキサン環の構築を行った。置換基をカルボン酸からアルデヒドに導き、二ヨウ化サマリウム (SmI_2) によるバービアー型環化反応により、デカリン骨格を形成した。なお、申請者は SmI_2 によるバービアー型環化反応が水酸基やアセチル基の隣接基関与により立体制御でき、一般に構築することの難しい中員環を高収率かつ高立体選択的に環化できることを別途見出している。

最後に、10位のメチル基とイソニトリル基の導入を行った。先程の環化物から3工程で1炭素増炭して合成したアルデヒドに、 t -ブトキシカリウムを塩基として用いて PMB 基で保護したヒドロキシルメチル基をエカトリアル選択的に導入した。ウォルフ・キッシュナー還元により、アルデヒド基をアキシアルメチル基として、さらに、PMB 基の脱保護と酸化によりカルボン酸とした。クルチウス転位でイソシアネートとした後、還元、脱水反応によって 10-イソシアノ-4-カジネンの両鏡像体の不斉全合成を達成した。

合成された 10-イソシアノ-4-カジネンの ^1H -および ^{13}C -NMR は天然物のそれらに完全に一致した。また、比旋光度の比較により、未解明であった 10-イソシアノ-4-カジネンの絶対立体化学を決定することができた。合成した (+)-, (-)-10-イソシアノ-4-カジネンのタテジマフジツボに対する着生阻害活性を検討したところ、天然物では EC_{50} 値が $0.14 \mu\text{g/mL}$ であるのに対し、合成品では天然型の (+)-体では EC_{50} 値が $0.06 \mu\text{g/mL}$ 、鏡像体の (-)-体では EC_{50} 値が $0.08 \mu\text{g/mL}$ で、3つのサンプルともほぼ同等の強力な着生阻害活性が見られた。10-イソシアノ-4-カジネンの着生阻害活性は絶対立体化学に影響を受けないことが示唆される。また、10-エピマーおよびジ-1,6-エピマーについての各々両鏡像体を合成し、それぞれの着生阻害活性を検討した。何れのジアステレオマーにも天然体よりわずかに低い着生阻害活性があることが分かった。また、着生阻害活性はジアステレオマーの絶対立体化学に影響されないことも分かった。

以上、申請者は、“環境にやさしい新規防汚剤”のリード化合物として期待されている 10-イソシアノ-4-カジネンの世界初の不斉全合成に成功した。この全合成により未決定であったその絶対立体化学が明らかになった。本合成は天然からは極微量しか得られない 10-イソシアノ-4-カジネンの供給に道を拓くものであり、また、本合成を通じて化学構造と着生阻害活性の活性相関に関しても重要な知見も見出されており、本研究は 10-イソシアノ-4-カジネンをリード化合物とした新規防汚剤の開発の一助になるものと期待される。

審査委員一同は、これらの成果を高く評価し、また、研究者として誠実かつ熱心であり、大学院博士課程における研鑽や修得単位などともあわせ、申請者が博士（環境科学）の学位を受けるのに充分の資格を有するものと判定した。