

学 位 論 文 題 名

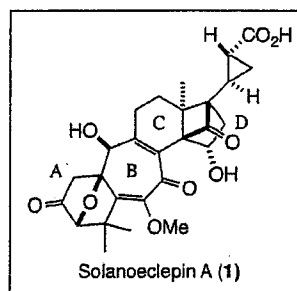
Asymmetric Total Synthesis of Solanoeclepin A, a Hatching Agent of Potato Cyst Nematodes

(ジャガイモシスト線虫孵化促進物質ソラノエクレピンAの不斉全合成)

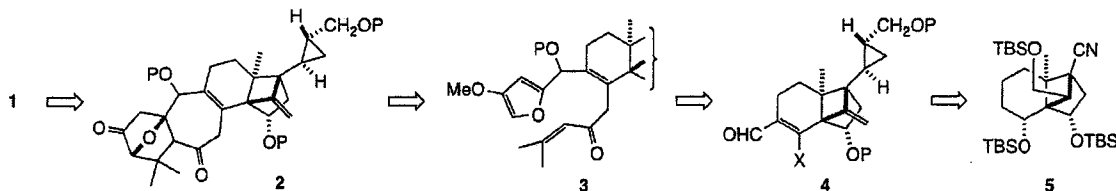
学位論文内容の要旨

自然界には複雑な構造を有し、興味深い生物活性を示す天然物が広く存在し、それらの合成研究が有機合成化学の発展を促してきた。申請者は3-メトキシフランの分子内 Diels-Alder 反応を開発し、これを鍵とするソラノエクレピン A (1) の全合成研究を展開した。

1 はジャガイモの水耕栽培液より単離されたテルペノイドであり、ジャガイモシスト線虫の孵化促進に顕著な活性を示す。1 は3員環から7員環まで全ての員数の炭素環を含むユニークな構造を有し、多くの有機化学者に注目されてきたが、その全合成は報告されて

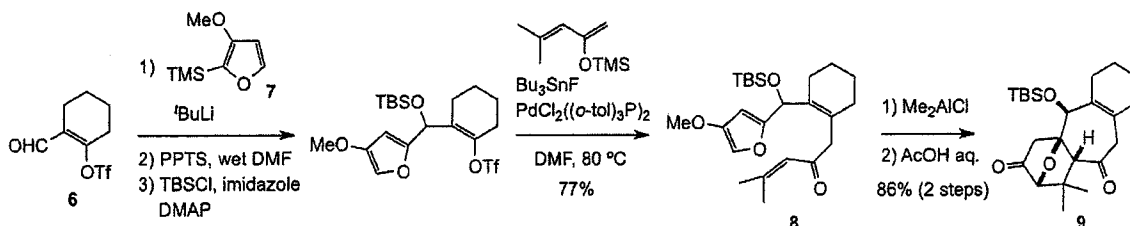


いない。当研究室では既に、分子右側の縮環系を備えたニトリル 5 の合成法を確立しており、残る課題は左側の 6-7-6 縮環系構築法の開発に絞られていた。これに対して申請者は、6 員環と 7 員環が一挙に構築できる効率的合成戦略を立案した (Scheme 1)。すなわち、全合成の鍵中間体 2 を 3-メトキシフラン部位を有する α, β -不飽和ケトン 3 の分子内 Diels-Alder 反応により得ることとし、3 の前駆体となるアルデヒド 4 は、シクロプロパン側鎖の立体選択的導入を経てニトリル 5 から合成する計画である。



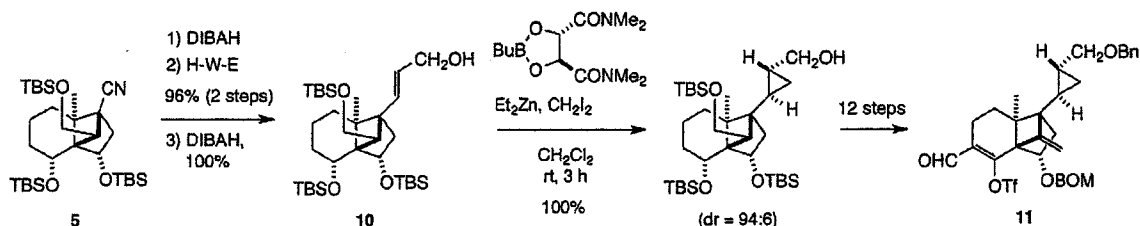
Scheme 1. Retrosynthetic Analysis of 1

まず、1 の分子左側に対応するモデル化合物を合成標的として設定し、予備的検討を行った (Scheme 2)。アルデヒド 6 に 2-シリル-3-メトキシフラン(7) から調製したフリルリチウムを付加させた後、フラン環上のシリル基の除去、水酸基の保護、およびエノン側鎖の導入を経て化合物 8 を合成した。このものに Me_2AlCl を作用させると分子内 Diels-Alder 反応が進行し、渡環エーテル部を含む 3 環性ジケトン 9 が高収率かつ単一の立体異性体として得られた。



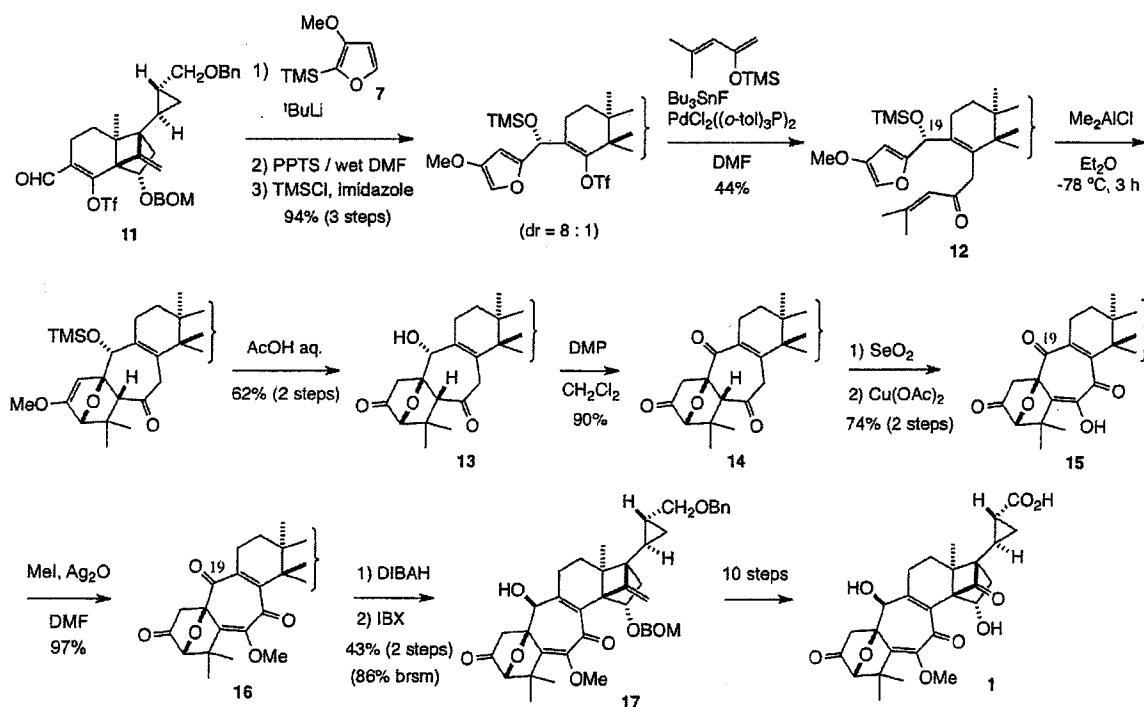
Scheme 2. Intramolecular Diels-Alder Reaction of 3-Methoxyfuran Derivative

以上の知見をもとに、1 の全合成に着手した (Scheme 3)。ニトリル 5 を DIBAH 還元して得たアルデヒドから、Horner-Wadsworth-Emmons 反応を経てアリルアルコール 10 を合成した。このものを、酒石酸アミドから誘導したキラルホウ素試薬を用いる Simmons-Smith 反応 (Charette 法) に付し、高立体選択的にシクロプロパン部を構築した。さらに、ホルミル基の導入を含む 12 工程を経て、分子右側の全ての炭素原子を含むアルデヒド 11 へと導いた。



Scheme 3. Construction of the cyclopropane side chain

続いて、アルデヒド 11 から分子内 Diels-Alder 反応前駆体 12 を合成した (Scheme 4)。この際、19 位の立体化学が天然物 1 と逆の α 配置となり、モデル化合物 8 を用いて確立した環化条件は適用不能となったが、エーテル中で反応を行うことで A 環の立体化学を天然型に制御できることを見出した。環化体 13 をトリケトン 14 に酸化後、 SeO_2 と $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ を用いる酸化を経てエノールエーテル部を有するケトン 16 に誘導した。19 位ケトンのみを立体選択的に還元することは困難であったが、DIBAH によりいったんジオールまで還元後、IBX を用いて再酸化することにより、望みのアルコール 17 への変換に成功した。最後に、エキソメチレン基の酸化的開裂、末端アルコールのカルボン酸への酸化、および保護基の除去を経て 1 の初の不斉全合成を達成した。本合成品を用いてジャガイモシスト線虫の孵化試験を行った結果、 $10^{-10} \sim 10^{-9}$ g/mL の低濃度で顕著な活性を示すことが確認された。



Scheme 4. Asymmetric total synthesis of solanoelepin A

学位論文審査の要旨

主 査	教 授	谷 野 圭 持
副 査	教 授	及 川 英 秋
副 査	教 授	鈴 木 孝 紀
副 査	教 授	稲 辺 保
副 査	講 師	難 波 康 祐

学 位 論 文 題 名

Asymmetric Total Synthesis of Solanoecclepin A, a Hatching Agent of Potato Cyst Nematodes

(ジャガイモシスト線虫孵化促進物質ソラノエクレピンAの不斉全合成)

自然界には複雑な構造を有し、興味深い生物活性を示す天然物が広く存在しており、それらの合成研究が有機化学の発展を促してきた。ソラノエクレピンAは、馬鈴薯の水耕栽培液から単離されたジャガイモシスト線虫孵化促進物質であり、3員環から7員環まで全ての員数の炭素環を含む複雑な構造を有する。ジャガイモシスト線虫は、馬鈴薯の根に寄生して収穫に甚大な被害を与える小生物である。シストと呼ばれる殻に包まれたその卵は、土壤中で10年以上生き延び、農薬の効果も及びにくいため、孵化促進物質を用いた選択的かつ効果的な駆除法の開発に関心が集まっている。

このような背景の下、著者は3-メトキシフランの分子内Diels-Alder反応を開発し、これを鍵とするソラノエクレピンAの全合成研究を展開した。本学位論文は、その成果を3章にわたってまとめたものである。

序章では、ジャガイモシスト線虫の生態およびその孵化促進物質であるソラノエクレピンAを紹介し、従来の全合成研究について概観している。次いで第1章では、メトキシフラン誘導体の分子内Diels-Alder反応を開発し、分子左側の6-7-6縮環系構築法を確立して

いる。すなわち、エノールトリフラート部を有する 6 員環アルデヒドにフリルリチウム誘導体を付加させた後、クロスカップリングを経てエノン側鎖を導入した。次に、塩化ジメチルアルミニウムの存在下で分子内 Diels-Alder 反応を行い、酸素官能基導入を経て分子左側モデル化合物の合成に成功している。なお、環化反応の検討において、アルコールの保護基と溶媒の選択が立体化学に影響を与えるという重要な知見を得ている。

第 2 章では、前章で得られた知見に基づく ソラノエクレピン A の不斉全合成について述べている。まず、独自のシクロペンテンアヌレーション法を利用して分子右側の 5-6 縮環系を構築し、シアノ基を有するエステル中間体を得ている。リパーゼを用いた光学分割の後、エポキシアルコールの転位反応により核間位にビニル基が導入された。続いてエポキシニトリルに誘導後、塩基を作用させて分子内環化反応を行い、高度に歪んだトリシクロ[5.2.1.0^{1,6}]デカン骨格を構築している。次に不斉 Simmons-Smith 反応および第 1 章で確立された分子内 Diels-Alder 反応を適用し、全ての炭素環の立体選択的構築に成功している。最後に、各種官能基の選択的変換および保護基の除去を経て、ソラノエクレピン A の不斉全合成が達成された。本合成品を用いてジャガイモシスト線虫の孵化試験を行い、 $10^{-10} \sim 10^{-9}$ g/mL の低濃度で顕著な活性を示すことを確認している。

これを要するに著者は、3-メトキシフランの分子内 Diels-Alder 反応を開発し、これを鍵とするソラノエクレピン A の不斉全合成を達成した。これらの成果は、極めて複雑な構造のため幾多の合成化学者の挑戦を退けてきた天然物の世界初の全合成として高く評価されると共に、画期的なシスト線虫駆除法の開発に道を拓くものと期待され、有機化学に対して貢献するところ大なるものがある。

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。