

学位論文題名

Total Synthesis and Determination of the Absolute Stereochemistry of Prorocentin

(プロロセンチンの全合成と絶対配置の決定)

学位論文内容の要旨

渦鞭毛藻 *Prorocentrum* 属を起源とする海産天然物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。しかし、これらの多くは天然供給量が少なく、立体構造が決定されていないことが、更なる生物学的研究の障害となっている。申請者は全合成化学的な立体化学決定と物質供給によるこの課題の解決の一例として、プロロセンチン(Fig. 1)を標的とした合成研究を展開した。

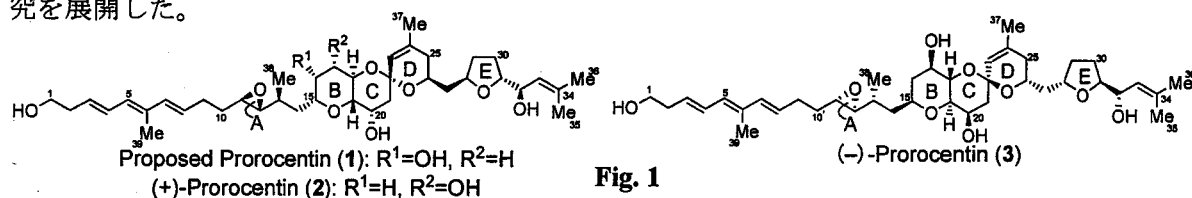
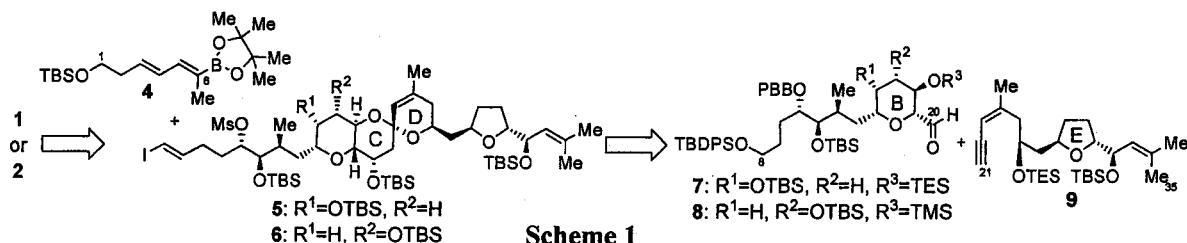


Fig. 1

プロロセンチンは2005年に単離され、平面構造とC11-C26とC28-C32の部分相対配置がそれぞれ決定されているものの、全体の絶対配置は未決定であった。そこで、申請者はプロロセンチンの絶対配置の決定と合成供給法の確立を目的として合成研究を開始した。申請者は、プロロセンチンの提出構造1の全合成によって、1のB環上水酸基の位置の誤りを見出し、2のように構造改訂を行った。また、2の全合成を達成し、天然物の絶対配置を2の鏡像異性体となる3と決定した。さらに、より効率的な合成経路を確立し、3の全合成を達成した。

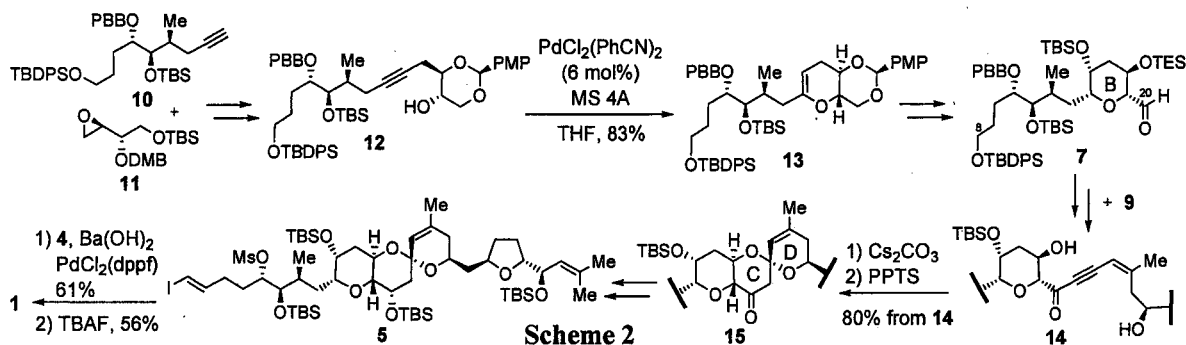
1及び2の合成経路の立案に当たり、合成の効率化を指向した収束的な経路を採用し、C1-C6 (4)、C8-C20 (7, 8)、及びC21-C35 (9)の3つのセグメントに分割した (Scheme 1)。また、プロロセンチンの考え得る全ての立体化学を構築可能とするために、各セグメントの合成には両エナンチオマーを容易に得られる方法を採用した。不安定だと予想されるA環部エポキシドは合成の最終段階で構築することとし、その前駆体は4と5または6の鈴木-宮浦クロスカップリングによって合成する。5または6のCD環スピロアセタールはジオールのアセチレンケトンへの分子内2重共役付加で構築し、その前駆体は7または8と9との連結で合成することにした。



Scheme 1

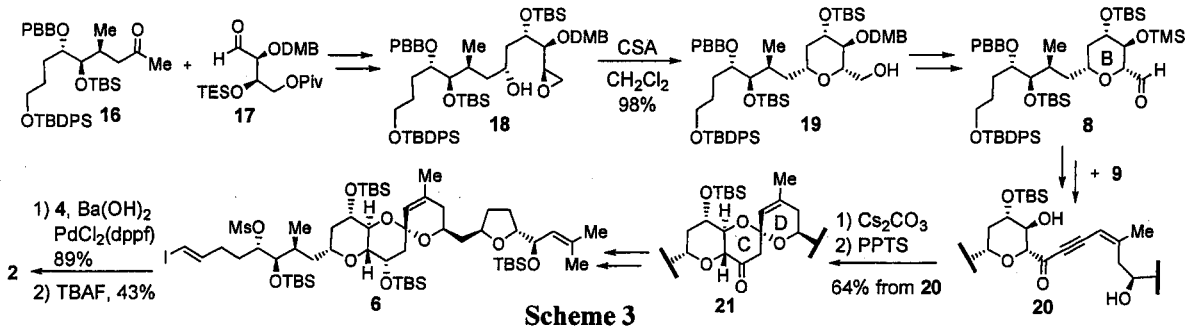
まず、1の合成を行った (Scheme 2)。末端アルキン10とエポキシド11から12へと誘導し、Pd触媒を用いた6-endo環化によって13とし、選択的な水酸基の導入でC8-C20セグメント(7)を合成した。別途合成した末端エンイン9と連結してジオール14へ導き、 CS_2CO_3 とPPTSで順次処理すると2段階の共役付加が進行し、80%の収率で単一のスピロアセタール15を与えた。さらに、E-

ヨードオレフィン **5** へと誘導後、ジエニルボラン **4** との鈴木カップリングによってトリエン部を合成し、TBAF による全ての TBS 基の脱保護とエポキシドの構築によりプロロセンチンの提出構造の全合成を達成した。



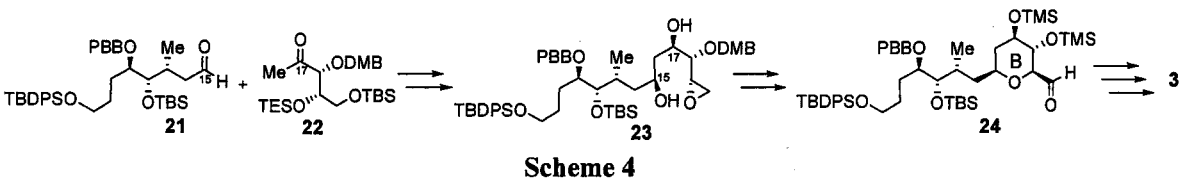
合成した **1** と天然物の NMR スペクトルを比較すると、B 環付近で大きな差異が見られ、構造改訂が必要であることが判明した。検討の結果、B 環上水酸基の位置を 16ax から 17eq へと変更した **2** を改訂構造とし、**2** を次の合成標的とした。

基本的な合成計画は変更せず、改訂した B 環部の合成を新たに行った (Scheme 3)。まず、メチルケトン **16** とアルデヒド **17** をアルドール反応で連結し、エポキシアルコール **18** へと誘導後、CSA で処理すると高収率で 6-*exo* 環化体 **19** が得られた。B 環部アルデヒド **8** へと変換し、**1** と同様の方法で、分子内 2 重共役付加、鈴木カップリング等を鍵反応として **2** の全合成を達成した。



合成した **2** と天然物の NMR スペクトルは完全に一致し、構造改訂の妥当性が証明された。また、C11-C26 と C28-C32 部分の相対関係が正しいことが確認された。しかし、旋光度の比較の結果、同程度の大きさで符号が反対であったため、天然型のプロロセンチンは **2** の鏡像異性体となる **3** であることが判明した。また、B 環部の合成において立体選択性が低いことや、最終段階での脱保護等の課題が残されていたため、より効率的な合成経路の構築と天然物の合成供給を目的とした **3** の合成研究を行った。

エナンチオマー間で共通の C1-C6 セグメントはそのまま利用し、C21-C35 セグメントは、同様の方法で対掌体を合成した。C8-C20 セグメントは新たに求核・電子剤を反対にしたアルデヒド **21** とケトン **22** を用い、立体選択的なアルドール反応と、続く還元によって効率良く構築することができた (Scheme 4)。さらに、6-*exo* 環化によってアルデヒド **24** へと誘導し、保護基の検討の末、上述の方法論を用いた **3** の効率的全合成に成功した。



以上、申請者はプロロセンチンの全合成研究を行い、(1)提出構造 **1** の全合成と構造改訂、(2)改訂構造 **2** の全合成と天然物の立体化学の決定、(3)天然型立体配置 **3** の効率的全合成を達成した。

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	村上洋太
副査	准教授	藤原憲秀

学位論文題名

Total Synthesis and Determination of the Absolute Stereochemistry of Prorocentin

(プロロセンチンの全合成と絶対配置の決定)

渦鞭毛藻 *Prorocentrum* 属を起源とする海産天然物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。しかしこれらの多くは天然供給量が少なく、また立体構造が決定されていないことが、更なる生物学的研究や全合成研究の障害になっている。著者はプロロセンチンを標的とした研究を展開し、合成化学的なアプローチによる立体化学決定を行い、また効率のより合成ルートの確立によって物質供給への道を拓いた。

2005年に単離されたプロロセンチンは抗がん作用を持つ海産天然物であるが、平面構造と一部の相対配置のみが決定されているだけで、全体の絶対配置も未決定な物質である。そこで、著者はプロロセンチンの完全な相対構造ならびに絶対配置の決定と合成供給法の確立を目的として合成研究を開始した。プロロセンチンは、6員環エーテルが縮合したスピロ環状アセタール (BCD 環)、エポキシド (A 環)、5員環エーテル (E 環)、および共役トリエン (C3-C8) を構造的な特徴する。著者は収束的合成計画を立案するとともに、各セグメントについては両鏡像体の合成が可能なルートを考案した。分子内での二重のヘテロマイケル付加などを鍵段階として、プロロセンチンの提出構造に相当する化合物の全合成を行ったところ、スペクトルの不一致から提出構造に誤りがあることを見出した。水酸基の位置を修正することで構造改訂を行い、その改定構造に対応する化合物の全合成を達成し、天然物の絶対配置が改定構造の鏡像異性体であることを明らかにした。さらに、合成経路上の問題点を解決しながら、より効率的な合成経路を確立し、天然物に相当する鏡像異性体へのルートを確立し、天然型プロロセンチンの全合成を達成した。

本論文の内容は、海産天然物全合成研究における大きな進展であると共に、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。