

学位論文の要旨

Abstract of Thesis

研究科 School	自然科学研究科
専攻 Division	機能分子化学専攻
学生番号 Student No.	51423304
氏名 Name	岸 敬之

学位論文題目 Title of Thesis (学位論文題目が英語の場合は和訳を付記)

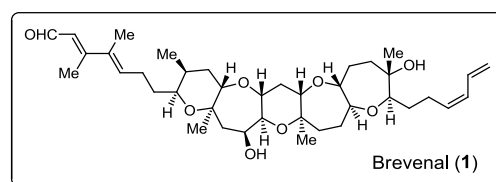
分子内アリル化反応を基盤とする海洋産生理活性天然物の収束的全合成研究

学位論文の要旨 Abstract of Thesis

1. 縮環エーテルに対する新規核間メチル基導入法

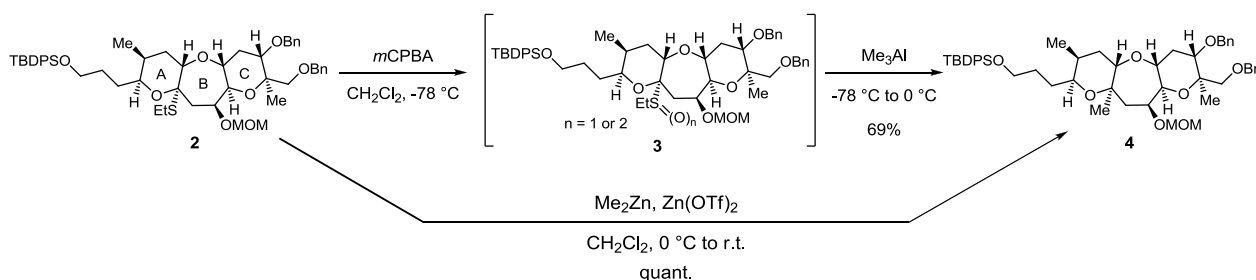
海洋産のポリ環状エーテルはその強力な生理活性と特異な分子構造を有することから、非常に注目されている化合物群である。そして、その合成における大きな課題の一つとして、「核間メチル基の効率的な導入」が挙げられる。核間メチル基は多くのポリ環状エーテルが有する特徴的な部分構造であるが、その立体選択的な導入は容易ではない。

当研究室では以前に **brevenal (1)** の全合成を達成しており、その際にも **2** に対する核間メチル基の導入が必要となった。当初は、文献記載の方法である *m*CPBA による酸化と Me_3Al による反応を用い、目的の **4** を 69% の収率で得た。しかし、中間体 **3** が不安定であったため、大量スケールでの収率と再現性に問題があった。



そこで、他の方法について検討した結果、**2** に対して Me_2Zn および $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ を作用させることで、目的の **4** が高収率かつ高立体選択的に得られることを見出した(Scheme 1)。

Scheme 1



本研究ではこの反応の一般性を確立するため、種々の *O,S*-アセタールを合成し、そのメチル化を検討した(Table 1)。その結果、この反応は様々な環サイズの基質において対応するメチル化体を高収率かつ高立体選択的に与えることが分かった(entry 1-3)。また、反応条件が穏やかであるためアセタール保護基を有する基質(entry 2, 4)やシリルエーテル、エステル系の保護基を有する基質においても良好な収率で目的物を与えた(entry 5, 6)。さらに、この反応は実験操作が簡便である上に、副反応が起こりにくいため、縮環エーテル系天然物の合成において有用といえる。

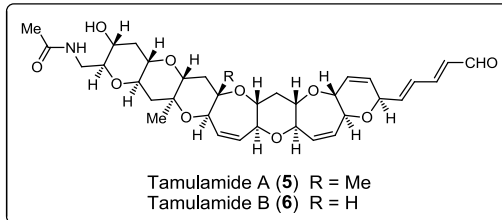
Table 1

entry	substrate	product	yield (%)	entry	substrate	product	yield (%)
1			93	4			81
2			93	5			93
3			88	6			88

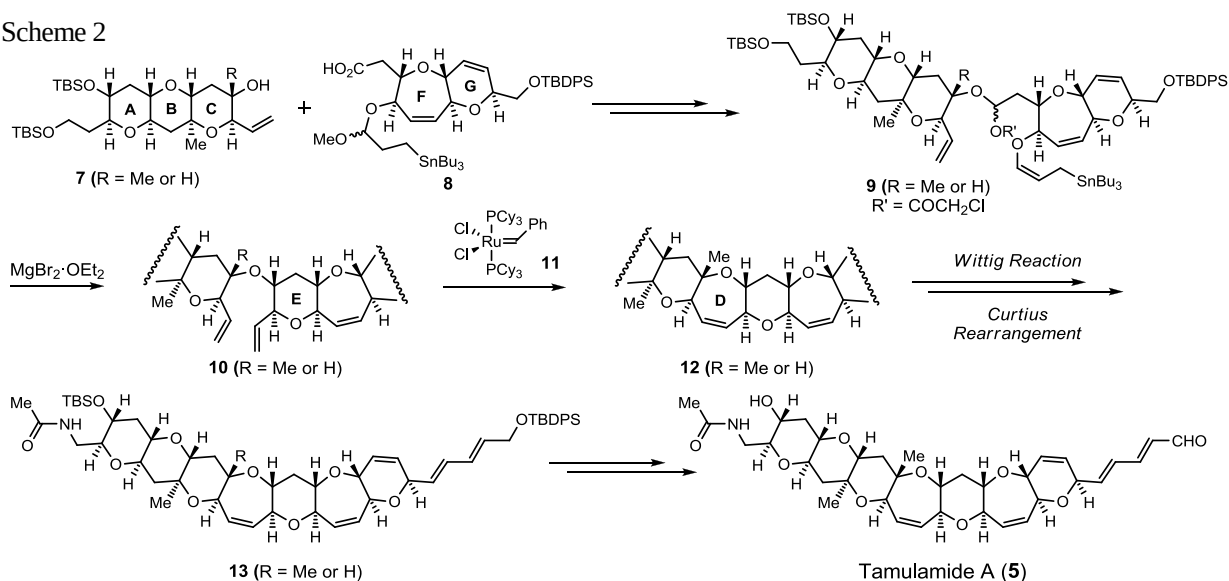
2. Tamulamide A および B の合成研究

Tamulamide A (5) および B (6) は 2010 年に赤潮原因渦鞭毛藻 *Karenia brevis* から単離、構造決定された新規の七環性ポリ環状エーテルである。これらは brevenal (1) と同様に赤潮原因毒 brevetoxin B の電位依存性ナトリウムイオンチャネルへの結合を競争的に阻害するものの、それ自身は無毒であることが知られている。また、ポリ環状エーテルには稀なアミド部位を有するなど、構造的にも大変興味深い。そこで、化学合成による構造確認と量的供給法の確立を目的として、分子内アリル化反応と閉環メタセシスを用いた骨格構築法を活用し、tamulamide の全合成研究を行った。

ABC 環部アルコール 7 と FG 環部カルボン酸 8 をそれぞれ合成した後、これらをエステル化により連結し、さらに数段階の変換で環化前駆体である α -モノクロロアセトキシエーテル 9 へと導いた。この環化前駆体に対して $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ を作用させたところ、分子内アリル化反応が速やかに進行し、高立体選択的に目的の環化体 10 を得ることに成功した。続いて、Grubbs 触媒 11 を用いた閉環メタセシスを行うことで D 環部を構築し、tamulamide A および B の基本骨格 12 を合成した。その後、Wittig 反応と Curtius 転位によって右側鎖および左側鎖をそれぞれ導入し、tamulamide A および B のすべての炭素骨格を有する 13 をそれぞれ合成することができた。最後に保護基の除去と官能基変換を行い、tamulamide A の初の全合成を達成した (Scheme 2)。合成した tamulamide A の NMR スペクトルは天然体のものと完全に一致した。



Scheme 2

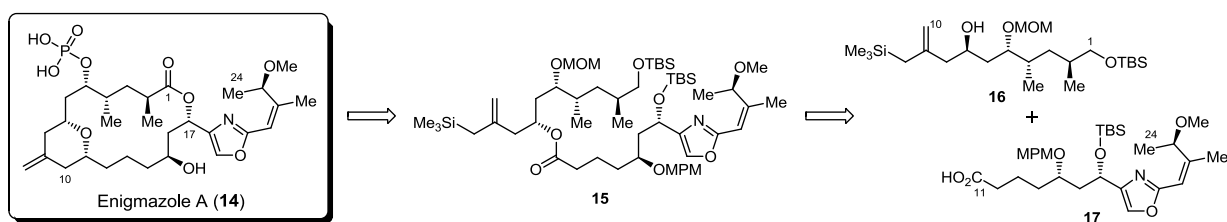


3. Enigmazole A の合成研究

Enigmazole A (**14**)は、パプアニューギニア産海綿 *Cinachyrella enigmatica* より 2010 年に単離・構造決定された 18 員環マクロライドである。この化合物は、ヒト腫瘍細胞に対して強力な増殖抑制作用を示すことから、抗がん剤への応用が期待されている。また、海洋産マクロライドでは他に例のないリン酸基を含み、その他にもエキソメチレンテトラヒドロピラン(THP)環や 2,4-二置換オキサゾール環部位など、特徴的な構造を有しており、合成化学的にも魅力的なターゲットである。

Scheme 3 に enigmazole A (**14**)の構造とその逆合成解析を示した。**14** の THP 環部位はエステル **15** に対する還元的アセチル化と、続く分子内アリル化反応によって立体選択的に構築できると考えた。また、**15** はアリルシラン部位を有するアルコールフラグメント **16** とカルボン酸フラグメント **17** からエステル化によって収束的に合成することとした。

Scheme 3



本研究では C1-C10 フラグメント **16** の合成を行った。Evans アルドール反応によって得られた **18** を数段階の変換によってアルデヒド **19** とした。このアルデヒド **19** に対して、TMS 基を有するキラルなアリルボラン反応剤 **20** を作用させたところ、目的の **16** を単一の立体異性体として得ることができた(Scheme 4)。

Scheme 4

