

氏名	岸 敬之
授与した学位	博士
専攻分野の名称	理学
学位授与番号	博甲第4967号
学位授与の日付	平成26年 3月25日
学位授与の要件	自然科学研究科 機能分子化学専攻 (学位規則第5条第1項該当)
学位論文の題目	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
論文審査委員	教授 門田 功 教授 西原 康師 准教授 花谷 正

学位論文内容の要旨

海洋生物が生産する二次代謝産物には、強力な生理活性を示す化合物が数多く見出されており、画期的な医薬シーズや生体機能分子の供給源として期待されている。中でも多数のエーテル環がトランスに縮環した梯子状分子構造を有する、ポリ環状エーテルと呼ばれる化合物群や大環状ラクトン構造を有するマクロライド天然物は、その特異な分子構造や強力な生理活性のため、世界中の化学者・生物学者から注目を集めている。しかしながらこれらの化合物は、天然からはごく微量しか得られないことが多く、生物学的関連研究が立ち遅れている現状がある。そのため、強力な分子構築法の確立によって、希少天然物の量的供給を実現することは有機合成化学者にとって重要な課題となっている。本研究では、以下の三点について研究を行った。

① 縮環エーテルに対する新規核間メチル基導入法

当研究室では以前にポリ環状エーテルの一つである **brevenal** の全合成を達成しており、その際、*O,S*-アセタールに対して Me_2Zn および $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ を作用させることで対応するメチル化体が高収率かつ高立体選択的に得られることを見出した。本研究では、種々のモデル化合物に対して本反応を行い、この新規核間メチル基導入法の一般性を確立した。

② Tamulamide A および B の合成研究

当研究室ではこれまでに分子内アリル化反応と閉環メタセシスを鍵反応とする、縮環エーテルの収束的な骨格構築法を確立している。そこでこの方法論を活用し、2010年に単離された新規ポリ環状エーテルである **tamulamide A** および **B** の合成研究を行った。本研究では **tamulamide** の縮環エーテル骨格を ABC 環部フラグメントと FG 環部フラグメントから合成し、最後に左右側鎖を導入するという合成戦略で **tamulamide A** の初の全合成を達成した。

③ Enigmazole A の合成研究

Enigmazole A はテトラヒドロピラン(THP)環を有するマクロライド天然物である。これまでに確立した分子内アリル化反応を基盤とする縮環エーテルの骨格構築法を THP 環の合成へと応用することとし、本研究では、**Evans** アルドール反応や **Brown** 不斉アリル化反応を用い、C1-C10 フラグメントの立体選択的合成を行った。

論文審査結果の要旨

本博士論文では、海洋産天然物であるタムラミドAおよびBとエニグマゾールAの合成研究について述べられている。また、以前の研究で見出された新規核間メチル基導入法についてもその一般性について検証している。タムラミドはイオンチャネル研究の分野で注目を集めているが、天然からは極微量しか得られず、化学合成による試料供給が重要な課題である。また、エニグマゾールAは癌細胞に対して強力な増殖阻害活性を有することから抗がん剤への応用が期待される化合物である。

まず、新規核間メチル基導入法はこれまでに報告されている方法よりも温和な条件で反応が進行する。本論文ではこの反応の一般性を確立するため様々な基質に対してメチル化の検討を行った。その結果、本反応は官能基許容性が高く、天然物合成において有用な手法であることが分かった。また、タムラミドAおよびBの合成研究では、ABC環部アルコールとFG環部カルボン酸とを連結した後、鍵段階である分子内アリル化反応と閉環メタセシスによって基本骨格の構築に成功し、最後に左右側鎖を導入することでタムラミドAの初の全合成を達成した。さらに、エニグマゾールAの合成研究では、新規に開発した不斉ホウ素試薬を用いてC1-C10フラグメントの合成を完了した。

今回報告されたタムラミドAおよびBとエニグマゾールAの合成法は収束的な合成戦略を用いており、巨大な分子を効率的に構築することが可能である。これによって生物学的研究のための試料供給が可能となれば、活性発現機構の解明やイオンチャネル研究の発展、医薬品への応用など、様々な分野に貢献することができる。また、新規核間メチル基導入法は幅広い基質に適用可能な反応であり、他の天然物合成への応用も期待される。

以上の内容を審査した結果、本論文は博士（理学）の学位に相当するものと認める。