

氏名	MEISSNER ANDREAS		
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	5965	号
学位授与の日付	平成31年 3月25日		
学位授与の要件	自然科学研究科 地球生命物質科学 専攻 (学位規則第4条第1項該当)		
学位論文の題目	Study of the Convergent Synthesis of Enigmazole A, Neopeltolide and Ciguatoxin 3C (Enigmazole A、Neopeltolide 及び Ciguatoxin 3C の収束的合成についての研究)		
論文審査委員	教授 門田 功	教授 西原 康師	准教授 高村 浩由
<b>学位論文内容の要旨</b>			
<p>This thesis consists of two parts. In the first part, synthetic studies of the two macrolides enigmazole A and neopeltolide are described. Enigmazole A was isolated from the marine sponge <i>cinachyrella enigmatica</i> and gained much interest due to its strong cytotoxicity and complex structure, resulting in five total syntheses to date. The synthesis presented in this thesis started from ethyl bromopyruvate <b>I</b> and chiral propargylic alcohol <b>II</b>. Following a literature procedure, dithiane <b>III</b> was prepared and coupled to chiral epoxide <b>IV</b> to give chiral alcohol <b>V</b> which was converted to the carboxylic acid fragment <b>VI</b>. Esterification of <b>VI</b> with alcohol fragment <b>VII</b> under Shiina conditions furnished ester <b>VIII</b>. Reductive acetylation of the ester <b>VIII</b> gave <math>\alpha</math>-acetoxy ether <b>IX</b>. The cyclization precursor <b>IX</b> was subjected to the intramolecular allylation with <math>\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2</math> to provide THP derivative <b>IX</b> was prepared and converted to lactone <b>X</b> by Yamaguchi's conditions. Selective deprotection of the MOM group delivered alcohol <b>XI</b>, a known synthetic intermediate of enigmazole A <b>XII</b>.</p> <p>Next, the synthesis of the macrolactone core of neopeltolide, isolated from the marine sponge of <i>Daedalopelta</i> is described. Since its isolation, neopeltolide became a quite famous target for synthetic chemists. To date, more than 20 formal and total syntheses are published. Using L-aspartic acid <b>XIII</b> as the starting material, alcohol <b>XIV</b> was prepared according to a literature procedure. Subjection to a reaction sequence involving chiral allylation gave lactone <b>XV</b>. Further transformation led to the carboxylic acid fragment <b>XVI</b>. The acid was coupled to alcohol fragment <b>XVII</b> under Shiina's conditions to give ester <b>XVIII</b>. Reductive acetylation and intramolecular allylation installed the desired THP ring of derivative <b>XIX</b>. This compound was transformed to the macrolactone <b>XX</b> which is a known synthetic intermediate of neopeltolide <b>XXI</b>.</p> <p>The second part of this thesis discusses research towards the polyether ciguatoxin 3C, isolated from the dinoflagellate <i>Gambierdiscus toxicus</i>. Two syntheses are published from Hirama's group which gave fundamental insights in the reactivity of the protecting groups. The synthetic study was based on H-M ring fragment <b>XXII</b>. The stannane containing acetal was prepared via reductive acetylation and acetal exchange to give <b>XXIII</b>. Conversion to the carboxylic acid fragment <b>XXIV</b> and coupling to A-E alcohol fragment <b>XXV</b> under Shiina's conditions delivered ester <b>XXVI</b>. Treatment with TMSI/HMDI furnished an allyl stannane which was subjected to reductive acetylation and intramolecular allylation to install the desired G-ring of compound <b>XXVII</b>.</p>			

## 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エニグマゾールAとネオペルトライド、およびシガトキシン3Cの合成研究について述べられている。海洋生物が生産する二次代謝産物には興味深い活性を示す化合物が数多く見だされており、医薬シーズや生体機能分子の供給源として注目されている。しかしながら、これらの化合物は自然界から供給される量が非常に限られているため、生物学的研究が遅れている。そのため、化学合成による量的供給が重要な課題となっている。

エニグマゾールAは海綿から単離された抗腫瘍成分であり、様々な腫瘍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。この化合物は特徴的なテトラヒドロピラン環マクロライド構造およびオキサゾール部位を有しており、合成化学の見地からも興味深い化合物である。本研究では、二つのフラグメントを立体選択的に合成した後、分子内アリル化反応によって連結することで、エニグマゾールAのマクロラクトン構造を収束的に合成することに成功している。本研究で合成された化合物は既知の合成前駆体であり、エニグマゾールAの形式全合成が達成された。また、同様の手法を用いることで、ネオペルトライドの形式全合成にも成功している。

シガトキシン3Cは渦鞭毛藻の一種から単離されたポリ環状エーテルである。この化合物は世界最大規模の食中毒シガテラの原因毒のひとつであり、その強力な神経毒性発現機構に興味を持たれている。しかし、天然から単離される量が非常に少ないことから、化学合成による量的供給が期待されている。本研究では、これまでに共同研究者らが合成したA-E環部とH-M環部との連結について検討し、分子内アリル化および閉環メタセシスを鍵反応として用いることにより、7員環エーテルであるG環部の構築に成功している。

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。