

学位論文の要旨

Abstract of Thesis

研究科 School	自然科学研究科
専攻 Division	地球生命物質科学専攻
学生番号 Student No.	5 1 4 2 8 2 0 4
氏名 Name	菊地 崇浩

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)

センブラノライドジテルペンの統一的合成研究

学位論文の要旨 Abstract of Thesis

センブラノライドジテルペンは、軟質サンゴより単離された有機天然化合物である (Figure 1)。本化合物は、細胞毒性や付着阻害活性など様々な生物活性を有しており、医薬品などのリード化合物として期待がもたれる化合物である。本化合物群は、ブテノライドと 14

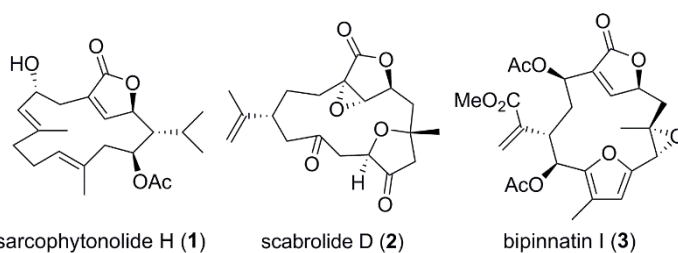
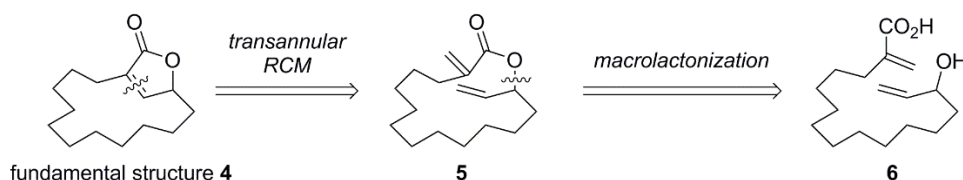


Figure 1. Cembranolid Diterpens

員環炭素骨格からなる炭素骨格を共通構造として有しており、本共通構造に注目した合成法により統一的に本化合物群を合成することを計画した (Scheme 1)。すなわち、14 員環炭素骨格 **4** はヒドロキシカルボン酸 **6** に対してマクロラクトン化を行った後、**5** に対し渡環型閉環メタセシスにより合成することを計画した。本骨格構築法は、メタセシス反応による幾何異性を完全に制御することができ、また反応条件の温和さから官能基の違いにも柔軟に対応できる合成法であるといえる。本論では本合成戦略に基づいたセンブラノライドジテルペンの合成研究について述べる。

Scheme 1. Retrosynthetic Analysis

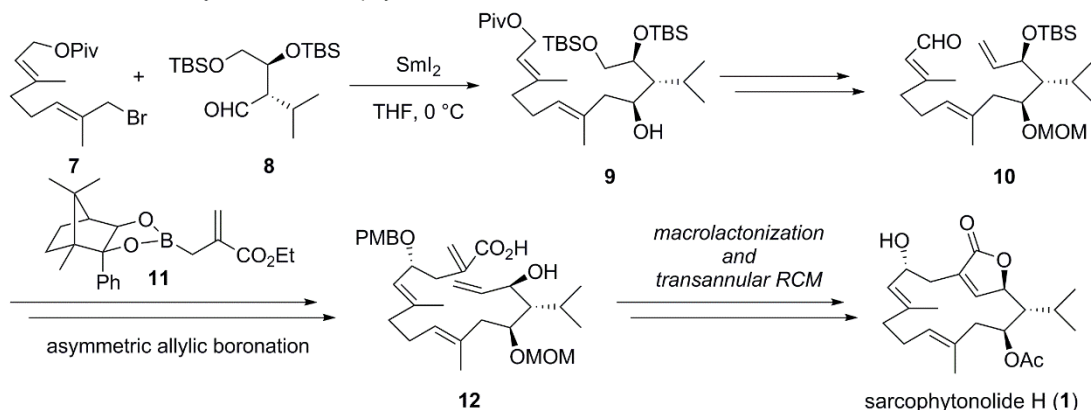


1. サルコフィトノライド H の全合成および生物活性評価

まず初めにサルコフィトノライド H (**1**) の合成に取り組んだ (Scheme 2)。出発原料である *cis*-2-ブテン-1,4-ジオールより誘導したアルデヒド **8** と別途合成したアリルブロマイド **7** とを SmI_2 を用いて連結させることで α 付加体 **9** を得たのち数段階の変換により目的のアルデヒド **10** へと変換した。続いて、カンファー由来の不斉補助基を有するアリルボロネート **11** を用いたアリル化により目的の立体化学を有するセコ酸 **12** へと誘導した。次に合成戦略に従ってセコ酸 **12** に対してマクロラクトン化を行い、続く渡環型閉環メタセシスの条件に付すことで基本骨格の構築を試みた。目

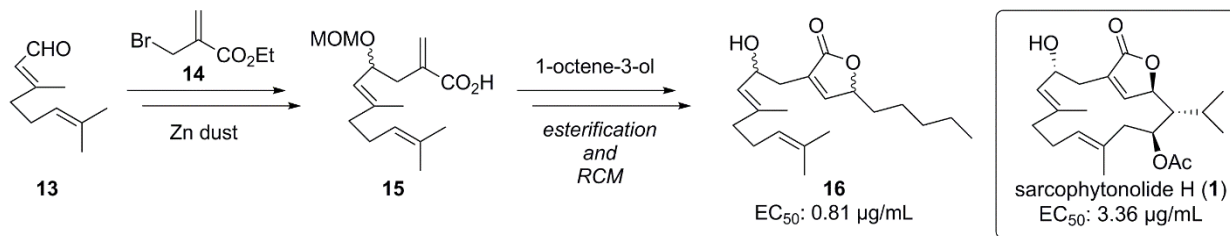
的の反応は速やかに進行し、基本骨格を有するマクロライドを得ることに成功した。その後、数段階の変換によりサルコフィトノライド **H (1)** の全合成を達成した。

Scheme 2. Total Synthesis of Sarcophytonolide H



次に **1** およびその合成中間体を用いてタテジマフジツボの幼生に対する付着阻害活性評価を行った。その結果、ブテノライド部位を有していない化合物においても活性が見られたことからブテノライド部位以外にも活性発現部位が存在していることが示唆された。さらに構造単純化類縁体を設計し、新規付着阻害活性物質の創製に取り組んだ (Scheme 3)。ゲラニオールより誘導したアルデヒド **13** とアリルブロマイド **14** を Barbier 反応により連結し、その後の変換によりセコ酸 **15** へと変換した。その後、1-オクテン-3-オールとのエステル化を行った後、閉環メタセシス反応によりブテノライド部位を構築することでアルコール **16** を合成した。本化合物はサルコフィトノライド **H (1)** よりも強い付着阻害活性を示すことを見出した。また、酸化度の異なる単純化類縁体も同程度の値を示すことが分かった。これらの結果からゲラニオール由来の炭素骨格とブテノライド部位があることが重要であると結論付けることができた。

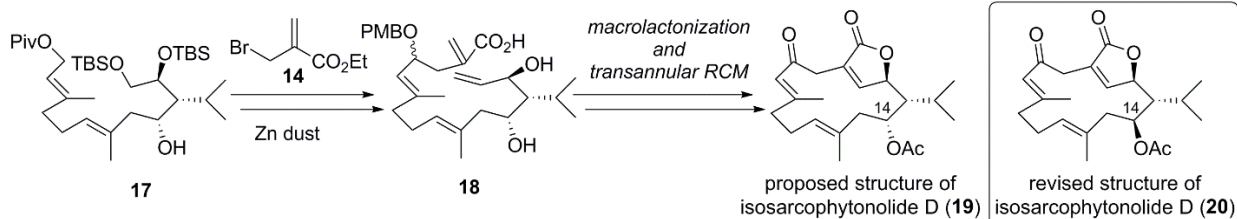
Scheme 3. Synthesis of Structurally Simplified Analog and Evaluation of Antifouling Activity



2. イソサルコフィトノライド D の全合成および構造改訂

次にイソサルコフィトノライド **D** の合成に取り組んだ (Scheme 4)。サルコフィトノライド **H (1)** の合成の際に得られたカップリング体 **17** に対して類似の合成経路にてイソサルコフィトノライド **D** の提唱構造式 **19** の合成を達成した。しかし、合成品と天然物の NMR データは、C14 位を中心に差異が見られた。そこで詳細なデータ解析のもと化合物 **20** を提唱し、合成した。化合物 **20** の NMR データは天然物のものと非常に良い一致を示し、また比旋光度の符号も一致した。これらの結果よりイソサルコフィトノライド **D** の真の構造は **20** であることを明らかにすることができた。この結果は、同様の NMR 解析により構造決定された C14 位に酸素官能基を有する他のサルコフィトノライド類の構造についても同様に確認する必要があることを示唆している。

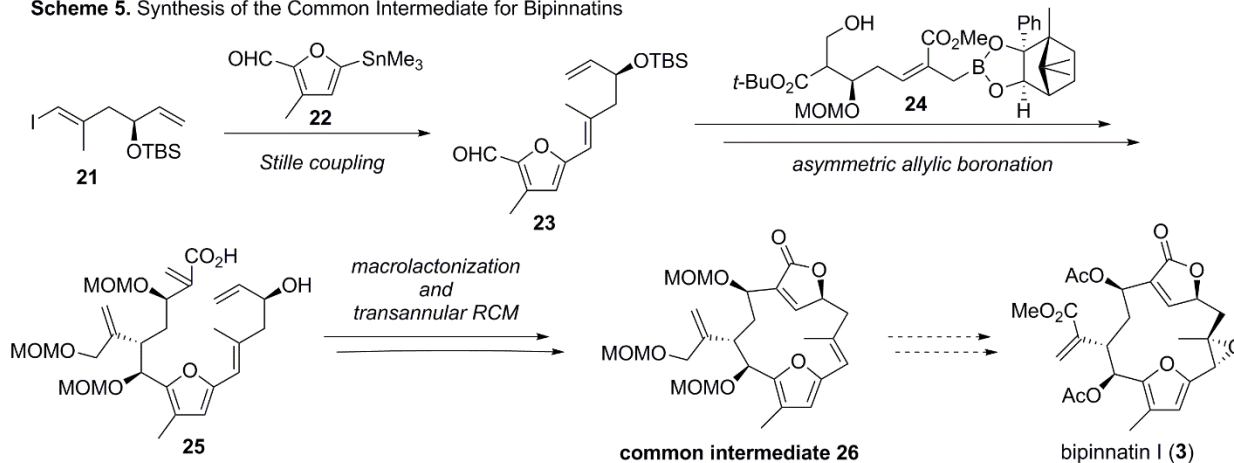
Scheme 4. Synthesis and Structural Revision of Isosarcophytonolide D



3. ビピナチン類の発散的合成研究

当研究室で行なわれた他のサルコフィトノライド類の合成も含め、渡環型閉環メタセシスを鍵反応として用いる本合成法はセンブラノライドジテルペンの合成に有用であることが示された。そこで類縁体であるフラノセンブラノライド類に対しても本骨格構築法を適用することを考えた。ビピナチン類はその高度に酸化された基本骨格から合成例は少ない。また酸化度の異なる同族体が多く存在しており、適切な合成中間体を設定することで本化合物を発散的に合成することを計画した。次に共通中間体に向けての変換を示す (Scheme 5)。L-アスパラギン酸より誘導したヨウ化ビニル **21** とフリルスタンナン **22** を Stille カップリングにより連結することでカップリング前駆体であるアルデヒド **23** へと変換した。次に、別途合成したキラルなアリルボロネート **24** を用いて不斉アリルホウ素化を行うことで目的のカップリング体へと誘導し、その後数段階の変換によりセコ酸 **25** へと誘導した。得られたセコ酸 **25** に対してマクロラクトン化と渡環型閉環メタセシスによる骨格構築を行ったところ目的の環化が進行しマクロライド **26** が得られた。本共通中間体はビピナチン I (**3**) を含む複数のビピナチン類へと誘導できる有用な中間体である。

Scheme 5. Synthesis of the Common Intermediate for Bipinnatins



これらの結果からマクロラクトン化と渡環型閉環メタセシスを用いた骨格構築法は官能基の違いに関わらずセンブラノライドジテルペンの合成に用いることができる有用な合成法であることが示唆された。また、新規付着阻害活性分子の創製にも成功し、未解明である付着阻害活性の作用機構の解明等への展開も期待される結果が得られた。