

| | |
|--------------|---|
| Title | 渦鞭毛藻の生物毒イエットキシンの全合成研究 |
| Author(s) | 渡部, 浩史 |
| Citation | 大阪大学, 2007, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/47668 |
| rights | |
| Note | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。 |

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

| | |
|------------|---|
| 氏名 | わた なべ こう し 渡 部 浩 史 |
| 博士の専攻分野の名称 | 博 士 (理 学) |
| 学位記番号 | 第 20863 号 |
| 学位授与年月日 | 平成 19 年 3 月 23 日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 4 条第 1 項該当 理学研究科化学専攻 |
| 学位論文名 | 渦鞭毛藻の生物毒イエットキシンの全合成研究 |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 村田 道雄 (副査) 教授 深瀬 浩一 教授 加藤 修雄 |

論 文 内 容 の 要 旨

イエットキシシン (以下 YTX) は、ホタテガイの中腸腺から単離された梯子状ポリエーテル化合物であり、渦鞭毛藻により生産され、食物連鎖の過程で二枚貝に移行・蓄積される。マウスに対し神経毒性を示すほか、腫瘍細胞に対してアポトーシス誘導活性を示すなどの興味深い生理活性が見出されているが、その詳細な活性発現機構に関しては明らかになっていない。YTX は 11 個のエーテル環が円弧状に連なった骨格と分子末端の硫酸基やオレフィン側鎖を有する点でも特徴的であり、合成化学的に興味深い研究対象である。生命科学的観点からも、そのユニークな生理活性発現機構を解明するために有用な分子プローブを調製する必要があり、効率的な合成法の開発が望まれている。

YTX の全合成上の大きな問題点として、分子中央部の EFG 環部の構築、すなわち中員環エーテルの形成とメチル基の立体選択的な導入が挙げられる。また、YTX の様に複雑で分子長の長い天然物の全合成を効率的に行うためには、収束的合成法の開発が必要不可欠である。そこでまず本申請者は、YTX の全合成に有用で、かつ汎用性の高い収束的ポリエーテル合成法の開発を検討した。その結果、 α -シアノエーテルを経由する独自の二環構築型収束的合成法の開発に成功し、ジオールとアルデヒドからアセタール化、閉環メタセシス反応、および還元的エーテル化を用いて、6/8/6/6 及び 6/7/6/6 四環性化合物を収束的かつ効率的に合成することに成功した。続いて α -シアノエーテルを経由する二環構築型収束的合成法を YTX の FGHI 環部システムの合成に適用し、G 環部の収束的かつ立体選択的な構築法を確立することができた。すなわち、鍵中間体の α -シアノエーテルを経由して得られた 8 員環エーテルに対して熱力学的条件下での異性化を行うことで 28 位の立体化学を制御し、続くアルキル化反応により 26 位メチル基を望みの立体化学で導入することに成功した。

また、本申請者は YTX の全合成に必要な、IJ 環部フラグメントの効率的な合成法を確立した。J 環部アルデヒドに対して Wender の試薬を用いて増炭した後、Sharpless のエポキシ化と、得られたヒドロキシエポキシドの 6-エンド環化により I 環を構築し、IJ 環部フラグメントの合成に成功した。さらに、 α -シアノエーテルを経由する二環構築型収束的合成法を用いて F 環部ジオールと連結することで、YTX の FGHIJ 環部フラグメントの合成に成功した。

ところで、全合成を行う上でトリエン側鎖の導入方法の確立も解決すべき重要な問題点である。そこで本申請者は、側鎖を有する JK 環部の構築を検討し、その構築方法を確立した。すなわち、J 環部アルキンに対し、 β -methallyl alcohol とのエニクロスメタセシスと 6-エキソ環化を鍵反応に用いて K 環を構築した後、アルキル化を

行うことで側鎖を導入することに成功した。

以上、YTXを全合成する上で予想される問題点を、天然物に近い部分構造を用いて検討し、それぞれ解決することができた。

論文審査の結果の要旨

イェットキシンは、二枚貝を原因とする食中毒との関連で発見され、その後、単細胞藻類の代謝産物として分離・同定された。この化合物は、フォスフォジエステラーゼの活性化作用やアポトーシス誘導作用などの特異な生物活性を有しており、その発現機構に興味を持たれている。これら天然物の作用機構解明には、化学修飾や同位体標識が不可欠であるが、そのためには効率的な全合成法の確立が望まれる。渡部君は、博士後期課程において、新たな戦略に基づいた梯子状ポリエーテル構造の効率的構築法を開発し、それをを用いてイェットキシンの中央部分の合成に成功した。この種の天然物合成において成否を決めるのはエーテル環を立体選択的に構築しながら、左右の構造断片を接続する方法論の開発である。渡部君は断片末端のジオール基と他の断片のアルデヒド基からアセタールを形成し、続いて位置選択的にアセタールの片側をシアノ基で置換することによって、エーテル結合を形成しながら炭素官能基を導入する手法を作り上げた。このエーテル中間体はさらに、閉環メタセシスによって7員環もしくは8員環エーテルを形成した後、6員環エーテルを還元的に作成することによって梯子状構造へと導くことができる。この手法をイェットキシンの中央部分の合成に適用して成功を収めた。さらに、二重結合が集中する側鎖部分の実用的合成法を新しい戦略によって確立した。これによって、イェットキシン全合成の問題点はほぼ解決したといえる。以上の研究成果は、天然物の全合成に広く適用可能であり、イェットキシンの全合成に道を拓いた点でも学術的意義が大きい。以上のように、本論文は博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。