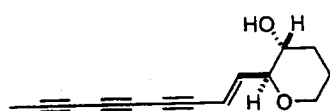


氏名	宮腰 直樹
学位の種類	博士(薬学)
学位記番号	博乙第316号
学位授与の日付	平成19年3月22日
学位授与の要件	論文博士(学位規則第4条第2項)
学位授与の題目	キク科植物由来(-)-ichthyothereol, (-)-AL-2 及びそれら関連天然物の最初の全合成
論文審査委員(主査)	向 智里(自然科学研究科・教授)
論文審査委員(副主査)	北垣 伸治(自然科学研究科・助教授), 石橋 弘行(自然科学研究科・教授), 染井 正徳(自然科学研究科・教授), 山田 文夫(自然科学研究科・助教授)

The First and stereoselective total syntheses of (-)-ichthyothereol and its acetate, and five diacetylenic spiroacetal enol ethers were achieved by incorporation of the two chiral centers of L- or D- tartrate. The starting diethyl L-tartrate was converted into *trans*-2-ethynyl-3-hydroxytetrahydropyran in a stereoselective manner via endo mode cyclization of the epoxy-alkyne derivative. The hydroxytetrahydropyran was then transformed into (*E*)-iodoolefine derivatives, which was exposed to a coupling reaction with 1-tributylstannyl-1,3,5-heptyne under Stille conditions to produce the all-carbon framework of (-)-ichthyothereol. Chemical modification of the coupled product under conventional conditions completed the first total synthesis of (-)-ichthyothereol and its acetate. 3,4-Dioxygenated-9-hydroxy-1-nonyn-5-one, derived from diethyl L-tartrate, was treated with a palladium catalyst in methanol under a CO atmosphere effected an intramolecular acetalization and a stereoselective construction of the (*2E*)-methoxymethylidene-1,6-dioxaspiro[4.5]decane skeleton. The newly developed procedures could be successfully applied to the first total synthesis of five diacetylenic spiroacetal enol ether natural products starting from L- or D- tartrate.

キク科植物はポリアセチレン天然物の宝庫として知られ、これまでに 300 種を超える多様な関連天然物が単離されている。ポリアセチレン化合物は特徴的な構造を有するのみならず、しばしば興味深い生理作用を示すため、合成研究が展開されている。しかしながら、これまでの研究はポリアセチレン構造の構築に注目しているため、光学活性な環状構造を有するポリアセチレン天然物の合成例は少ない。そこで、著者はキク科植物由来ポリアセチレン関連天然物の中で、光学活性な環状構造を有する天然物 ((-)-ichthyothereol(1)とそのアセテート体、並びに(-)-AL-2(2)に代表される diacetylenic spiroacetal enol ethers) の合成に着手した。



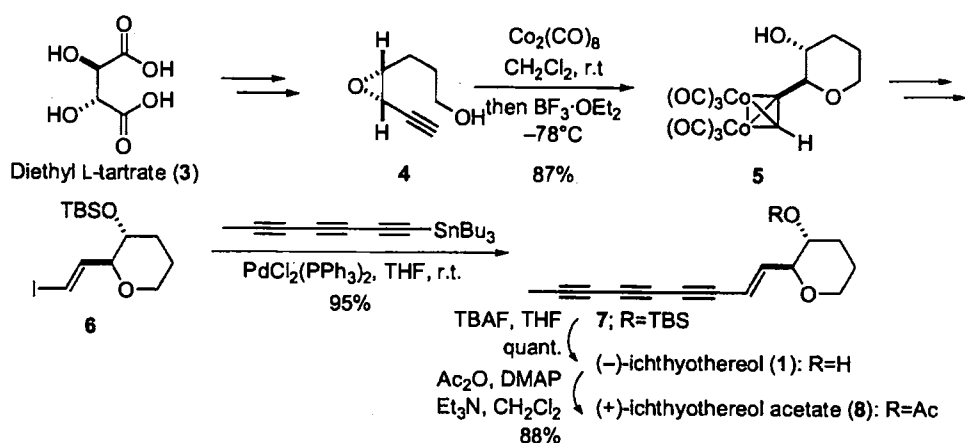
(-)-ichthyothereol (1)



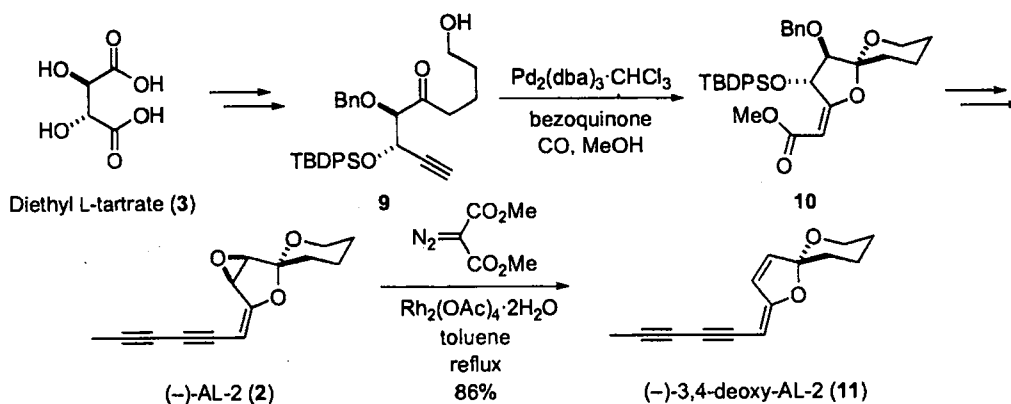
(-)-AL-2 (2)

(-)-Ichthyothereolは不斉炭素を有するテトラヒドロピラン構造と共役エントリイン構造を

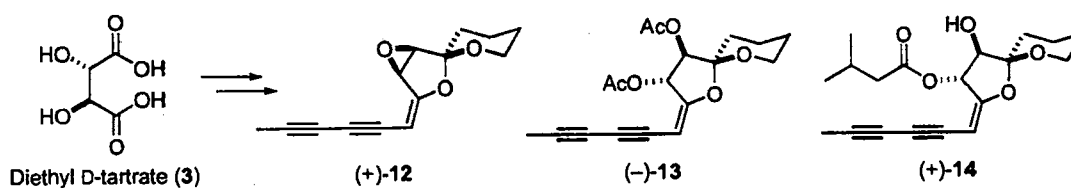
持つ天然物であり、アマゾン川流域では(-)-Ichthyothereolの持つ痙攣作用を利用して、魚を捕らえることが知られている。著者は以下の手法を用い、本天然物の最初の全合成を達成した。L-酒石酸(3)から誘導した光学活性アルキニル基内蔵エポキシアルコール体(4)を $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ と処理し、対応するアルキンコバルト錯体へ誘導後、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ と処理してendo型閉環反応を行い、光学活性テトラヒドロピラン体(5)を構築した。合成した光学活性テトラヒドロピラン体(5)の構造修飾を行った後、パラジウム触媒存在下、1-tributylstannylhepta-1,3,5-triyneとのカップリング反応を行い、標的天然物の基本骨格を構築した後、保護基の変換を行い(-)-ichthyothereol(1)およびそのアセテート体(8)へ誘導して、これら天然物の最初の全合成を達成した。



Diacetylenic spiroacetal enol ethers は 1,6-ジオキサスピロ構造、*E*-エノールエーテル構造とジアセチレン構造が連続する特徴的な化合物群である。Diacetylenic spiroacetal enol ethers には消炎、鎮痙作用や抗腫瘍活性を示すものが見出されている。本化合物群は骨格の炭素数が 14 個の小分子天然物であるが、ジオキサスピロ部分およびエキソオレフィン部分の立体化学の制御が困難なため、効率的な合成経路は開発されていなかった。そこで、著者は効率的合成経路の開発を目的として研究を行い、L-酒石酸(3)から誘導したアルキニル基内蔵 $\delta$ -ケトアルコール体(9)をメタノール中、CO 気流下でパラジウム触媒と処理したところ、1,6-ジオキサスピロ構造、*E*-エノールエーテル構造を立体選択的に構築することに成功し、ジオキサスピロ体 10 を単一の立体異性体として与える、新規 1,6-ジオキサスピロ環構築法の開発に成功した。得られたジオキサスピロ体 10 のエステル部分を足掛りとしてジイン部分の構築を行った後、エポキシ環の形成を行い抗腫瘍活性を有する(-)-AL-2(43)の最初の全合成を達成した。さらに(-)-AL-2(43)からエポキシ基の除去を行い、光学活性(-)-3,4-deoxy-AL-2 へ誘導することで、天然から単離された 3,4-deoxy-AL-2 がラセミ体の混合物であることを確認した。



加えて、ここに開発した経路を基盤として、D-酒石酸から(+)-12,(-)-13並びに(+)-14の最初の全合成も完成させた。



以上のように、著者は両対掌体ともに利用可能な酒石酸を出発物質として活用し、さらに遷移金属の性質を巧みに利用することで、キク科植物由来ポリアセチレン関連天然物 ((-)-ichthyothereol とそのアセテート体、並びに(-)-AL-2 をはじめとする5種類の diacetylenic spiroacetal enol ethers) の最初の全合成を達成した。

## 学位論文審査結果の要旨

ポリアセチレン構造を有する多くの生理活性物質が単離されている。申請者はそれら天然物の中から、基本骨格が14個の炭素からなり、類似の生合成経路を有し、しかも未だ全合成が達成されていない標題天然物を標的化合物として、酒石酸をキラルプールとする全合成研究を遂行し、以下の成果を得た。

(1) L-酒石酸からアルキニル基内蔵エポキシアルコール体に誘導後、 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  を用いて対応するアルキン-コバルト錯体とした。続いて  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  と処理してエンド型閉環反応を進行させ、テトラヒドロピラン誘導体を高収率、高立体選択的に得た。(2) パラジウム触媒を活用してテトラヒドロピラン誘導体の2位にトリエン側鎖を導入し、続いて脱保護等により(-)-*ichthyothereol* 及びそのアセタート体の最初の全合成を高立体選択的に達成した。(3) 酒石酸から誘導したアルキニル基内蔵 $\delta$ -ケトアルコール体をメタノール中で一酸化炭素気流下パラジウム触媒と処理して、1,6-ジオキサスピロ構造、(E)-エノールエーテル構造を立体選択的に構築した。(4) 得られた1,6-ジオキサスピロ体の化学修飾を行い、*diacetylenic spiroacetal enol ether* 型天然物の(-)-AL-2 並びに4種の類縁天然物の最初の全合成を完成させた。

以上の様に、申請者は光学活性な酒石酸を出発原料として活用すると共に、遷移金属の特性を巧みに活用してキク科植物由来の7種の天然物の最初の全合成を高立体選択的に達成した。よって本論文は博士(薬学)に値するものと判定した。