

氏名(本籍地)	田野 輝			
学位の種類	博士(理学)			
学位記番号	博甲第 9779 号			
学位授与年月日	令和 3年 3月 25日			
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当			
審査研究科	数理物質科学研究科			
学位論文題目	Synthetic study of aplysiasecosterol A, a marine 9,11-secosteroid (海洋産 9,11-セコステロイド、アプリシアセコステロール A の合成研究)			
主査	筑波大学 教授	木越 英夫	理学博士	
副査	筑波大学 教授	鍋島 達弥	工学博士	
副査	筑波大学 教授	市川 淳士	理学博士	
副査	筑波大学 特命教授	長瀬 博	理学博士	

論 文 の 要 旨

天然有機化合物は、古くから病気や怪我を治すために利用されてきた歴史があり、その学術的研究が天然物化学分野で活発に行われている。様々な型の天然有機化合物が知られているが、その中でもテルペン・ステロイド類は、その多様な構造と興味深い生物活性のために、大きな注目を集めている。

アプリシアセコステロール A は、海洋軟体動物アメフラシより単離、構造決定された 9,11-セコステロイド化合物である。構造的特徴として、通常ステロイド骨格の A, B 環に相当する部分が大きく異なり、三環性の γ -ジケトン構造を有していることが挙げられる。さらに、生物活性として、ヒト前骨髄性白血病細胞株 (HL-60) に対する細胞毒性を示す。一方、生合成前駆体と考えられているアプリシアセコステロール B は、三環性骨格以外の構造はアプリシアセコステロール A と共通するものの、HL-60 細胞に対して細胞毒性を示さない。すなわち、アプリシアセコステロール A の細胞毒性の発現には、その三環性骨格が重要であることが予想される。そこで、アプリシアセコステロール A の三環性骨格、D 環、側鎖の部分構造を自在に連結可能な全合成経路を確立することで、アプリシアセコステロール A、あるいはその人工類縁体の量的供給と、それに続く構造活性相関研究等への展開が可能と考えた。さらに、本化合物のような複雑な化合物で確立した構造活性相関研究の手法は、他の 9,11-セコステロイドにも広く応用可能な手法となるといえる。以上のことから筆者は、三環性骨格を構築し、別に合成する D 環セグメントを直接的導入する、収束的戦略によるアプリシアセコステロール A の全合成を目指した。本博士論文では、

1. 三環性骨格の構築方法の確立
2. D 環セグメントの合成
3. 各種環の連結反応の検討

の 3 点について報告している。

1 について、筆者は三環性骨格の合成を、Hajos-Parrish ケトンを出発原料とし、分子内ラジカル環化を

鍵段階とした合成経路を設計した。15 段階で合成した三環性骨格の環化前駆体に対して、エノン β 位-ホルミル基間の結合形成反応による、種々の分子内ラジカル環化を検討した。その結果、*tert*-ドデカンチオールを用いた、ホルミル基からの選択的なアシルラジカル発生条件下で円滑に反応は進行し、アプリシアセコステロール A の三環性骨格の構築方法を、世界で初めて確立した。ついで、得られた三環性骨格のメチルアセタール部分を、アプリシアセコステロール A におけるヘミアセタールへ変換するため、種々の加水分解条件または脱メチル化条件の検討を行った。その結果、三塩化ホウ素-テトラブチルアンモニウムヨードによる脱メチル化条件下で円滑に反応が進行し、アプリシアセコステロール A の三環性の部分構造の合成を完了した。

2 について、種々の結合形成反応に応用可能なビニルイオジドを有する D 環セグメントを設計し、その合成研究を行なった。その結果、既知の Hajos-Parrish ケトン類縁体より、酸化開裂と面選択的な還元、および Sharpless 不斉ジヒドロキシ化を含む 17 段階で、望みの D 環セグメントを合成した。

3 について、まずクロスカップリング反応を用いた環の連結を試みた。鈴木-宮浦カップリング、および根岸カップリング条件を用いて、三環性骨格セグメントと D 環のモデルセグメントの間の検討を行った結果、三環性骨格セグメント上の保護基の立体障害により、トランスメタル化が著しく阻害されていることが推定された。この結果を受けて立体障害を低減させたカップリングセグメントの合成を試みた際に、興味深いことに、橋頭位にオレフィンを有する三環性のエンジオン化合物が得られた。

この化合物はその構造と環のひずみから、高い求電子性を有することが考えられたため、求核付加反応による D 環の導入が可能であると予想した。そこで、エノンに対する 1,4-付加反応に広く用いられる、ロジウム触媒を用いた求核付加反応の検討を行った。本条件下でフェニル化を検討した結果、トリフルオロボレート塩を用いた場合において、中程度の収率かつ高い位置・立体選択性でフェニル化体を得られたことから、次に D 環のモデル化合物を用いた求核付加反応の検討を行った。ロジウム触媒と D 環モデルセグメントを用いた求核付加反応では、D 環モデルセグメントの付加が望みの反応点で進行しないだけでなく、反応溶媒である水の付加が優先することが明らかとなった。このことから、ロジウム触媒を用いた 1,4-付加による D 環の導入は難しいと考えられたため、他の有機金属種による求核付加反応条件の検討を行うこととした。その結果、フェニルリチウムやフェニルマグネシウムブロマイドなどのハードな求核剤を用いた場合、望みのフェニル化体が単一の異性体で得られるものの、基質の分解を伴うため、低収率にとどまった。その一方で、フェニル亜鉛やフェニル銅種を用いた場合、中～高収率でフェニル化体が単一の異性体で得られた。特にジフェニル銅酸リチウムを用いた場合において、最も高収率でフェニル化体を得られたことから、有機銅種によるアルキル化が有効であると示唆された。次に、D 環の導入を、その基本骨格であるシクロペンテニル基をモデルとして、ジシクロペンテニル銅酸リチウムを用いて試みたところ、中程度の収率でシクロペンテニル化体が単一の異性体で得られた。このことから、D 環セグメントから有機銅種を調製した後、三環性エンジオン化合物への求核付加反応を行うことで、収束的なアプリシアセコステロール A の合成が達成できることを示すことができた。

以上のように、本博士論文で著者は、アプリシアセコステロール A の収束的な合成戦略に基づく合成研究を行った。はじめに、Hajos-Parrish ケトンより、分子内ラジカル環化を鍵段階として 17 段階でアプリシアセコステロール A の三環性部分構造の合成方法を確立した。次に、各種結合形成反応に応用可能な、ビニルイオジドを有する D 環セグメントを設計・合成した。さらに、両セグメントの連結反応の検討において、

三環性骨格より誘導した三環性エンジオン化合物に対する、D 環有機銅種の求核付加による導入が可能であることを示した。

審 査 の 要 旨

〔批評〕

本論文では、生物活性天然有機化合物の合成の対象として、海洋天然物であるアブリシアセコステロール A を取り上げた。腫瘍細胞増殖阻害活性をもつ 9,11-セコステロールである本化合物は、一般的な 9,11-セコステロールとは異なる特殊なオキサトリシクロ構造を有しているが、この部分構造が生物活性に重要であることが示されていたが、著者はラジカル環化反応を鍵反応として用いて、この特殊な骨格の構築に成功した。また、側鎖部分の立体選択的な合成方法も開拓した。さらに、両者を連結して全合成を達成するために必要な連結反応に利用できる求核付加反応条件を確立した。

本博士論文により得られた知見は、特異な骨格の構築法と反応性を明らかにしたものであり、天然物化学における新たな知見を提供したものとして評価される。

以上のように、本論文は有機合成化学、天然物化学分野での貢献が認められる内容であり、博士論文としてふさわしい内容と評価できる。

〔最終試験結果〕

令和3年2月16日、数理物質科学研究科学学位論文審査委員会において審査委員の全員出席のもと、著者に論文について説明を求め、関連事項につき質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって、合格と判定された。

〔結論〕

上記の論文審査ならびに最終試験の結果に基づき、著者は博士(理学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。