



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Synthetic Studies on Nigriganoside-A Dimethyl Ester [an abstract of entire text]
Author(s)	木梨, 尚人
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第11140号
Issue Date	2013-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/53906
Type	doctoral thesis
File Information	Naoto_Kinashi_summary.pdf



Synthetic Studies on Nigricanoside-A Dimethyl Ester

Naoto Kinashi

Dissertation

Graduate School of Chemical Sciences and Engineering
Hokkaido University

2013

Nigricanoside-A は、ドミニカ産ハウチワ属の緑藻 *Avrainvillea nigricans* が生産する新規モノガラクトシルジアシルグリセロール (MGDG) であり、そのジメチルエステル (**1**, Fig. 1) として単離された。これは有糸分裂阻害に基づく強力な癌細胞増殖抑制作用 (IC_{50} : 3 nM, MCF-7) を示し、将来の抗癌剤リード化合物として期待されている。一方、

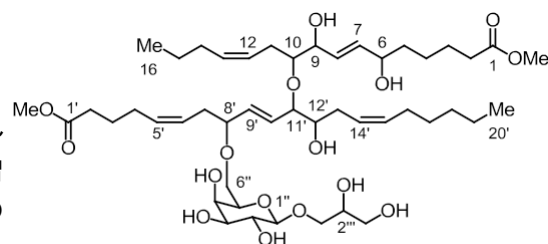


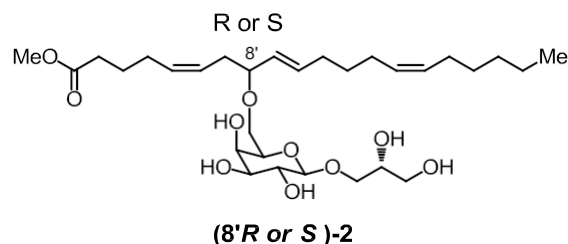
Figure 1. Nigricanoside A Dimethyl Ester (**1**)

藻中の含有量が少なく ($3.0 \times 10^{-6}\%$ wet wt)、その供給に課題がある。また、**1** は、通常の MGDG とは異なり、2 本の不飽和脂肪酸鎖とガラクトースがエーテル結合した特異な構造を持った、これまでに類を見ない天然物であり、合成化学的に興味深い。一方で、ガラクトース部以外の 7 点の立体化学が未決定という大きな問題を抱えている。本研究は、**1** の絶対立体配置の解明と合成化学的な物質供給を目的に展開している。現在までに、**1** の最も構築困難と予想される、ガラクトシルグリセロールと C20 脂肪酸鎖間エーテル結合部 (C8'-O-C6'') の立体選択的構築ならびにそれらを含んだモデル合成 (**2**) を達成し、また C16 および C20 脂肪酸鎖間のエーテル結合部 (C11'-O-C10) について合成法を開発した。

< ガラクトシルグリセロールと C20 脂肪酸鎖間のエーテル結合部のモデル合成 >

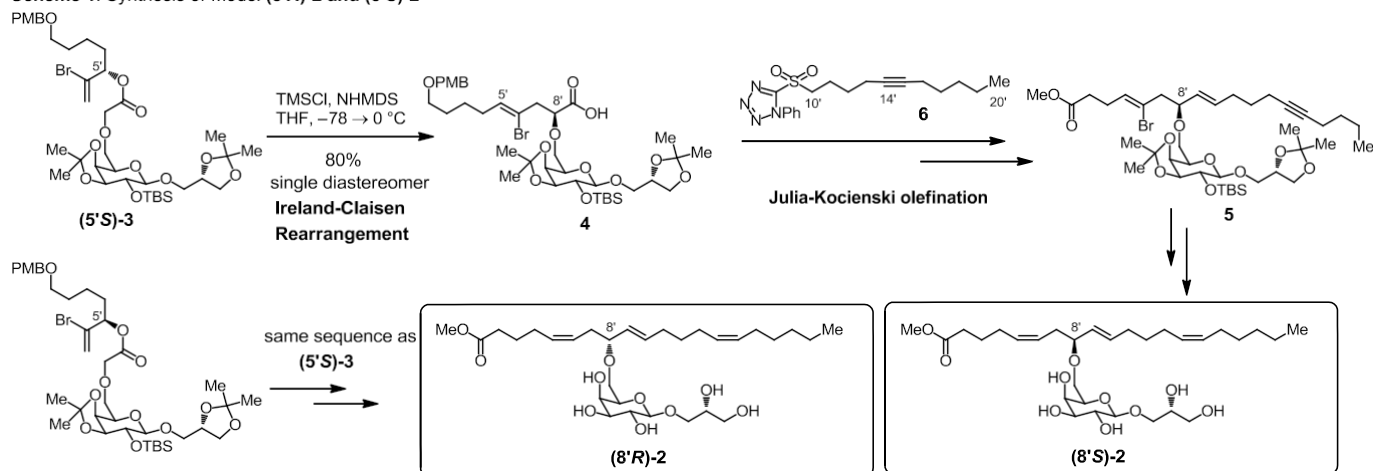
まず、**1** のガラクトシルグリセロールと C20 脂肪酸鎖のエーテル結合部の構築法を確立する目的でモデル化合物 **2** の合成に取り組んだ。さらに **1** の 8' 位の立体化学を比較検討することで、天然型相対配置を推定しようと計画した。なお、**1** は MGDG の酸化代謝産物と想定され、2''' 位が MGDG 同様の *R* 配置を持つと推定されるため、合成標的の 2''' 位は *R* 配置とした。

C8' 不斉中心は種々検討の末、**3** のようなエステルの不斉転写型 Ireland-Claisen 転位でエーテル結合部の不斉中心を構築することができた (Scheme 1)。転位体 **4** から、C9'-C20 脂肪酸鎖を Julia オレフィン化を経て **5** を合成し、種々官能基変換を行い、モデル化合物 **2** の合成に成功した。エステル (**5'S**)-**3** からはモデル化合物 (**8'S**)-**2**, (**5'R**)-**3** からは (**8'R**)-**2** それぞれの合成を達成した。また、これらモデル化合物と天然物の NMR スペクトルを比較した結果、(**8'R**)-**2** が天然物と良い一致を示すことがわかり、よって天然物は、2'''*R*-8'*S* の立体化学であると予想できた。



(**8'R or S**)-**2**

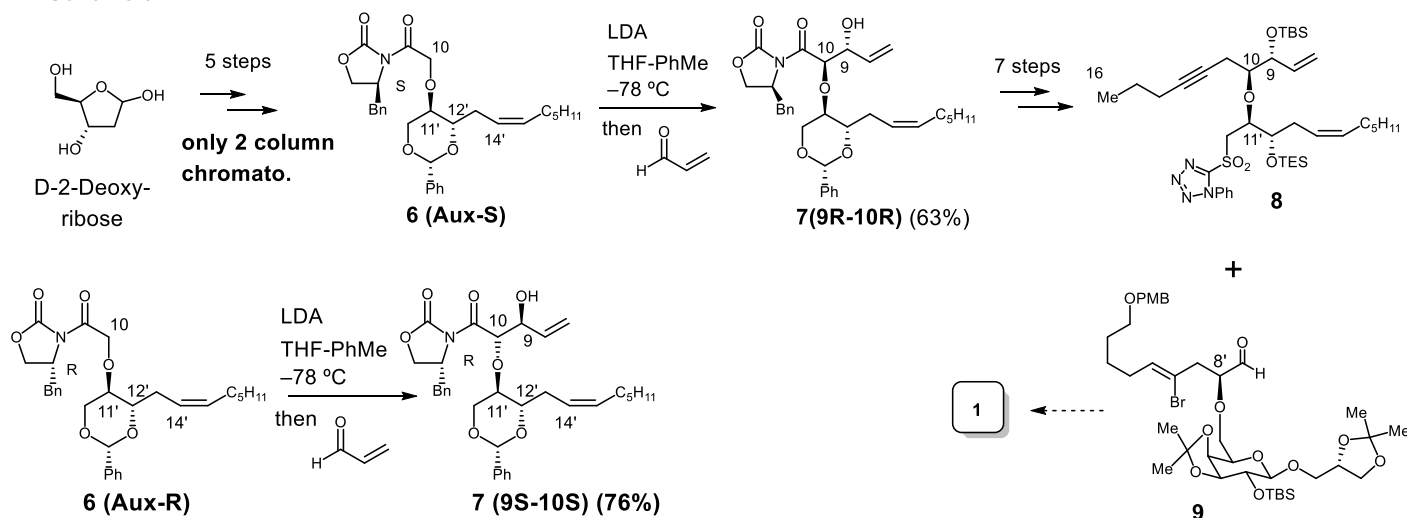
Scheme 1: Synthesis of Model (8'R)-2 and (8'S)-2



< C16及びC20脂肪酸鎖間エーテル結合部の合成法の開発検討 >

1の全合成を達成するにあたり、解決すべき課題はもう一つのエーテル結合部位（C11'-O-C10）の構築である。原料、生成法、試薬などの合成法を精査した結果、市販のD-2-デオキシリボースから、Evans不斉補助基を有するグリコール酸誘導体6を、二度のカラムクロマトグラフィーによる精製で容易にグラムスケール合成ができる方法を開発した(Scheme 2)。次いでEvansアルドール反応を試みた。ここでは、不斉補助基を変えることで、立体化学を制御できるのではないかと考えた。

Scheme 3



初めに、ボロンエノラートを用いたアルドール反応条件を試みたが、目的物の合成には至らなかった。種々検討の結果、リチウムエノラートを経由する方法で、生成物7を優先して得ることが出来た。さらに、逆の立体化学を有した6 (Aux-R)を用いた場合、C9位、C10位の立体化学が逆転した付加体7 (9S-10S)が得られた。得られた7から7段階を経て、スルホン8の合成が可能であり、全合成まで残す課題は、スルホン8とガラクトシルグリセロール含むアルデヒド9とのJulia-Kocienskiオレフィン化である。

これまでの研究結果から、Nigriganoside-A Dimemethyl esterの最大の特徴である、ガラクトースとC20脂肪酸鎖間エーテル結合(C8'-O-C6'')とC16とC20脂肪酸鎖間のエーテル結合部(C11'-O-C10)の立体選択的構築法について明らかにした。