



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Studies toward Convergent Total Synthesis of Nigriganoside A Dimethyl Ester [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	角田, 隆幸
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第13278号
Issue Date	2018-06-29
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/71329
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Takayuki_Tsunoda_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学 位 論 文 内 容 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士 (理学)

氏名 角田 隆幸

学 位 論 文 題 名

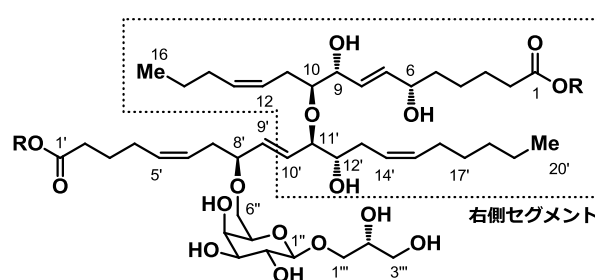
Studies toward Convergent Total Synthesis of Nigricanoside A Dimethyl Ester

(ニグリカノシド A ジメチルエステルの収束的全合成研究)

緑藻 *Avrainvillea nigricans* を起源とするニグリカノシド A はジメチルエステルとして単離されたモノガラクトシルジアシルグリセロール誘導体であり、脂肪酸とガラクトグリセロールがそれぞれエーテル結合した特異な構造を有している。2007 年の単離の際に、Andersen はニグリカノシド A ジメチルエステル(2)の有糸分裂阻害に基づく強力ながん細胞増殖抑制作用を報告した。一方、立体化学は、ガラクトース部以外は未解明であった。2 の構造新規性と強力な生物活性から、多くの研究者が合成研究を展開してきた。2015 年に Ready らによって全合成と絶対配置の解明が達成され、更に合成品の 2 には殺がん細胞活性が無いことが報告された。申請者は 2 の特異な構造の効率的構築に興味を持ち、Ready らが確定した 2 の構造の収束的全合成を目的に合成研究に着手した。本学位論文では、2 の収束的全合成に向けて、1)右側セグメントの合成方法論の開発、2)左右セグメントの連結法の開発について、研究経緯を論じている。

収束的全合成のため、2 を C9'-C10'二重結合部分で分割し、左右 2 つのセグメントに分割して合成する計画を立てた。左側セグメントの合成法は確立されているため、右側セグメントの合成法の開拓が必要であった。右側セグメントの合成において、i) C10-O-C11'エーテル結合部の立体選択的構築、ii) 上部脂肪酸部の伸長、を解決する必要があった。

右側セグメントの C10-O-C11'エーテル結合部の立体選択的構築のため、不斉転写型 Ireland-Claisen 転位を基盤とした合成法を立案した (Scheme 1)。2-デオキシ-D-リボースから誘導したカルボン酸 3 と、光学分割を経て調製した S 体のプロモアリアルアルコール 4 からエステル 5 を得た。5 を Ireland-Claisen 転位させると、不斉転写しつつ転位が進行し、望みの立体化学の C10-O-C11'エーテル結合部を持つカルボン酸 6 を単一のジアステレオマーとして得ることができた。上部脂肪酸部の伸長はアセチリドのアルデヒドへの付加で解決できた。即ち、転位で生じたカルボン酸 6 から誘導したアルデヒド 7 に対して、C1-C8 セグメントに対応する光学活性なアルキン 8 から発生させたリチウムアセチリドを付加させることで上部脂肪酸を伸長した。LiAlH₄ で還元すると TBS 基の除去を伴ったが E-アリアルアルコールに変換でき、その後 Lindlar 還元して、右側セグメントの必要な官能基を揃えた炭素骨格 9 の構築に成功した。なお、今回は、C1-C8 セグメントとして、C6 位の立体化学が非天然型のアルキン 8 を用いて検討したが、天然

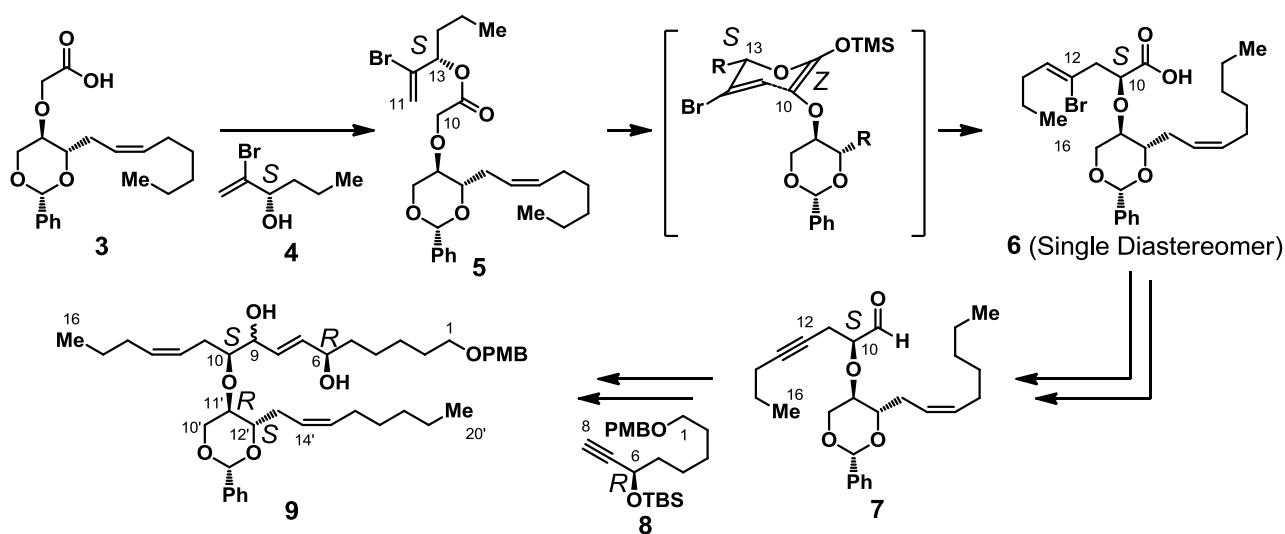


Nigricanoside A: R = H (1)

Nigricanoside A Dimethyl Ester: R = Me (2)

Figure 1

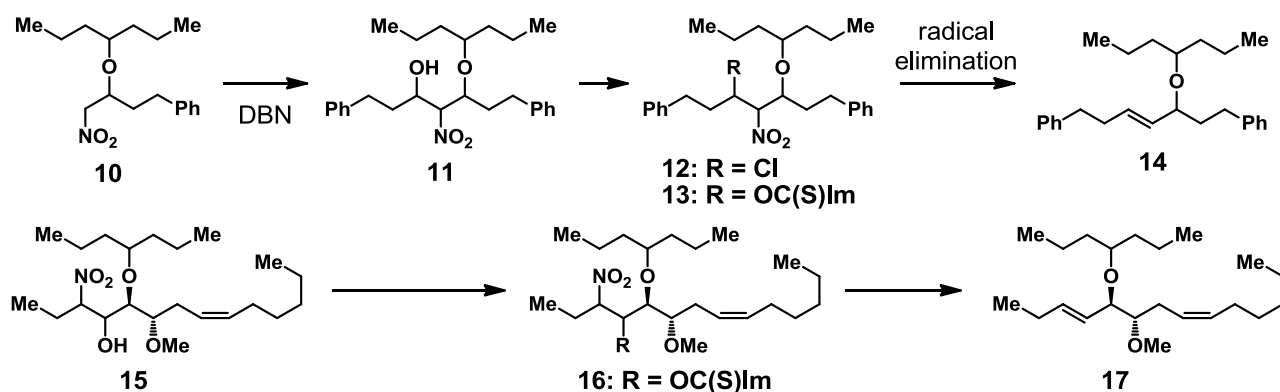
型のアルキンでも同じように反応すると期待できる。以上、申請者は、右側セグメントについて合成方法論を開拓し、右側セグメントの必要な官能基を揃えた炭素骨格の先行的合成を達成した。



Scheme 1

次に、両セグメント間の連結法を開発した。**2** の C9'-C10'二重結合部におけるセグメント連結において、クロスメタセシスは内部二重結合が多数存在するため、分子内で閉環メタセシスが進行することが予想される。そこで、アニオンカップリングを検討することにした。Julia-Kocienski オレフィン化反応による連結では、発生させたカルバニオンのβ位に存在するエーテル結合部がアルコキシ基として脱離することが判明している。したがって、カルバニオンのβ位に存在するアルコキシ基のβ脱離を抑制したアニオンカップリング反応を開発する必要があった。申請者はニトロアルドール反応に続くオレフィン化によって、両セグメント間のカップリングおよび C9'-C10'二重結合形成が可能であると期待した。即ち、ニトロアルカン是一般にアルコールよりも pKa 値が小さいので、カルバニオン発生時のβ脱離を抑制でき、ニトロ基のラジカル感受性を利用すればラジカル脱離によるオレフィン化が可能と予想した。

そこで、モデル化合物 **10** により、ニトロアルドール反応に続くオレフィン化による連結法を検討した (Scheme 2)。**10** のニトロアルドール反応では、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン (DBN)を塩基に用いることで良好な収率でアルデヒドと連結することができた。続いて、ニトロアルドール反応で生じた **11** と **15** の水酸基をラジカル感受性の官能基に変換して、ラジカル的な二重結合形成を検討した。種々検討の末、水酸基を塩素またはイミダゾリルチオカルバメートに変換後、Bu₃SnH と AIBN を用いてニトロ基と同時に除去することで、二重結合の形成に成功した。**2** の全合成に適用するためにはまだ最適化が必要ではあるが、エーテル部のβ脱離を抑制したカップリングによる二重結合形成を実現できた。



Scheme 2