



Title	Synthetic Studies toward Tubiferal A [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	行武, 悠樹
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第14909号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/85274
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	YUKUTAKE_Yuki_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（理学） 氏名 行武 悠樹

審査担当者	主査	特任教授	及川 英秋
	副査	教授	谷野 圭持
	副査	教授	伊藤 肇
	副査	教授	澤村 正也
	副査	准教授	鈴木 孝洋

学位論文題名

Synthetic Studies toward Tubiferal A
(ツビフェラル A の合成研究)

テルペン類は、多岐にわたる生理作用を示す最も重要な天然有機化合物に分類され、その合成研究が活発に行われてきた。本学位論文は、変形菌から発見されたトリテルペノイド天然有機化合物ツビフェラル A の全合成研究について述べたものである。本論文は、以下の序章、第 1 章、および第 2 章からなっている。

序章では、ステロイドなど特徴的な生物活性を示すトリテルペノイドに触れ、その 1 つとしてツビフェラル A を紹介している。変形菌コモチクダホコリの子実体化から単離されたツビフェラル A は、ピンクリスチン耐性ヒト扁平上皮がん細胞に対して薬剤耐性克服作用を示し、多様な官能基を含む 5 環性骨格を有する天然物である。著者は、骨格構築の先行研究を紹介した後、従来と異なるアプローチで全合成を目指す本研究の目的を述べている。

第 1 章では、ツビフェラル A の全合成に先立って行われた ABC 環モデル化合物の不斉合成について述べている。著者は、環状アリルボランの立体選択的な付加反応と、不斉転写 Claisen 転位反応により AB 環部および BC 環部の 2 つの核間位に相当する不斉炭素を立体制御する新手法を立案した。まず、A 環前駆体セグメントを鎖状アルキニルアルデヒドの形で不斉合成した後、別途合成した光学活性 6 員環アリルボランとの反応により付加体アルコールを単一の立体異性体として得ている。次に、アルキン部位の Lindlar 還元続く Eschenmoser-Claisen 転位反応により得たアミドを、2 つのクロロ基を有するニトリルへと変換した後、塩基を作用させて連続的分子内アルキル化反応を行い、AB 環部の一挙構築に成功した。この環化体から 3 工程で共役ジエンを導入した後、2 つの MOM 保護基を除去することで、ツビフェラル A の ABC 環に相当するモデル化合物の立体選択的合成が達成された。

第 2 章では、第 1 章で得られた知見に基づくツビフェラル A の全合成を目指した検討が述べられている。まず、第 1 章と同様に 2 つのクロロ基を有するニトリルからの AB 環部の一挙構築が検討されたが、より複雑な CD 環部を有する環化基質の合成が困難であることが判明した。そこで著者は合成計画を修正し、あらかじめ分子内共役付加反応によって A 環を構築した後、アリルボランとの付加反応を行う新たな戦略を立てている。まず、Sharples 不斉ジヒドロキシル化反応を経てニトリル側鎖を有する不飽和 Weinreb アミドを合成し、塩基性条件下での分子内共役付加反応に付して A 環を立体選択的に構築した。次に、所属研究室において合成法が確立された光学活性 CD 環セグメントを、7 工程でアリルボランへと変換した後、A 環アルデヒドとの付加反応によってカップリング体を立体選択的に合成している。このものをアリルクロリドに誘導した後、塩基を作用させてニトリル部位との

分子内アルキル化反応を行い、B環部環化体を高収率で得ている。このように、ツビフェラル A の ABCD 環部を備えた鍵中間体の立体選択的合成が達成された。

これを要するに著者は、6員環アリルボランの付加反応、Claisen 転位反応による不斉転写、およびジクロロニトリルの分子内アルキル化を組み合わせることで、極めて効率的にルビフェラル A の ABC 環部が構築できることを明らかとした。アリルボランを用いるセグメントの連結とクロロニトリルの環化反応を鍵とする収束的な合成ルートは、多環性骨格を有する他の天然物の合成にも新たな方法論を提供する成果であり、精密有機合成化学に対して貢献するところ大なるものがある。よって著者は、北海道大学博士(理学)の学位を授与される資格あるものと認める。