



磯焼け防止を目指した樹脂結合型スパタン誘導体の設計と合成

田中，咲妃

(Degree)

博士（農学）

(Date of Degree)

2025-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第9227号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100496508>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



博士論文内容の要旨

氏 名 田中 咲妃

専攻・講座 生命機能科学専攻・応用生命化学講座

論文題目（外国語の場合は，その和訳を併記すること。）

磯焼け防止を目指した樹脂結合型スパタン誘導体の設計と合成

指導教員 久世 雅樹

沿岸海域で発生している「磯焼け」は、藻場の喪失や岩場環境の劣化を伴い、漁業資源の枯渇や生物多様性の低下を引き起こしている。主な原因はウニによる食害であり、地球温暖化による海水温の上昇がウニの活動を活発化させ、藻場の回復を阻害している。特にキタムラサキウニやバフンウニなどが問題視されているが、磯焼け地域に生息するウニは身入りが悪く食用には適さないため、経済的な活用も困難である。磯焼けの解消と藻場の保全は、漁業資源の回復や生物多様性の維持、さらには脱炭素社会の実現に寄与する重要な課題である。

本論章では、以下の章構成に基づいて研究内容を展開している。1章では、ウニの摂食を阻害する物質およびその化合物の合成例を示し、本研究の目的を明確に述べている。2章では、ウニの摂食忌避物質として非天然型スパタン型ジテルペン化合物の化学合成を行っている。3章では、密度汎関数理論(DFT)計算を用いて、光[2+2]環化付加反応における置換基の違いによる反応性の差異を明らかにしている。4章では得られた結果を総括し、研究成果と今後の展望について論じている。

1章ではウニの摂食行動を抑制する天然有機化合物について述べている。ここでは、褐藻のフクリンアミジ(*Dilophus okamurae*)が生産するスパタン型ジテルペン化合物に着目した。この化合物は、ウニの摂食を抑制する効果を持ち、さらに、フクリンアミジが分布する地域をウニが回避する傾向も報告されている。この生物活性を応用し、スパタン型ジテルペン化合物の化学構造を改変して樹脂などの高分子に固定化する技術確立することで、ウニによる磯焼けを防止できると考えた。そこで、本研究では、樹脂への結合を容易にするための非天然型分子をデザインした。このスパタン型分子は、5-4-5員環が連続縮環した三環性骨格を特徴としており、この特異な構造が摂食阻害活性に重要な役割を果たすと考えられる。また、非天然型分子の末端アルキンは、クリック反応を利用して磁性ビーズに固定する方法を考えた。すでに、スパタン骨格の合成例がいくつか報告されており、それらの手法を応用し目的の非天然型分子の合成を目指した。

2章では、非天然型スパタン型化合物の化学合成に取り組んでいる。まず、スパタン骨格の合成法を検討した。具体的には、分子内[2+2]環化付加反応および光[2+2]環化付加反応を利用してスパタン骨格の構築を試みた。その結果、光[2+2]環化付加反応を用いることでスパタン骨格の合成に成功したため、この合成ルートを採用した。次に、出発物質として6-メチル-2-ノルボルネノンの合成を検討した。市販のメチルシクロペンタジエンダイマーと酢酸ビニルを用いてディールズ・アルダー反応を行い、添加物や温度条件を最適化した結果、6-メチル-2-ノルボルネノンの合成に成功した。しかし、生成物の安定性に問題があり、その後の反応が効率的に進行しなかった。

そこで、出発物質を市販の5-ノルボルネン-2-イルアセテートに変更し、研究を進めた。この化合物と市販の3-メチル-2-シクロペンテノンとの光[2+2]環化付加反応を行うことで

(氏名：田中 咲妃 NO. 2)

スパタン骨格の合成に成功した。本反応では、溶媒に脱気したアセトニトリルを使用し、365 nm の紫外線を放射する高圧水銀ランプを用いた際、最良の収率を得ることができた。また、反応容器の検討を行った結果、スケールアップにも成功した。

次に、光[2+2]環化付加反応により得られたスパタン型化合物のアセチル基をヒドロキシ基へと加水分解反応し、ジョーンズ酸化反応によりアルコールをケトンへと酸化した。その後、メタクロロ過安息香酸によるバイヤー・ビリガー酸化反応を行い、続いて加水分解を行った。最後にエステル基を DIBAL 還元することでアルデヒドへと誘導した。

また、光反応により得られたスパタン型化合物の 1 位のケトンをメチル基に変換した化合物の合成にも取り組んだ。この合成では、光反応後の加水分解で得られたスパタン型化合物のアルコールを保護した後、ウィッティヒ反応によってケトンを実アルケンへと誘導し、その後、パラジウム炭素を用いた水素還元によりメチル基へと変換することに成功した。さらに、DIBAL 還元で得られたアルデヒド化合物に末端アルキンを持つメチレン鎖へと変換するため、ウィッティヒ試薬の調整を行った。この試薬の合成過程では、市販のペント-4-イン-1-オールを用い、アッペル反応により 5-ヨードペント-1-インを合成した。その後、この中間体からウィッティヒ塩の合成を達成している。

3 章では、光[2+2]環化付加反応における置換基の反応性の違いを明らかにするため、密度汎関数理論 (DFT) 計算を用いて HOMO*および LUMO のエネルギーを解析している。その結果、OAc 基の存在が一貫して LUMO のエネルギーを低下させることを解明した。一般に HOMO と LUMO のエネルギー差が小さいほど化学反応が進行しやすいため、OAc 基を持つ化合物が反応収率の向上に寄与する要因であることが示された。

本研究では、高収率かつ効率的に非天然型スパタン型化合物の合成を達成した。このスパタン骨格は光[2+2]環化付加反応を用いて構築した。出発原料から、DIBAL 還元後のスパタン型化合物の合成まで、全 6 段階の反応を経て進行し、総収率 58%で達成した。その後、得られたスパタン型化合物に対し、合成したウィッティヒ塩を用いたウィッティヒ反応により、樹脂の付着に必要な不可欠な末端アルキン基を有するメチレン鎖への変換が可能になる。このように、天然物を高分子素材に結合させることは、将来的に磯焼け防止策として実現可能な技術として確立されることが期待できる。

氏名	田中咲妃		
論文 題目	磯焼け防止を目指した樹脂結合型スパタン誘導体の設計と合成		
審査委員	区 分	職 名	氏 名
	主 査	教 授	久 世 雅 樹
	副 査	教 授	宇 野 知 秀
	副 査	准教授	木 村 行 宏
	副 査		
	副 査		
要 旨			
沿岸海域で深刻化している「磯焼け」は、藻場の消失や岩礁生態系の劣化を引き起こし、水産資源の枯渇や生物多様性の低下をもたらす重大な環境問題である。その主要因は、ウニ類による過剰な海藻（ケルプなど）の食害である。近年の地球温暖化に伴う海水温の上昇が、ウニ類の活動を活発化・代謝を向上させると共に、海藻の生育適温を超えることで成長を阻害し、藻場の回復力を低下させていると推測される。特に、キタムラサキウニやバフンウニなどの大型ウニ類が問題視されているが、磯焼け海域に生息するこれらのウニ類は、餌不足による生殖腺の発達不良により食用としての利用価値が低く、駆除後の活用方法も課題となっている。磯焼けの解消と藻場の保全・再生は、水産資源の持続的な利用や生物多様性の保全、さらにはブルーカーボンとしての CO₂ 吸収による地球温暖化対策・脱炭素社会の実現に貢献する重要な課題である。 本論文では、ウニによる食害対策への応用を目指し、摂食阻害物質に関する研究を展開する。第1章では、先行研究を概観し、ウニの摂食を阻害する天然物およびその誘導体の合成例を調査・整理することで、本研究の目的と位置づけを明確化している。第2章では、特に有望な摂食阻害活性が期待される非天然型スパタン型ジテルペン化合物の効率的な化学合成法の確立に焦点を当て、その合成経路と成果について詳述する。第3章では、第2章までに得られた合成化学的知見を総括し、今後の展望として、合成した化合物を用いた生物活性評価や作用機序の解明、更なる構造展開の可能性について議論している。 第1章では、ウニの摂食行動を抑制する天然有機化合物について概説し、特に褐藻フクリンアミジ (<i>Dilophus okamurae</i>) が生産するスパタン型ジテルペン化合物に焦点を当てている。この化合物群は、強力な摂食阻害活性を示すだけでなく、フクリンアミジの分布域においてウニの生息密度が低いという報告もあり、本化合物の生態学的な役割が示唆されている。そこで本研究では、この高い生物活性を応用し、スパタン型ジテルペン化合物の化学構造を改変することで、樹脂などの高分子材料へ固定化する技術の確立、ひいてはウニによる磯焼け対策への応用を目的とした。具体的には、高分子への結合を容易にするため、天然には存在しない非天然型スパタン型ジテルペン誘導体を設計した。この誘導体は、5-4-5 員環で構成される三環性炭素骨格を特徴としており、特にこの特異な構造が摂食阻害活性発現に重要な役割を果たすと推察される。さらに、本誘導体は末端にアルキン部位を有するように設計されており、クリックケミストリー（例えば、銅触媒を用いたアジド-アルキン付加環化反応）を利用した磁性ビーズなどの固体担体への固定化が可能である。			

これまでに、スパタン骨格の合成例は複数報告されており、それらの知見を基に目的とする非天然型スパタン型ジテルペン誘導体の効率的な合成経路を開発することを目指した。

第2章では、非天然型スパタン型ジテルペン誘導体の合成研究について詳述している。まず、鍵となる三環性骨格の効率的な構築法として、分子内[2+2]環化付加反応および[2+2]光環化付加反応の適用を検討した。その結果、後者の[2+2]光環化付加反応が目的骨格の構築に有効であると判明したため、この方法論を採用した。次に、光環化付加反応の前駆体となる出発物質の合成を検討した。当初は、市販のメチルシクロペンタジエン（二量体）と酢酸ビニルを用いた Diels-Alder 反応により、6-メチル-2-ノルボルネノンの合成を試みた。反応条件の最適化により目的物は得られたものの、生成物の安定性が低く、続く反応に適用するには精製の追加工程が必要であり、反応スケールを拡大することが困難であった。そこで、出発物質を市販の 5-ノルボルネン-2-イルアセテートへと変更し、市販の 3-メチル-2-シクロペンテノンとの[2+2]光環化付加反応を試みた結果、目的とするスパタン型三環性炭素骨格の構築に成功した。本反応の最適化においては、脱気したアセトニトリルを溶媒とし、波長 365 nm の紫外線を照射する高圧水銀ランプを用いることで、最良の収率を得た。さらに、反応容器の改良により、反応スケールの拡大にも成功している。

次に、得られたスパタン型化合物のアセチル基を加水分解により除去し、生じたヒドロキシ基をジョーンズ酸化反応によりケトンへと酸化した。その後、メタクロロ過安息香酸による Baeyer-Villiger 酸化反応を行い、ケトン部分をラクトンへと変換した。ラクトン部位をメタノールで加溶媒分解した後に、エステル基を DIBAL（ジイソブチルアルミニウムヒドリド）還元することでアルデヒドへと誘導した。

さらに、[2+2]光環化付加反応で得られたスパタン型三環性化合物のカルボニル基（C1 位）をメチル基へと変換した誘導体の合成も行った。この合成ルートにおいては、光環化付加反応後の加水分解で得られたアルコールを適切な保護基で保護した後、Wittig 反応を用いてカルボニル基をオレフィンへと変換している。続いて、このオレフィン部位に対し、パラジウム炭素触媒存在下で接触水素化反応を行うことで、メチル基へと変換に成功している。一方、DIBAL による還元で得られたアルデヒド部位に末端アルキンを含む炭素鎖を導入するため、対応する Wittig 試薬の合成を行った。この Wittig 試薬の合成には、市販のペント-4-イン-1-オールを出発原料とし、Appel 反応を用いて 5-ヨードペント-1-インへと誘導した。最後に、このヨウ化物中間体から、リンイリド形成反応を行うことで目的の Wittig 塩を合成している。

本研究では、非天然型スパタン型ジテルペン誘導体の効率的かつ高収率な合成法の確立に成功した。鍵となるスパタン骨格は、[2+2]光環化付加反応を用いて構築した。出発物質から、DIBAL 還元によって得られるアルデヒド体を経由し、最終目的物である非天然型スパタン型ジテルペン誘導体までを全 6 工程、総収率 58%で達成した。さらに、得られたアルデヒド体に対し、別途合成した Wittig 塩を用いた Wittig 反応を適用することで、高分子担体への固定化に必要な末端アルキン部位を含む炭素鎖の導入が可能であると考えられる。これらの成果は、天然由来の生理活性物質を高分子材料へと連結する基盤技術の確立に貢献し、将来的にはウニの食害抑制を通じた磯焼け対策への応用が期待される。本研究は農学分野のみならず、環境科学、生命化学分野等へ幅広く応用できるものであり、高度に歪んだ化合物の化学合成について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、学位申請者の田中咲妃は、博士（農学）の学位を得る資格があると認める。