

論文の内容の要旨

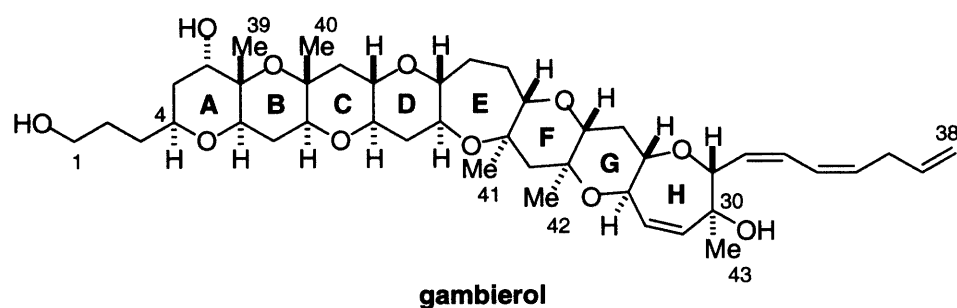
論文題目 Development of a General Method for Convergent Synthesis of Polycyclic Ether Frameworks via *B*-Alkyl Suzuki Coupling and Its Application to Synthesis of a Marine Toxin, Gambierol
(鈴木カップリング反応を用いる収束的ポリエーテル骨格合成法の開発とその海産毒ガンビエロール合成への応用)

氏名 不破 春彦

【序】

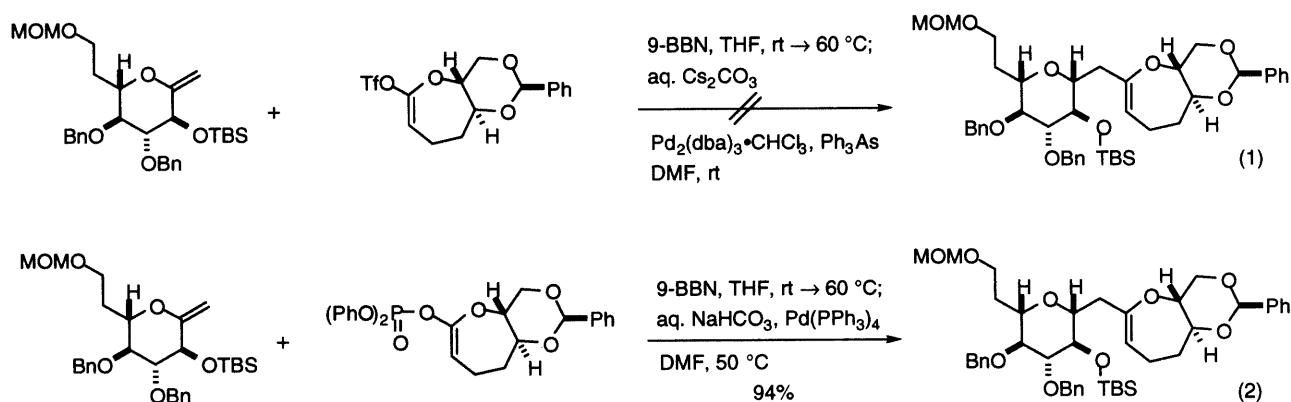
シガトキシンやブレベトキシンに代表される海産ポリエーテル系天然物はエーテル環が梯子上に連続縮環した特異な化学構造と強力な生物活性を有することから有機合成化学の標的分子として極めて挑戦的である。これら天然物の合成には、効率的な中員環エーテル合成法の確立とともに、エーテル環フラグメントを連結し収束的にポリエーテル骨格を合成する方法が不可欠である。筆者は博士課程において鈴木カップリング反応による中員環を含むポリエーテル骨格の収束的合成法を開発した。

またこの方法論の応用として、海産ポリエーテル毒ガンビエロールの全合成研究を行った。食中毒シガテラの原因生物である渦鞭毛藻 *Gambierdiscus toxicus* の培養細胞からマウス致死成分として単離、構造決定されたガンビエロールは、主要原因毒シガトキシンとマウスに対する中毒症状が酷似していることから、中毒への関与が示唆されている。しかし天然からの試料供給が極めて困難であり、詳細な生物活性は不明である。筆者は、前述の方法論をガンビエロール合成へ応用し、8環性ポリエーテル骨格の収束的合成を世界に先駆けて達成した。



【鈴木カップリング反応を用いる収束的ポリエーテル骨格合成法の開発】

筆者は修士課程において、環状ケテンアセタールトリフラートを基質とする鈴木カップリング反応により、6員環エーテルフラグメント同士を良好な収率で連結し、収束的にポリエーテル骨格を合成する方法を開発したが、この反応条件下では7員環エノールトリフラートは直ちに分解してしまった(Eq. 1)。そこで、より安定で取扱いが容易な環状ケテンアセタールホスファートを基質として用いることで、この問題を解決した。種々条件検討の結果、Pd(PPh₃)₄触媒存在下、塩基としてNaHCO₃水溶液を用い、DMF中50℃で反応を行うと、高収率で望むカップリング生成物が得られることを見いだした(Eq. 2)。



本反応は6—9の各種環サイズのエーテル環フラグメントの連結に適用可能であり、何れの場合においても高収率でカップリング生成物を与えた(Table 1)。本方法論は中員環エーテルを含むポリエーテル骨格の収束的合成法として極めて効率的かつ一般的である。

Table 1

| Coupling Product | Yield | Coupling Product | Yield |
|------------------|-------|------------------|-------|
| | 98% | | 97% |
| | 96% | | 98% |

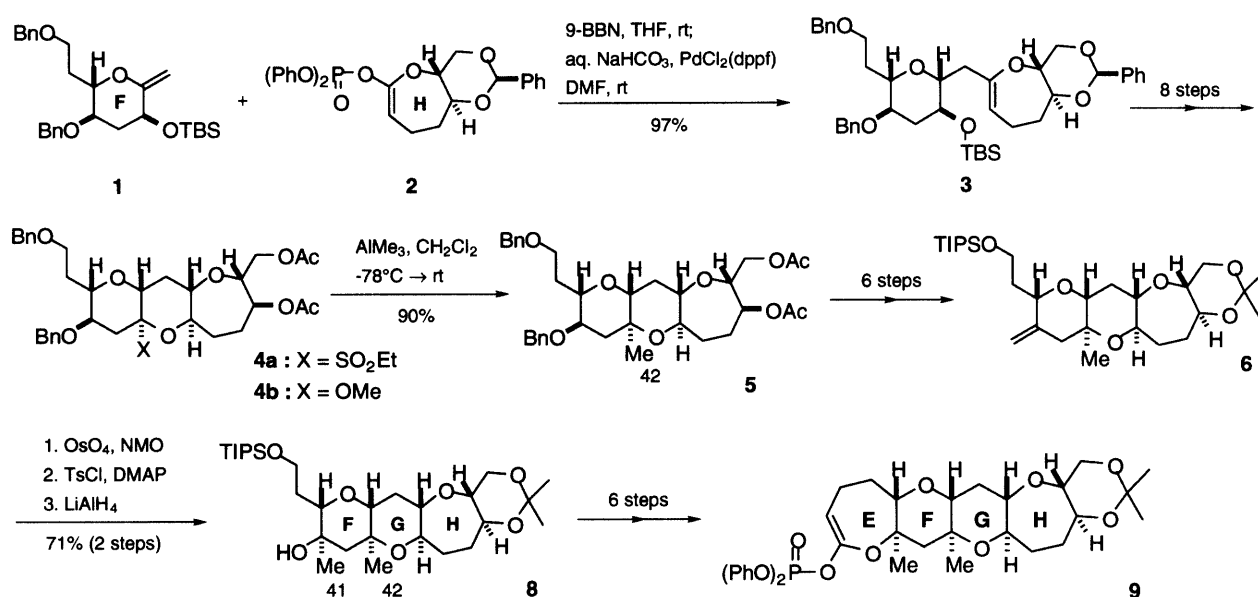
【海産ポリエーテル毒ガンビエロールの全合成研究】

合成計画：前述の方法論を適用し、ABC環部17とEFGH環部9の二大フラグメントを連結することで収束的に8環性ポリエーテル骨格20を合成することとした。H環部の官能基化とトリエン側鎖の導

入は全合成の終盤に行くこととした。

EFGH 環部の合成：F 環エキソオレフィン **1** をヒドロホウ素化して得られたアルキルボランと H 環エノールホスファート **2** とを鈴木カップリング反応により連結し化合物 **3** を得た(Scheme 1)。このとき各種パラジウム触媒を検討した結果、PdCl₂(dppf)が最も触媒活性が高いことを明らかとし、小過剰の **2** を用いて室温で反応を行ってもほぼ定量的に **3** を得ることができた。さらに 8 段階でスルホン **4a** とし、これを AlMe₃ 処理して C42 核間メチル基を立体選択的に導入し、三環性化合物 **5** を得た。一方、混合メチルケタール **4b** をルイス酸存在下 AlMe₃ あるいは ZnMe₂ で処理しても **5** は全く得られなかった。C41 メチル基の立体選択的導入は C42 メチル基との 1,3-ジアキシャル立体反撥のため困難を極めたが、種々検討の結果、**5** から 6 段階で得たオレフィン **6** のジヒドロキシル化が高立体選択的に進行することを見出し、続くトシル化と LiAlH₄ 処理により FGH 環部 **8** の合成を達成した。さらに 6 段階で EFGH 環部ホスファート **9** へと誘導した。

Scheme 1

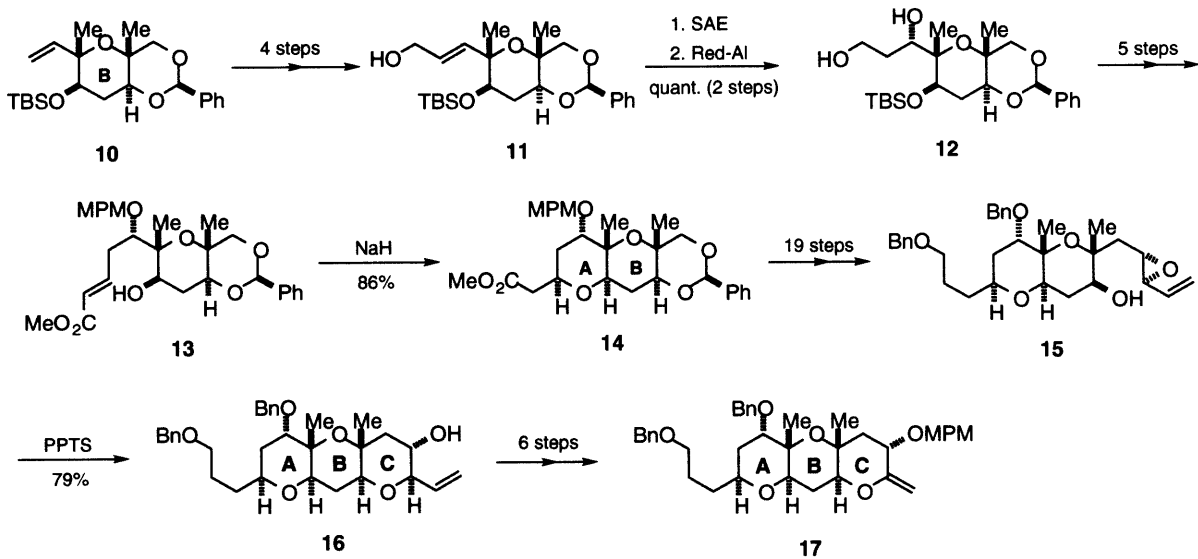


ABC 環部の合成：文献既知化合物 **10** を B 環に見立てこれを出発物質とし、まず A 環部の合成を行った(Scheme 2)。アリールアルコール **11** の Sharpless 不斉エポキシ化と続く位置選択的なエポキシドの開裂により C6 位ヒドロキシ基を立体選択的に導入した。**12** から 5 段階で誘導したアルコール **13** を THF 中 NaH 処理すると、分子内 hetero-Michael 反応が円滑に進行し **14** を単一生成物として得た。さらに Sharpless 不斉エポキシ化を含む 19 段階でヒドロキシエポキシド **15** とし、これを PPTS で処理して 6-endo 環化を行い、C 環部を立体選択的に構築した。さらに 6 段階で ABC 環部エキソオレフィン **17** とした。

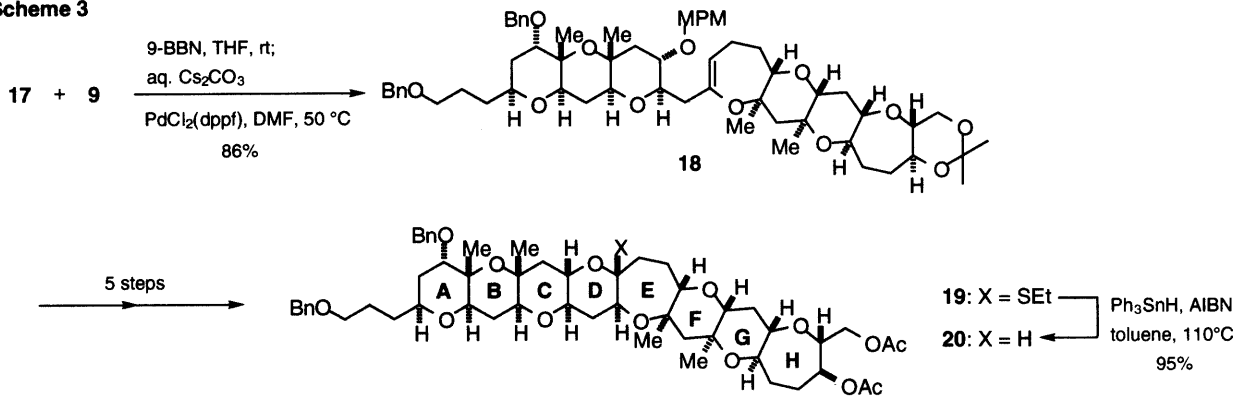
8 環性ポリエーテル骨格の合成：ABC 環エキソオレフィン **17** をヒドロホウ素化して得たアルキルボランと EFGH 環部ホスファート **9** との鈴木カップリング反応は PdCl₂(dppf)触媒存在下円滑に進行し、カップリング生成物 **18** を収率 86%で得た(Scheme 3)。続く 5 段階で混合チオケタールへと誘導した後、ラジカル還元により脱硫し、ガンビエロールの 8 環性ポリエーテル骨格の合成に初めて成功した。こ

の結果は筆者が開発した収束的ポリエーテル骨格合成法が、ポリエーテル系化合物の合成において、極めて汎用性の高い強力な方法であることを示すものと考えられる。

Scheme 2



Scheme 3



H 環の官能基化とトリエン側鎖の導入の検討：FGH 環骨格を有する **21** をモデル化合物として検討した (Scheme 4)。エノン **23** は、種々検討の結果、伊藤らの方法を用いることでケトン **22** より高収率で得られた。続く 11 段階でビニルプロミド **24** とし Stille 反応によりトリエン側鎖を構築することに成功した。

Scheme 4

