

## 論文の内容の要旨

論文題目           ブレベトキシン B の全合成と多環状エーテルの収束的合成法の開発

氏 名               川村 恒二

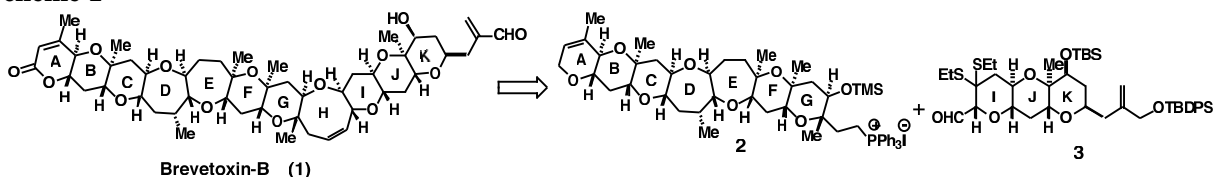
メキシコ湾で多発する赤潮の原因種である渦鞭毛藻 *Gymnodinium breve* の毒ブレベトキシン B (BTX-B, 1) は、1981 年に中西らによって海洋産多環状エーテル系天然物として初めて単離、構造決定された。BTX-B (1)は、6, 7 及び 8 員環エーテルが梯子状に *trans*-縮環した特異な化学構造を持ち、また生体内の Na<sup>+</sup> イオンチャネルに結合し、強い神経毒性を示すなど顕著な生物活性を有している。その最初の全合成は、Nicolaou らにより、1995 年に達成されているが、以後その報告例はない。そこで、より効率的に BTX-B (1) の全合成を行うことができれば、その生物活性発現機構の解明等に有用であると考え検討を行った。その結果、SmI<sub>2</sub> を用いる還元的環化反応を基盤とした効率的多環状エーテル合成法を駆使して、BTX-B (1)の全合成に成功した。また、多環状エーテル系天然物を効率的に全合成する際に有用となる新規な収束的合成法を開発することができた。

### 1. ブレベトキシン B (1) の全合成

#### < 合成計画 >

左右セグメントとして ABCDEFG 環 2 と IJK 環 3 を合成し、両者を Wittig 反応で結合し H 環を構築後、更に両末端を同時に酸化することにより BTX-B(1)の全合成を完成させることとした (Scheme 1)。左セグメント ABCDEFG 環 2 は D 環をコアとした 2 方向型合成法により合成し、側鎖 4 炭素を有する右セグメント IJK 環 3 は I 環より順次合成することとした。

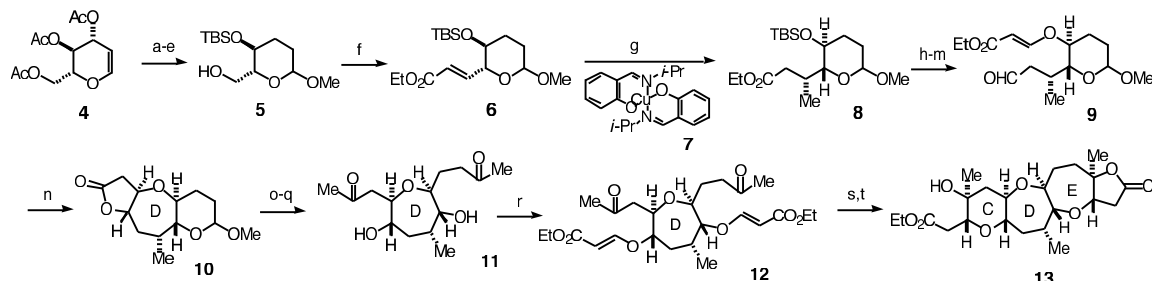
Scheme 1



### <左セグメント ABCDEFG 環 2 の合成>

まず、*a*-メチル基を有する D 環の構築を行った (Scheme 2)。Tri-*O*-acetyl-D-glucal (4)より導いた *a*,*b*-不飽和エステル 6 に対し、銅 salen 錯体 7 を触媒とするマイケル付加反応に付し *a*-メチル体 8 を得た。ついでアルデヒド 9 に導き、SmI<sub>2</sub> を用いる還元的環化反応に付し、コアとなる *trans*-オキセパン 10 (D 環) を立体選択的に得ることができた。ビスメチルケトン 12 へ導いた後、SmI<sub>2</sub> を作用させると立体選択的のダブル環化反応が進行し、CDE 環 13 が一挙に構築できた。

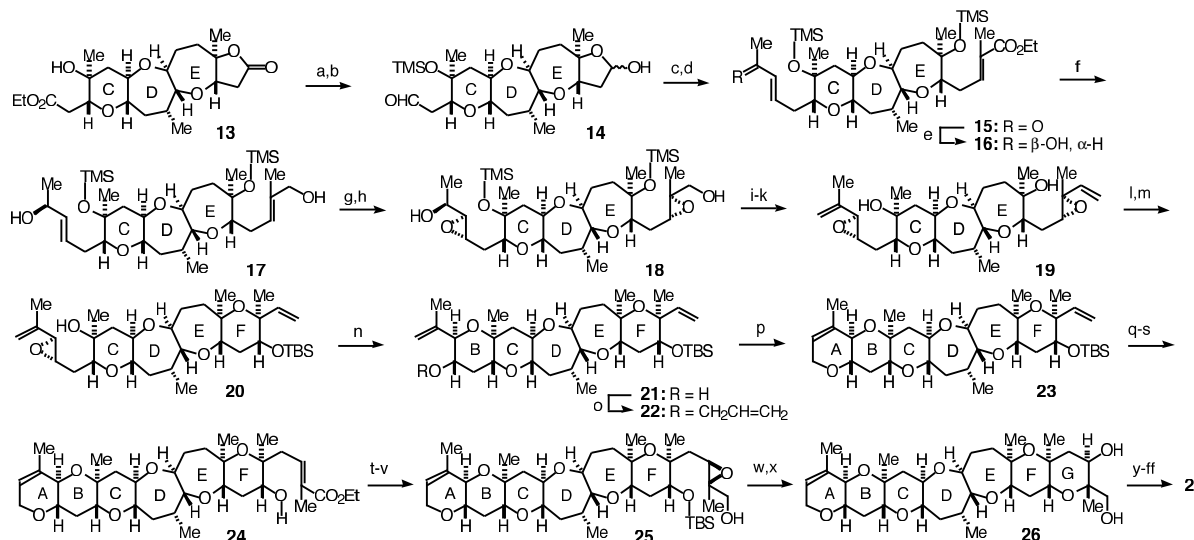
#### Scheme 2



Reagents and conditions: (a) montmorillonite K-10, MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 40 °C; (b) H<sub>2</sub>, 10% Pd/C, MeOH, rt, 95% (3 steps); (d) TBSOTf, imidazole, DMF, 50 °C, 100%; (e) CSA, MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 97%; (f) (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, -78 °C → rt, then Ph<sub>3</sub>P=CHCO<sub>2</sub>Et, 0 °C → rt, 95%; (g) MeMgBr, TMSOTf, 7, THF, -45 °C, 99%; (h) LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, 0 °C; (i) TBAF, THF, rt, 97% (2 steps); (j) TBSOTf, pyridine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 81%; (k) ethyl propiolate, *N*-methylmorpholine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt; (l) *p*-TsOH, EtOH, rt, 97% (2 steps); (m) TEMPO, PhI(OAc)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt; (n) SmI<sub>2</sub>, MeOH, THF, rt, 83% (2 steps); (o) AcOH-H<sub>2</sub>O, 80 °C; (p) TEMPO, PhI(OAc)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 66% (2 steps); (q) MeLi, THF, -78 °C, 95%; (r) ethyl propiolate, *N*-methylmorpholine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 95%; (s) SmI<sub>2</sub>, MeOH, THF, rt; (t) *p*-TsOH, toluene, 80 °C, 79% (2 steps).

次に左右官能基の反応性の差を利用して、B 及び F 環の合成を行った (Scheme 3)。CDE 環 13 をアルデヒド-ラクツール 14 へ導き、one-pot で Wittig 反応を連続して行い、ケトエステル 15 を得ることができた。ビスアリルアルコール 17 へと変換した後、まず、(-)-DIPT を、ついで (+)-DIPT を用いて Sharpless AE を行い、ビス-*a*-エポキシアルコール 18 を得た。ビスビニルエポキシド 19 へ導き、低温で PPTS を作用させると位置及び立体選択的の環化反応が進行し F 環が構築され、生じた水酸基を TBS 保護し 20 とした後、室温で PPTS 処理すると B 環が構築され、BCDEF 環 21 を得ることができた。21 の水酸基にアリル基を導入し 22 とし、オレフィンメタセシスに付すと A 環が構築され、23 を得ることができた。b-エポキシアルコール 25 へ導き、TBS 基を除去後、メチルエポキシドの 6-*endo* 閉環により G 環を構築し 26 を得ることができた。更に 1 炭素増炭し、ABCDEFG 環に相当するホスホニウム塩 2 に導いた (52 行程)。

#### Scheme 3

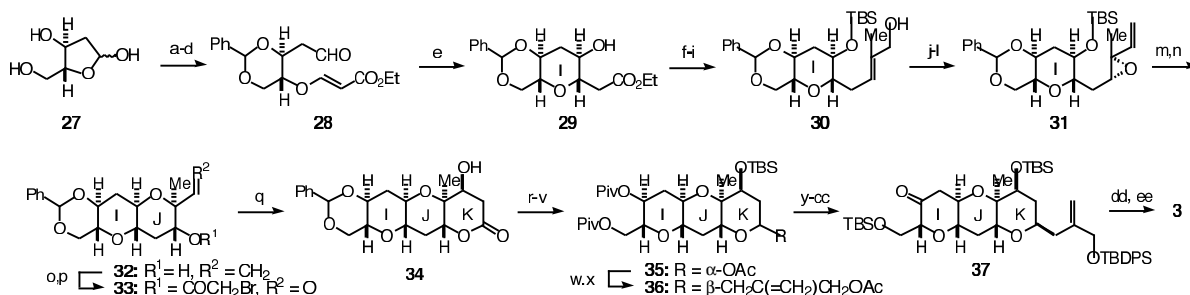


Reagents and conditions: (a) TMSOTf, 2,6-lutidine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 100%; (b) DIBAH, toluene, -78 °C; (c) Ph<sub>3</sub>P=C(Me)CO<sub>2</sub>Et, toluene, 0 °C → rt, then Ph<sub>3</sub>P=CHCOMe, 100 °C, 67% (2 steps); (d) TMSOTf, pyridine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 98%; (e) (*R*)-2-methyl-CBS-oxazaborolidine, catecholborane, toluene, -78 °C; (f) DIBAH, toluene, -78 °C, 98% (2 steps); (g) TBHP, (-)-DIPT, Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub>, MS4Å, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -30 °C, 92%; (h) TBHP, (+)-DIPT, Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub>, MS4Å, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -30 °C, 96%; (i) SO<sub>3</sub>·pyridine, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-DMSO, rt; (j) Ph<sub>3</sub>P<sup>+</sup>MeBr<sup>-</sup>, NaHMDS, THF, rt; (k) TBAF, THF, 0 °C, 96% (3 steps); (l) PPTS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C; (m) TBSOTf, pyridine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -20 → 0 °C, 62% (2 steps); (n) PPTS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 78%; (o) allylbromide, NaH, THF, rt; (p) (PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>Ru=CHPh, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 96% (2 steps); (q) TBAF, THF, rt; (r) PdCl<sub>2</sub>, CuCl, O<sub>2</sub>, DMF-H<sub>2</sub>O, rt → 60 °C; (s) Ph<sub>3</sub>P=CH(Me)CO<sub>2</sub>Et, toluene, 100 °C, 93% (3 steps); (t) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C; (u) DIBAH, toluene, -78 °C; (v) MCPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -20 °C, 87% (3 steps); (w) TBAF, THF, rt; (x) PPTS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C → rt, 79% (2 steps); (y) Tf<sub>2</sub>O, 2,6-lutidine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, then TBSOTf, -78 → 0 °C; (z) NaCN, MS4Å, DMSO, 80 °C; (aa) DIBAH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 69% (3 steps); (bb) NaBH<sub>4</sub>, EtOH, 0 °C; (cc) I<sub>2</sub>, Ph<sub>3</sub>P, imidazole, THF-MeCN, rt, 91% (2 steps); (dd) CSA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, 70 °C; (ee) TMS-imidazole, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 91% (2 steps); (ff) Ph<sub>3</sub>P,

< 右セグメント IJK 環 3 の合成 >

次に右セグメント IJK 環 3 の合成を行った (Scheme 4)。2-Deoxy-D-ribose(27)より導いたアルデヒド 28 に  $\text{SmI}_2$  を作用させ立体選択的に I 環 29 を得た。ビニルエポキシド 31 へと導き、脱 TBS 化後、PPTS を作用させ J 環を構築し、IJ 環 32 を得ることができた。更に、プロモアセテート 33 に導き  $\text{SmI}_2$  による Reformatsky 型反応に付すと K 環が構築され、b-ヒドロキシ-ラクトン 34 が立体選択的に得られた。保護基の変換等を行い 35 とした後、TMSOTf 存在下、2-[(trimethylsilyl)methyl]-2-propen-1-yl acetate を作用させ、側鎖 4 炭素を一挙に立体選択的に導入し、36 を得ることができた。その後、保護基の変換、チオケタール化等を経て、IJK 環 3 を合成した (31 行程)。

Scheme 4

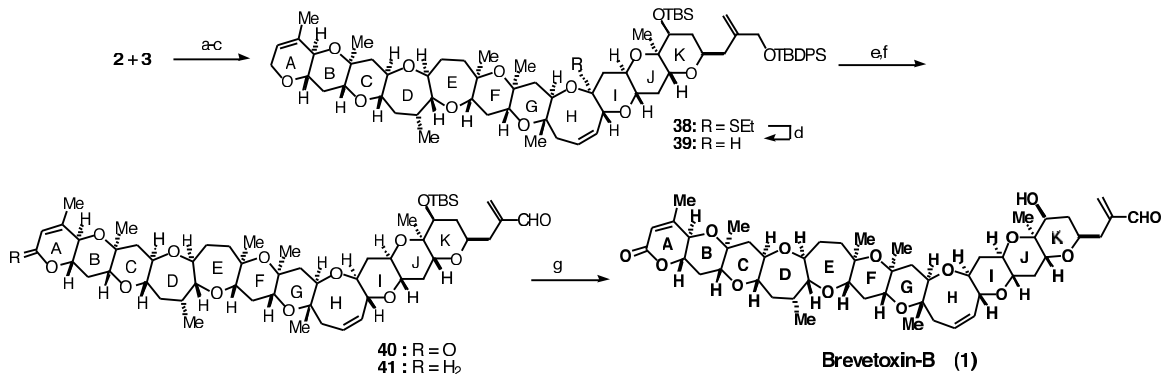


Reagents and conditions: (a) 1,3-propanedithiol, 6N HCl,  $\text{CHCl}_3$ , rt, 90%; (b)  $\text{PhCH(OMe)}_2$ , CSA, EtOAc, rt; (c) ethyl propiolate, *N*-methylmorpholine,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 84% (2 steps); (d) MeI,  $\text{NaHCO}_3$ , MeCN– $\text{H}_2\text{O}$ , rt, 98%; (e)  $\text{SmI}_2$ , MeOH, THF, 0 °C, 95%; (f) DIBAH,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , –78 °C; (g)  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}(\text{Me})\text{CO}_2\text{Et}$ , toluene, 100 °C, 88% (2 steps); (h) TBSCl, imidazole, DMF, rt; (i) DIBAH, toluene, –78 °C, 85% (2 steps); (j) TBHP, (–)-DET,  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ , MS4Å,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , –20 °C, 98%; (k) TPAP, NMO, MS4Å,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt; (l)  $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{MeBr}^-$ , NaHMDS, THF, 0 °C, 85% (2 steps); (m) TBAF, THF, rt; (n) PPTS,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 87% (2 steps); (o)  $\text{BrCH}_2\text{COBr}$ , pyridine,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C, 97%; (p)  $\text{O}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , –78 °C, then  $\text{Me}_2\text{S}$ , –78 °C → rt; (q)  $\text{SmI}_2$ , THF, 0 °C, 71% (2 steps); (r) TBSOTf, pyridine,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 71%; (s) DIBAH,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , –78 °C; (t)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , pyridine, rt, 96% (2 steps); (u)  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ , EtOAc, rt; (v) PivCl, pyridine, rt; (w)  $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_2\text{OAc})\text{CH}_2\text{TMS}$ , TMSOTf, MeCN, –20 °C; (x) TBSOTf, pyridine,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 89% (4 steps); (y)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH, –5 °C; (z) TBDPSCI, imidazole, DMF, rt; (aa)  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , 0 °C, 88% (3 steps); (bb) TBSCl, imidazole, DMF, rt; (cc) TPAP, NMO, MS4Å,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 90% (2 steps); (dd) EtSH,  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, then CSA, MeOH, rt, 90%; (ee)  $\text{SO}_3$ -pyridine,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMSO– $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C, 98%.

< BTX-B (1)の全合成 >

ABCDEF环 2 及び IJK 環 3 が合成できたので、両者のカップリングを経る BTX-B (1)の合成を目指した (Scheme 5)。まず、Wittig 反応により両セグメントをカップリングし、(Z)-オレフィンを得た。TMS 基を除去後、過塩素酸銀を作用させ、モノチオアセタール 38 に導いた後、AIBN 存在下  $\text{Ph}_3\text{SnH}$  で還元し H 環を構築し、ABCDEFGHIJK 環 39 を得ることができた。TBDPS 基を脱保護後、PCC 酸化するとまず側鎖のアリルアルコール部位、ついで A 環のアリルエーテル部位が酸化されラクトン-アルデヒド 40 が得られた。最後に TBS 基を除去し BTX-B (1)の全合成を達成した (最長 linear ルート 59 行程。全行程数 90)。

Scheme 5



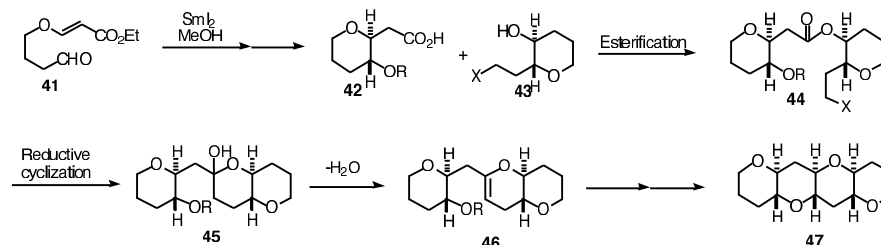
Reagents and conditions: (a) 2, *n*-BuLi, HMPA, THF, –78 °C; then 3, –78 °C → rt; (b) PPTS,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ –MeOH, rt, 68% (2 steps); (c)  $\text{AgClO}_4$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{SiO}_2$ , MS4Å, MeNO<sub>2</sub>, rt; (d)  $\text{Ph}_3\text{SnH}$ , AIBN, toluene, 110 °C; (e) TBAF, THF, rt, 71% (3 steps); (f) PCC, benzene, 80 °C, 51% for 40 (82% based on 41 (38%)); (g) HF-pyridine,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C, 72%.

## 2. 新規な収束的合成法の確立

### < 合成計画 >

次に、多環状エーテル系天然物の構成単位であるエーテル環を多環状化合物とする効率的な手法である、収束的合成法の開発を行うことを計画した (Scheme 6)。SmI<sub>2</sub> を用いる環化反応を行った後、数行程で容易に得られる化合物 42 と 43 をエステル結合し、八口エステル 44 とした後に還元的環化反応を行いヘミアセタール 45 へと導き、数行程で 4 環性多環状エーテル 47 を得ようと考えた。

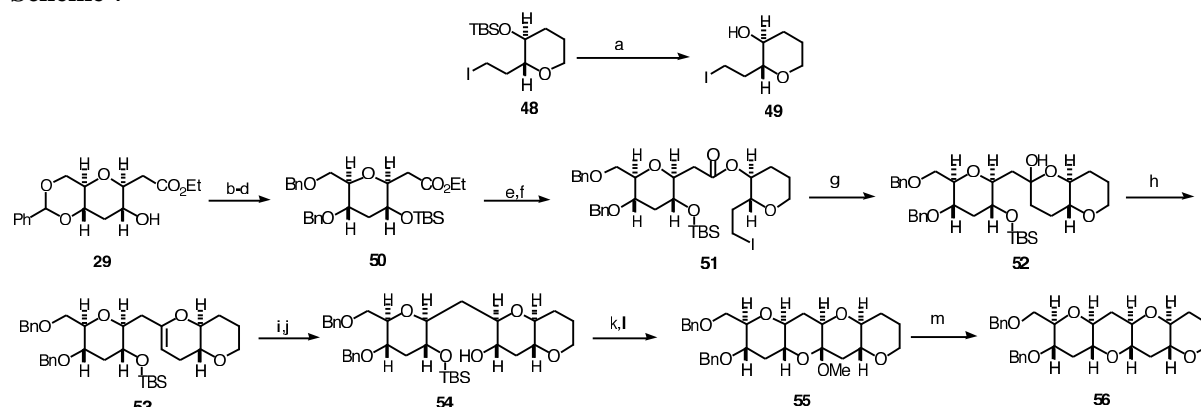
Scheme 6



### < 新規な収束的合成法の確立 >

既知物質 48 の TBS を除去し、49 を得た (Scheme 7)。一方、前述の 29 から 3 工程で得られる 50 と、49 をエステル化し、51 へと導き、触媒量の NiI<sub>2</sub> 存在下、SmI<sub>2</sub> を作用させると、還元的環化反応が進行し、ヘミアセタール 52 を得ることができた。52 を脱水しエノールエーテル 53 とした後、ヒドロボレーションを行うと、位置及び立体選択的に反応が進行し 54 を得ることができた。54 を酸化後、ヘミアセタール 55 へと導き、ルイス酸存在下、Et<sub>3</sub>SiH を作用させることにより、4 環性エーテル化合物 56 を高収率で得ることができた。以上の様に、合成容易な 2 つの単環性化合物からわずか 7 工程で 4 環性化合物へと誘導可能な効率的収束的合成法を確立することができた。

Scheme 7



Reagents and conditions: (a) CSA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, rt → 50 °C, 96%; (b) TBSCl, imidazole, DMF, rt, 97%; (c) H<sub>2</sub>, Pd(OH)<sub>2</sub>/C, EtOAc, rt; (d) NaH, BnBr, DMF, 0 °C → rt, 99% (2 steps); (e) 3N-NaOH, MeOH, rt; (f) 49, DCC, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 94% (2 steps); (g) SmI<sub>2</sub>, NiI<sub>2</sub>, THF, rt; (h) PPTS, MS4Å, toluene, 120 °C, 82% (2 steps); (i) Thx-BH<sub>2</sub>, THF, 0 °C → rt; (j) 3N-NaOH, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, rt → 40 °C, 93% (2 steps); (k) TPAP, NMO, MS4Å, MeCN, rt, 99%; (l) CSA, HC(OMe)<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, 80 °C, 86%; (m) TMSOTf, Et<sub>3</sub>SiH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -20 → 0 °C, 88%.