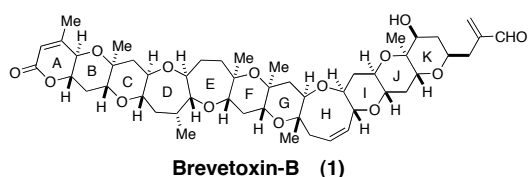


# 審査の結果の要旨

氏名 川村 恒二

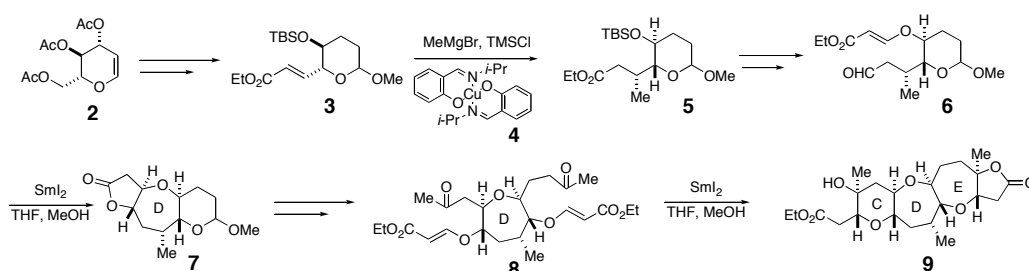
メキシコ湾で多発する赤潮の原因種である渦鞭毛藻 *Gymnodinium breve* の毒ブレベトキシシン B (BTX-B, **1**) は、1981年に中西らによって海洋産多環状エーテル系天然物として初めて単離、構造決定された。BTX-B (**1**)



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 イオンチャンネルに結合し、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、川村は、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な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。さらに、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。

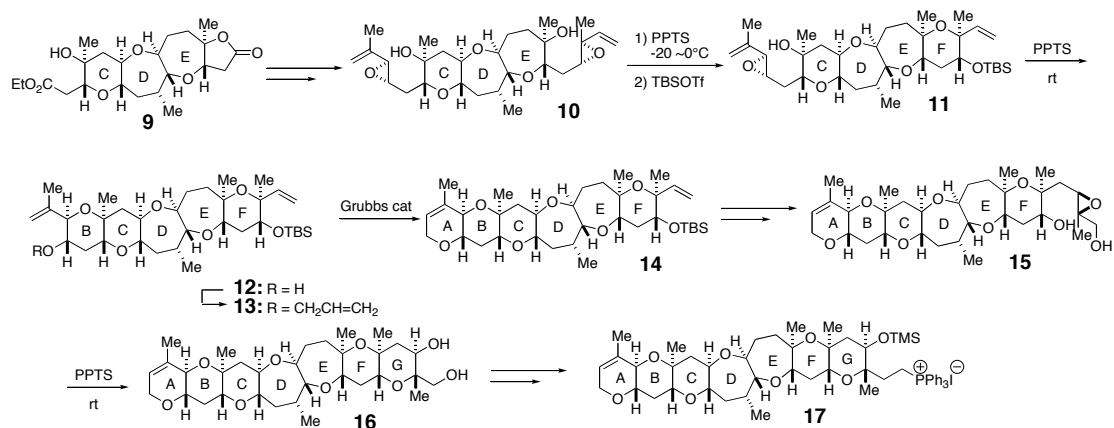
川村は、BTX-B (**1**) を左右のユニット (A-G 環部, IJK 環部) に分けた収束的合成を計画し実行した。Tri-*O*-acetyl-D-glucal (**2**)より導いた $\alpha,\beta$ -不飽和エステル**3**に対し、銅 salen 錯体**4**を触媒とするマイケル付加反応に付し $\alpha$ -メチル体**5**を得た。ついでアルデヒド**6**に導き、SmI<sub>2</sub>を用いる還元的環化反応に付し、コアとなる *trans*-オキセパン**7** (D 環) を立体選択的に得ることができた。ビスメチルケトン**8**へ導いた後、SmI<sub>2</sub>を作用させると立体選択的ダブル環化反応が進行し、CDE 環**9**が一挙に構築できた。

## Scheme 1



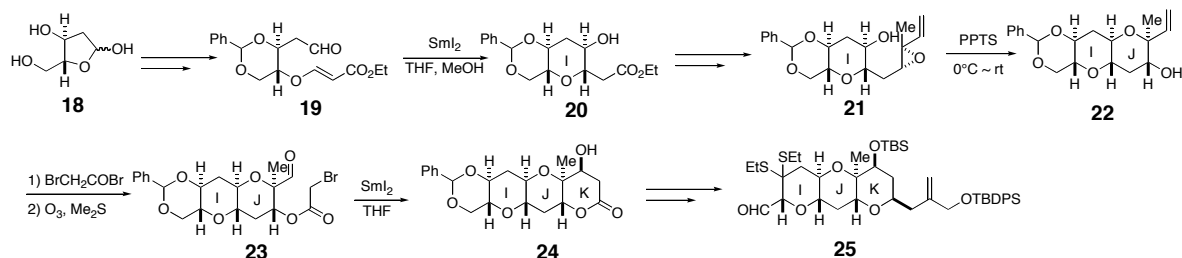
次に左右官能基の反応性の差を利用して効率的にビスビニルエポキシド**10**へ導き、低温でPPTSを作用させると位置及び立体選択的環化反応が進行しF環が構築され、生じた水酸基をTBS保護し**11**とした後、室温でPPTS処理するとB環が構築され、BCDEF環**12**を得ることができた。**12**の水酸基にアリル基を導入し**13**とし、オレフィンメタセシスに付すとA環が構築され、**14**を得ることができた。 $\beta$ -エポキシアルコール**15**へ導き、メチルエポキシドの6-*endo*閉環によりG環を構築し**16**を得ることができた。さらに数行程でABCDEF環に相当するホスホニウム塩**17**に導いた(52行程)。

## Scheme 2



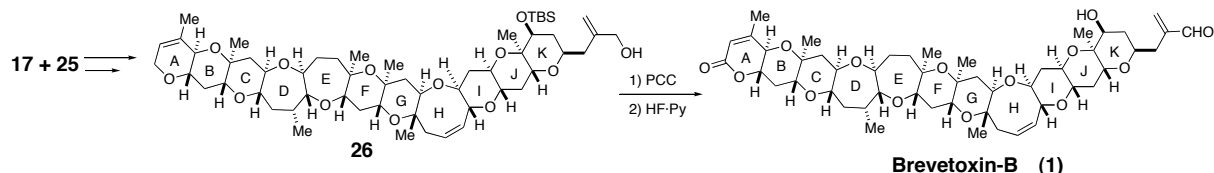
次に右セグメント IJK 環 **3** の合成を行った (Scheme 3)。2-Deoxy-D-ribose (**18**)より導いたアルデヒド **19** に  $\text{SmI}_2$  を作用させ立体選択的に I 環 **20** を得た。ビニルエポキシド **21** へと導き、PPTS を作用させ J 環を構築し、IJ 環 **22** を得ることができた。更に、ブROMOアセテート **23** に導き  $\text{SmI}_2$  による Reformatsky 型反応に付すと K 環が構築され、 $\beta$ -ヒドロキシラクトン **24** が立体選択的に得られた。その後、保護基の変換、側鎖 4 炭素の導入等を行い、IJK 環 **25** を合成した (31 行程)。

## Scheme 3



得られた ABCDEFG 環 **17** と IJK 環 **25** を Wittig 反応により連結し (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に導いた後、AIBN 存在下  $\text{Ph}_3\text{SnH}$  で還元し H 環を構築し、TBDPS 基を脱保護し **26** を得た。ついで PCC 酸化すると側鎖のアリルアルコール部位、A 環のアリルエーテル部位が一挙に酸化され、最後に TBS 基を除去し BTV-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)。

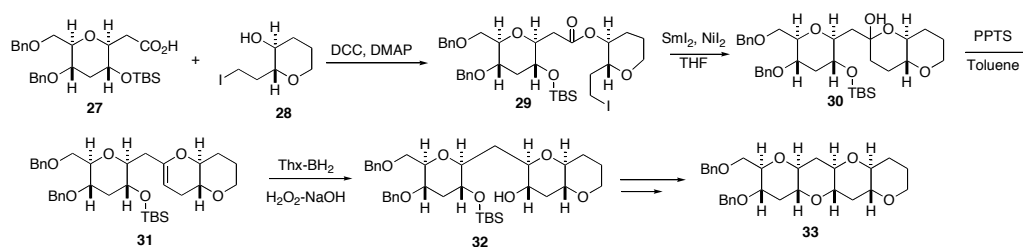
## Scheme 4



次に、川村は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った。容易に得られる **27** と **28** をエステル化し、**29** へと導き、触媒量の  $\text{NiI}_2$  存在下、 $\text{SmI}_2$  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 **30** を得ることができた。**30** を脱水しエノールエーテル **31** 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 **32** を得ることができた。**32** を酸化後、ヘミアセタールへと導き、ルイス酸存在下、 $\text{Et}_3\text{SiH}$  を作用させることにより、4環性エーテル化合物 **33** を高収率で得ることができた。

### Scheme 5



以上のように、川村は BTX-B (**1**) の効率的な全合成経路を確立した。このことにより **1** の生物活性発現機構の解明やその誘導体合成による構造活性相関研究の道を開いた。さらに、川村は多環状エーテル系天然物の全合成に有用となる新規な収束的合成法を確立した。このことによりその他の多環状エーテル系天然物の全合成が効率的に行われ、その作用機序解明研究の進展が期待される。従って、薬学研究に寄与するところ大であり、博士（薬学）の学位を授与するに値すると認めた。