

氏名・(本籍)	の 野	だ 田	たけし 毅
学位の種類	理	学	博 士
学位記番号	理博第	1 1 6 3	号
学位授与年月日	平成 2 年 3 月 28 日		
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 1 項該当		
研究科専攻	東北大学大学院理学研究科 (博士課程) 化学第二専攻		
学位論文題目	ミルベマイシンおよびアバーメクチン類の新合成法の研究		
論文審査委員	(主査)		
	教 授	平 間 正 博	教 授 吉 越 昭
			教 授 山 本 嘉 則

## 論 文 目 次

- 第一章 序論
- 第二章 合成計画
- 第三章 ヘキサヒドロベンゾフラン部合成用シントンの調製
- 第四章 アルドール縮合によるヘキサヒドロベンゾフラン部の立体選択的合成
- 第五章 南半球の合成
- 第六章 北半球と南半球のカップリングおよびマクロラクトン化の試み

# 論文内容要旨

## 第一章 序論

アバーメクチン (1) は放線菌の一種 *Streptomyces avermitilis* が生産する強力な幅広い抗寄生虫作用を示す化合物の総称である。現在、世界中で家畜の寄生虫駆除薬として使われており、また、住血虫にも効果が示されている。その作用機作は、クロライドイオンチャンネルに關与して神経伝達を阻害するとされており、神経生理学的にも興味ある化合物である。類似化合物として、ミルベマイシン・アルファシリーズがあり、共に5環性の16員環マクロライド構造を持っている。その共通部分であるヘキサヒドロベンゾフラン部 (南半球) は、非常に不安定であり、C-2位のエピ化、二重結合の共役化、C-5位とC-7位水酸基の脱離による芳香族化を受けやすい。しかし、その構造が生物活性に必須である。このような特異な構造と活性に対する興味から合成研究が世界的に行なわれている。

著者は、全合成研究の一環として南半球部の立体選択的合成とミルベマイシン  $\alpha 1$  (2) の新合成法の開発を検討した。

## 第二章 合成計画

アバーメクチンやミルベマイシン  $\alpha$  シリーズの全合成に際しては、ヘキサヒドロベンゾフラン部の不安定性を考慮に入れた合成計画が重要となるが、著者は、敢えて3, 4位に二重結合を持ったセコ酸 3 を経由する全合成に挑戦することにした。3 の合成には相当の困難が予想されるが、3 のカルボン酸の活性化は速やかに  $\beta$  ラクトンを生成し、その  $\beta$  ラクトンにおいてはもはや2位のエピ化や二重結合の転移は起きないと期待されるからである。

3 の合成は、不斉中心をあらかじめ構築した北半球 (4, 6) および南半球 (5) の連結によって行なう。その際、5 の2位が活性にならないように1位を保護しておき、両半球の連結後にカルボン酸へ誘導する計画である。南半球の骨格の組み立ては、ポリケタイド由来の構造に着目した。つまり、図2に示したように、2回のアルドール縮合によって立体選択的かつ直截に行なうものである。まず、テトラヒドロフラン骨格を持つシントン (B) とシントン (A) とを用いるルートを検討し、次に、シントン (C) とシントン (A) とを用いて最後にテトラヒドロフランを形成するルートを検討した。

## 第三章 ヘキサヒドロベンゾフラン部合成用シントンの調製

図2に示したように、1,3-プロパンジオールから出発して、Wittig型の反応によって、(Z)-アルデヒド (A) を選択的に合成した。テトラヒドロフラン (B) を天然型の酒石酸から、(C) をD-グルコースから合成した。

## 第四章 アルドール縮合によるヘキサヒドロベンゾフラン部の立体選択的合成

シントン (A) とシントン (B), (C) との間アルドール縮合の立体選択性について検討した。シントン (B) からはアルドール生成物は得られず, (B) は塩基に対して極めて不安定であることが分かった。そこで (C) を用いるルートを検討した。最初に, シントン (A) と (C) それぞれが有する立体特異性を調べる目的で, (A) とシクロヘキサノン, および (C) とベンズアルデヒドとのアルドール反応の立体選択性を検討した。その結果 (A) は極めて高い 2, 3-アンチ選択性を示し, (C) も期待通り, 3.3 : 1 程度のジアステレオ面選択性を示すことが分かった。実際に, シントン (C) を, 低温 (-78°C) で LDA と処理した後, アルデヒド (A) と短時間反応させると二種のアンチアルドールのみが得られ, その比は 8.3 : 1 であった。モデル実験を踏まえ, 主生成物が期待する 10 であると推定した (式 1)。なお, (A) がシクロヘキサノンや (C) との間で示した 5, 6 位の高いアンチ選択性は, 報告されているベンズアルデヒドとシクロヘキサノンのリチウムエノレートとのアルドール反応の低選択性 (~1 : 1) とは対照的である。そこで, ベンズアルデヒドのアルドール反応を詳細に検討した結果, 反応温度を低温 (-78°C) に抑え, 反応時間も短かく (3s) すると, 約 5 : 1 のアンチ選択性を示すことが分かった。また, 同様の条件下にシクロヘキサノンのリチウムエノレートはその他のアルデヒドとも高いアンチ選択性を示すことが判明した。従って, 従来信じられてきた選択性は, 速度論支配でないことが明らかになった。

次に 10 を 13 へ導き, 13 をスワーン酸化すると, 酸化と同時にアルドール環化が進行して, 立体選択的に 14 が生成した。14 を安定なアルコールに還元してから 16 へ誘導し, トシル化すると, テトラヒドロフラン環が形成され, 17 が得られた。17 の 5 位の TBPS 基を脱保護した 19 の X 線結晶解析によって, 誘導したすべての立体化学が期待通り天然型配置であることを確認した。17 をスワーン酸化して 18 とし, 18 をホスホネート試薬を用いて 20 とした (図 3)。このように, 巧妙に設計した立体選択的アルドール縮合により, 南半球に必要な骨格と立体化学を効率よく構築することに成功した。

## 第五章 南半球の合成

20 を北半球とカップリングさせて 21 を得ても, 21 のホモアリルアルコールの酸化によってセコ酸が合成できなければ全合成が成立しない。そこで, ミルベマイシン D から誘導した 21 の酸化を検討した。その結果, アルデヒドへの酸化が極めて困難であること, 従って, カップリング前に 1 位をアルコールに還元してはならないこと, つまり 14 の酸化度を下げずに保護しなければならないことが判明した (図 4)。一方, ヒドロキシアルデヒド 23 および 24 を 2,6-lutidine 存在化, それぞれ TIPSOTf と TrOTf で処理すると, オキセタンアセタール 25, 26 が生成することを発見した (図 5)。これらは通常のクロマトグラフィー条件で安定であり, 温和な酸性条

件下で $\beta$ -ヒドロキシアルデヒドに変換できることが分かったので、上記目的に最適の保護法となり得る。実際に、17を27へ導き、低温で過剰のスワーン酸化試薬と処理して不安定な28を合成し、直ちに2,6-lutidine と TrOTf で処理すると、オキセタンアセタール29が生成した。トリフルオール酢酸無水物を用いた DMSO 酸化で29をケトン30とした (図 6)。

このように、1 位のアルデヒドはオキセタンアセタールとして保護し得ることを発見し、これを利用してアルデヒドをマスクした南半球30を合成することに成功した。

## 第六章 北半球と南半球のカップリングおよびマクロラクトン化

北半球30と南半球31との連結は反応収率が悪く困難を伴った。結局、Wittig 反応によって、E,E-ジエンを合成した (39%, 図 7)。次に32の TBS 基を脱保護して33に導き、その脱保護と酸化を検討した。アルデヒド34が不安定なので、ギ酸による脱保護を t-ブタノール中で行ない、one pot で、そのまま NaClO<sub>2</sub> 酸化に付したところ、セコ酸35を収率よく得ることに成功した。

このように、著者は、これまで他の研究者が合成できなかったセコ酸 (35) の新しい合成法を確立することができた。現在、このセコ酸のラクトン化が期待通り進行するか否か検討中である。

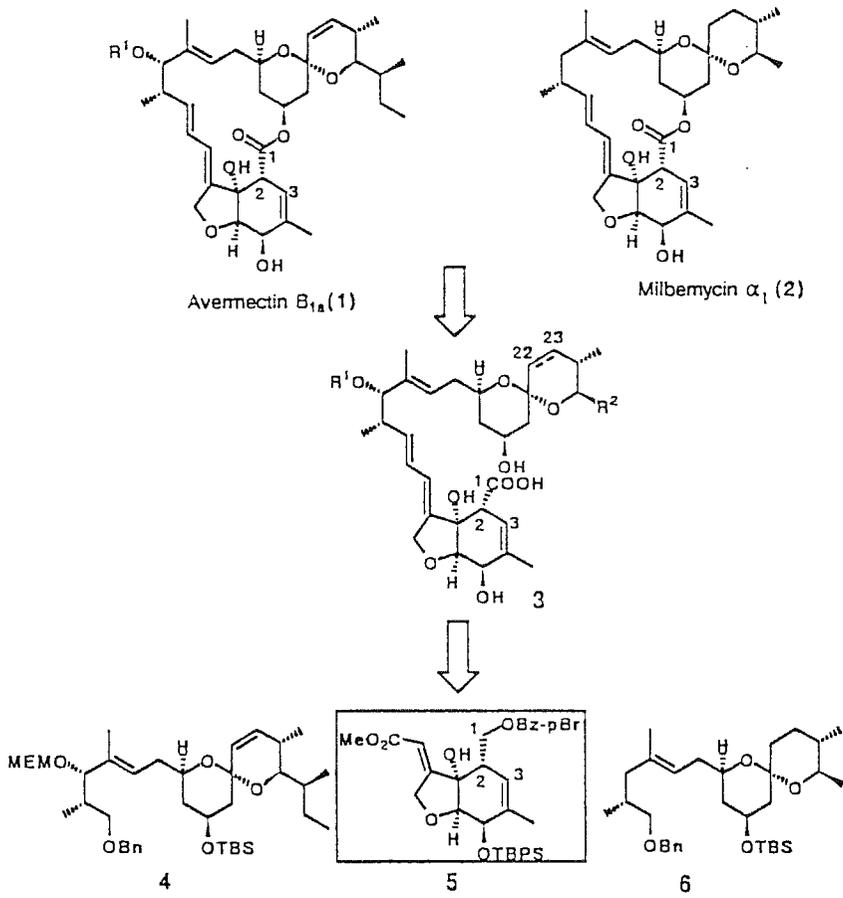


图 1

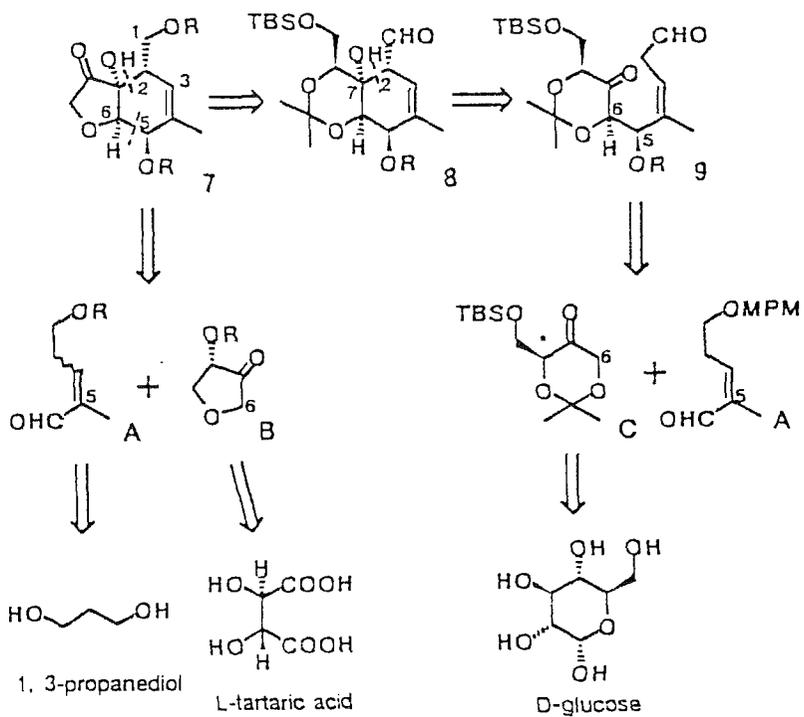
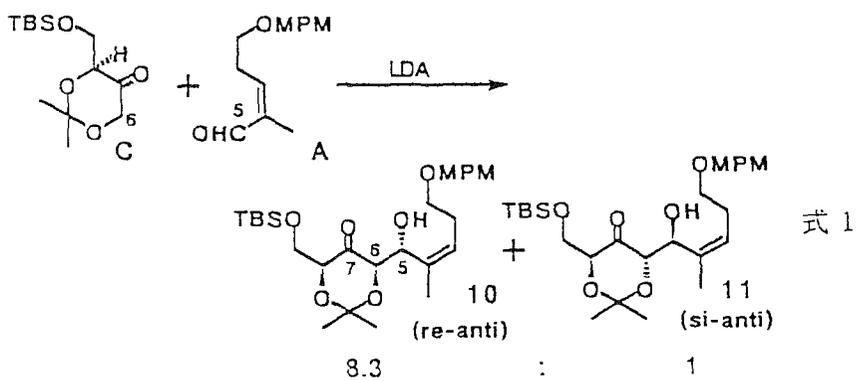
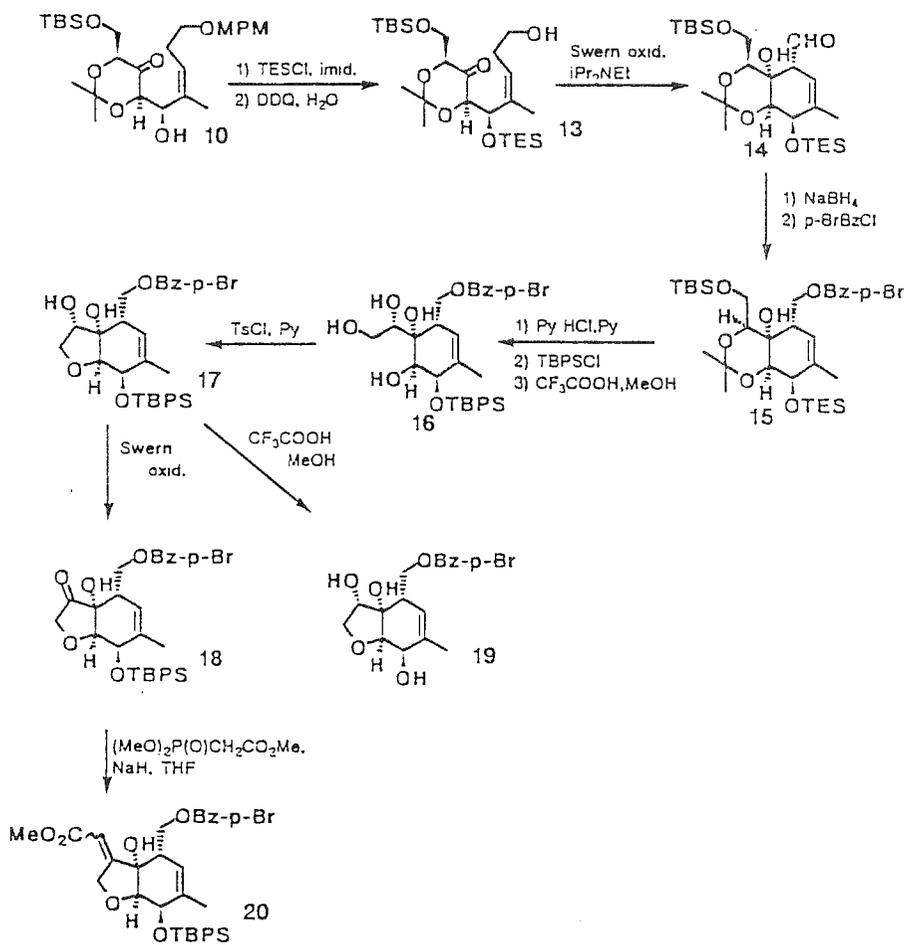


图 2



式 1



3

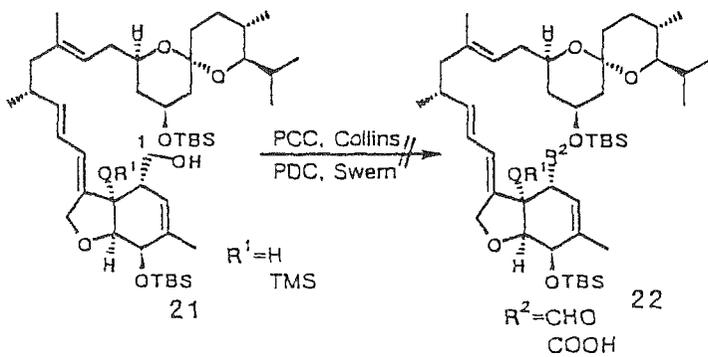


图 4

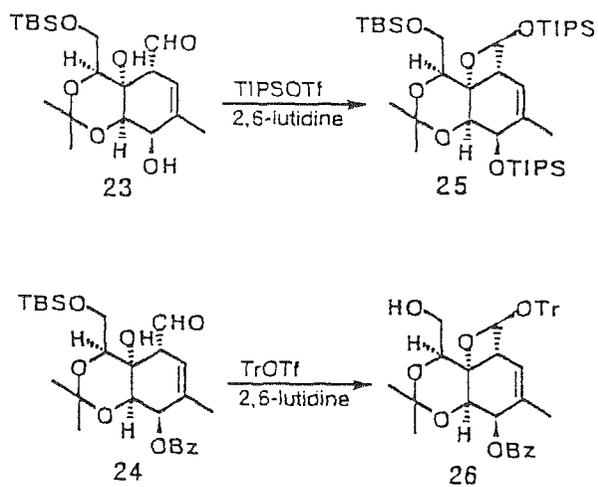


图 5

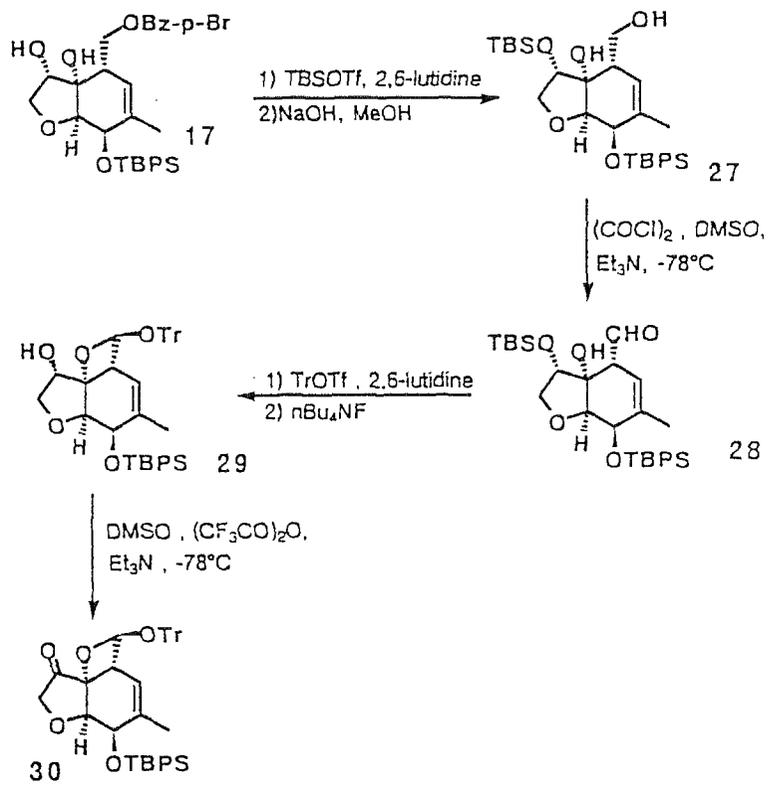


图 6

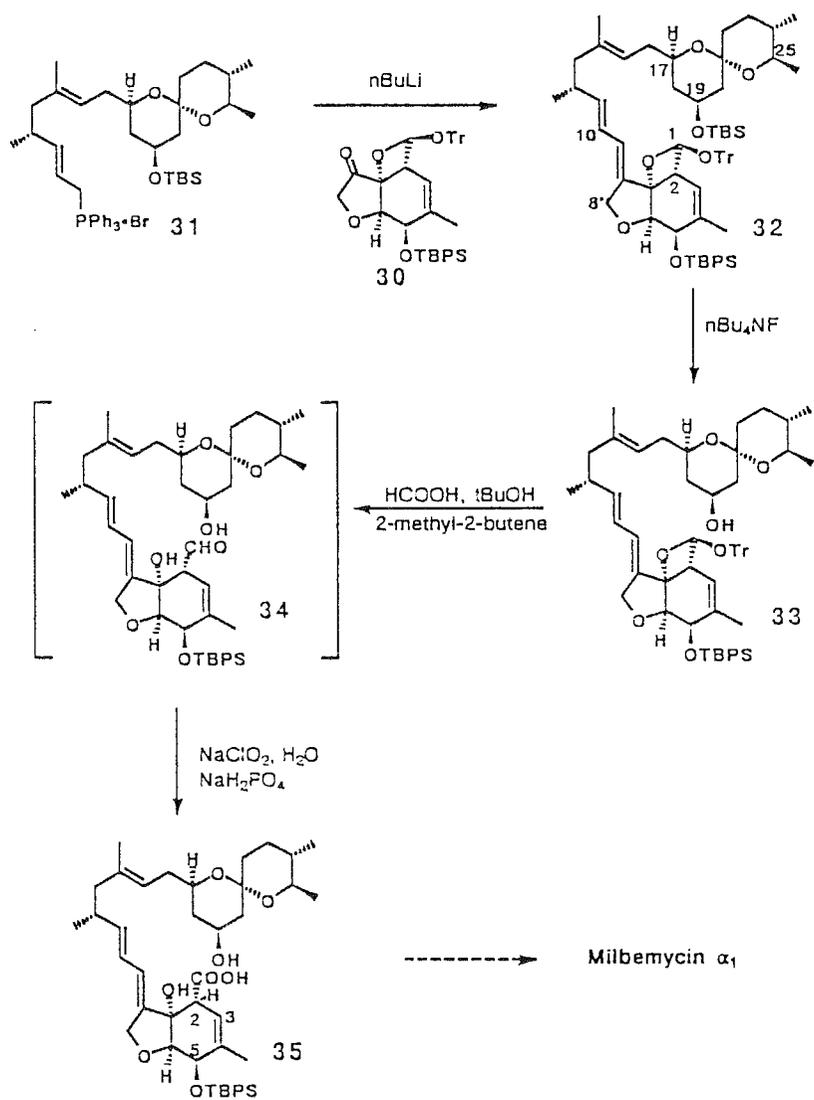


图 7

## 論文審査の結果の要旨

強力な抗寄生虫作用を有するミルベマイシンやアバーメクチン類の人工合成は、異性化し易い不安定な天然型構造をいかに制御して構築するか、という興味ある課題を提起している。本論文で著者は、この問題に正面から取り組み、それを解決する幾つかの重大な鍵反応を開発することに成功した。

まず第一章で、この天然物合成の意義とこれまで試みられて来た合成研究の概説と評価を行ない、第二章で著者独自の新しい合成計画を立案した。そして第三章で、簡便な合成用シントンの調製に成功した。第四章で、キラルなジオキサノンと重畳シントンとする不斉アルドール反応によってポリヒドロキシケトンの高度にエナンチオ選択的な合成を達成した。更に、巧みな分子設計により立体選択的分子内アルドール反応を行なわせて、アバーメクチンやミルベマイシンの重要な構成ユニットであるヘキサヒドロベンゾフランの立体選択的合成に成功した。その立体化学が、絶対配置も含めて全て期待通り天然型であることは、X線結晶構造解析により確認している。更に、最初の不斉アルドール反応の緻密な解析に基づいて、シクロヘキサノンのリチウムエノレートのアルドール反応は、Eエノレートであるにもかかわらず非立体選択的に進行するとされていたことは、完全な誤りであることを実験的に証明した。

第五章では、ホモアリルアルコールのアルデヒドへの酸化が予想外に困難を伴うことを見出し、ヘキサヒドロベンゾフラン骨格上のホモアリルアルコールがどのような場合にアルデヒドへ変換し得るか、モデル実験により構造因子を明らかにした。更に、 $\beta$ -ヒドロキシアルデヒドをオキシタンアセタールに変換する新手法と、逆反応を効率良く行なう方法を発見し、オキシタンアセタールが不安定な $\beta$ -ヒドロキシアルデヒドの保護法として極めて有用であることを明らかにした。これを利用して、第六章では、別途合成したスピロケタール部を第五章で合成したヘキサヒドロベンゾフラン部に連結し、これまで他の世界中の研究者が合成し得なかった、ミルベマイシン  $\alpha_1$  の真のセコ酸の見事な合成に成功した。この化合物は $\beta,\gamma$ -不飽和カルボン酸であるが、合成してみると予想外に安定に存在することが明らかになった。

著者は、本合成上の最後の重要課題、異性化を起こさせずにラクトン化することができるかを現在検討中であるが、これまでに得た成果は、アルドール反応における立体制御や不安定な官能基の新保護法の開発、新化合物の特異な化学的性質等の解明に大きく貢献している。これは自立して研究活動を行なうに必要な高度の研究能力と学識を有することを示している。

よって、野田毅提出の論文は、理学博士の学位論文として合格と認める。