

氏名・（本籍）	たかむらひろよし 高村浩由
学位の種類	博士（理学）
学位記番号	理博第2195号
学位授与年月日	平成17年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4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）化学専攻
学位論文題目	Synthetic Studies of Gambierol and Brevetoxin B (Gambierol 及び Brevetoxin B の合成研究)
論文審査委員	(主査) 教授 山本 嘉 則 教授 平 間 正 博, 上 田 実 助教授 門 田 功

論 文 目 次

- Chapter1. Introduction
- Chapter2. Concise Synthesis of Cyclic Ethers via the Palladium-Catalyzed Coupling of Ketene Acetal Triflates and Organozinc Reagents
- Chapter3. Convergent Total Synthesis of Gambierol
- Chapter4. Convergent Total Synthesis of Brevetoxin B
- Chapter5. Conclusion

論 文 内 容 要 旨

第一章 序論

海洋性植物プランクトンである渦鞭毛藻が生産するポリ環状エーテルは極めて強力な生理活性を有することから注目を集めている。ブレベトキシンB(1)は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* より単離、構造決定された最初のポリ環状エーテルである。この化合物は生体内ナトリウムチャンネルに結合し、強い神経毒性を示すなどの顕著な生理活性を有していることから注目を集めている。また、6, 7及び8員環エーテルがトランスに縮環した特異な構造を有していることから格好の合成ターゲットでもある。ガンビエロール(2)は渦鞭毛藻 *Gambierdiscus toxicus* から単離されたポリ環状エーテルである。この化合物もブレベトキシンB同様に神経毒性を有し、マウスに対する作用がシガトキシンに類似していることからその活性発現機構に興味を持たれているが、その詳細な機構は未だ不明である。これらの化合物は自然界から単離される量が微量であるため、活性発現機構の解明や免疫学的検出法の開発のためには化学合成による試料供給が必要である。そこで本研究では、ブレベトキシンB及びガンビエロールの合成研究を行い、その結果、これら二つの化合物の全合成を達成した。

第二章 ケテンアセタールトリフレートと有機亜鉛反応剤とのパラジウム触媒によるカップリング反応を用いた環状エーテルの短段階合成

ラクトンから誘導したケテンアセタールトリフレートに対するアルキル化反応はポリ環状エーテルの有効な合成手段の一つとなっている。本章では、ケテンアセタールトリフレートと有機亜鉛反応剤とのパラジウム触媒によるカップリング反応を用いた環状エーテルの短段階合成について報告する。

種々のラクトンから誘導したケテンアセタールトリフレート**3**をパラジウム触媒存在下、エステル基を有する有機亜鉛反応剤**4**と反応させたところ、良好な収率でカップリング生成物**5**が得られた(式1)。本反応で得られたカップリング体**6**は2段階の操作でガンビエロール(**2**)のDE環部**7**へと変換することができた(式2)。同様に、エノールエーテル**8**からGH環部**9**を3段階で合成した(式3)。

次に、ポリ環状エーテルの直線的な短段階合成を検討した。ケテンアセタールトリフレート**10**とzinc homoenolateとのカップリング反応を行いエノールエーテル**11**とし、続く2段階の操作によりラクトン**12**を得た(Scheme 1)。さらに、一連の操作を繰り返すことにより、6,6,6-三環性化合物**13**を直線的に合成することができた。次に、7,7,7-三環性化合物の合成を行った(Scheme 2)。ケテンアセタールトリフレート**14**をパラジウム触媒存在下zinc bis-homoenolateと反応させたところ、望みのアルキル化体**15**を得た。三段階の操作を行うことでラクトン**16**を合成した。さらに、一連の操作を繰り返すことで、7,7,7-三環性ラクトン**17**を短段階で合成することができた。

第三章 ガンビエロールの収束的な全合成

本章ではガンビエロールの収束的な全合成について報告する。まず、FGH環部の合成を行った(Scheme 3)。既知化合物**18**を環化前駆体**19**へと変換した。**19**を $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2$ で処理することで、望みの環化体**20**を単一生成物として得た。**20**をアルコール**21**へと変換し、FGH環部の合成をグラムスケールで完了した。次に基本骨格の構築を行った。ABC環部**22**との連結後、アリルスズ部位の導入等を行い環化前駆体**23**を得た。**23**に対しルイス酸として $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2$ を作用させることで分子内アリル化を行いジエン**24**を得た。**24**に対し第二世代Grubbs触媒を用い閉環反応を行い、閉環体**25**を得た。次に、H環の修飾を行った。即ち、**25**から誘導したケトン**26**に対し、2段階の操作を行うことで二重結合を導入し不飽和ケトン**27**を得た。さらに、**27**に対し立体選択的なメチル化を行うことでビニルアイオダイド**28**とした。**28**とビニルスズとのStilleカップリング反応によりトリエン側鎖部位を導入し、ガンビエロールの全合成を達成した。

全合成達成後、構造活性相関を明らかにするため、各種類縁体(**29-33**)の合成を行い、それらのマウスに対する毒性試験を行った(Figure 2)。その結果、顕著な活性を示す類縁体はなく、活性発現にはトランスに縮環した分子の形と側鎖の構造が重要であることを明らかにした。

第四章 ブレベトキシシンBの収束的な全合成

本章ではブレベトキシシンBの収束的な全合成について報告する。まず、側鎖部位を有するJK環部の合成を行った(Scheme 4)。カップリング前駆体**34**とアリルシラン試薬を反応させることで側鎖部位を立体選択的に導入し、カップリング体**35**とした。**35**をカルボン酸**36**へと変換し、JK環部の合成を完了した。

次にBC環部の合成を行った(Scheme 5)。第二章で報告した方法、即ちケテンアセタールトリフレート**37**と有機亜鉛反応剤とのカップリング反応を用いることにより、アルキル化体**38**を得た。**38**に対し、立体選択的なヒドロボレーション等を行い、クロロスルフィド**39**を合成した。

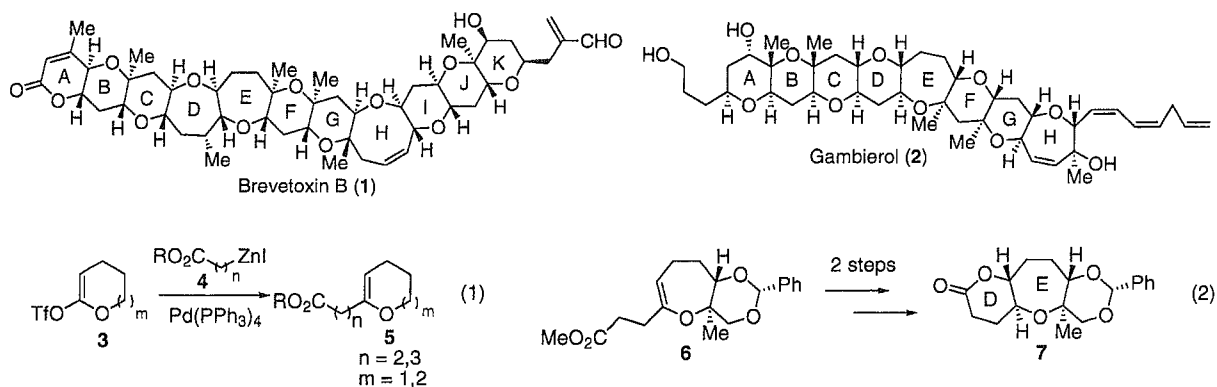
続いて、A-G環部の合成を行った(Scheme 6)。**39**とアルコール**40**との連結を行うことにより環化前駆体**41**を得た。分子内アリル化によりD環を、閉環メタセシスによりE環を構築し、ジエン**42**とした。その後、閉環メタセシスによりA環を構築し、カップリング前駆体であるA-G環部のアルコール**43**を合成した。

Scheme 7に最終段階を示す。カルボン酸**36**とアルコール**43**を連結することによりモノクロロアセトキシエーテル**44**を合成した。**44**に対しルイス酸として $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2$ を作用させることでI環を立体選択的に構築した後、閉環メタセシス反応を行うことで閉環体**45**とした。続いてA環上の酸化とアリルアルコール部位の酸化を行うことでブレベトキシシンBの全合成を達成した。

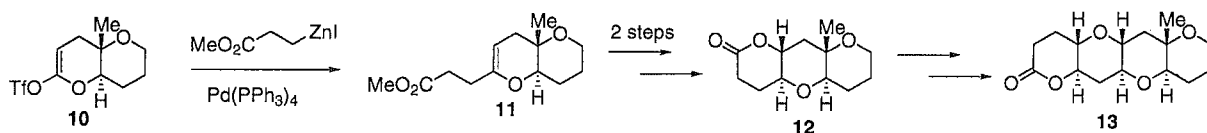
第五章 結論

- 1) ケテンアセタールトリフレートと有機亜鉛反応剤とのパラジウム触媒によるカップリング反応を用いた環状エーテルの短段階合成法を開発した。また本反応を用いることでガンビエロールのDE環部とGH環部を短段階で合成することに成功した(第二章)。
- 2) ガンビエロールのFGH環部の合成をグラムスケールで完了した(第三章)。
- 3) 分子内アリル化と閉環メタセシスを鍵反応に用いることでガンビエロールの収束的な全合成を達成した(第三章)。
- 4) 初めてとなる、ブレベトキシシンBのA-G環部の収束的な合成に成功した(第四章)。
- 5) ブレベトキシシンBの収束的な全合成を達成した(第四章)。

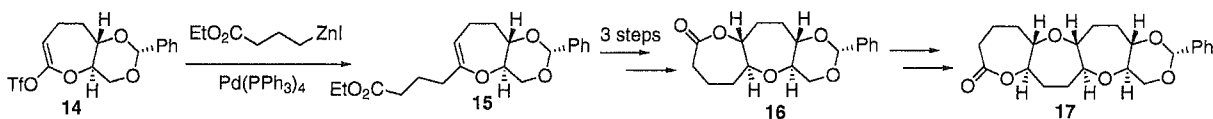
Figure 1. Structures of brevetoxin B (1) and gambierol (2).



Scheme 1



Scheme 2



Scheme 3

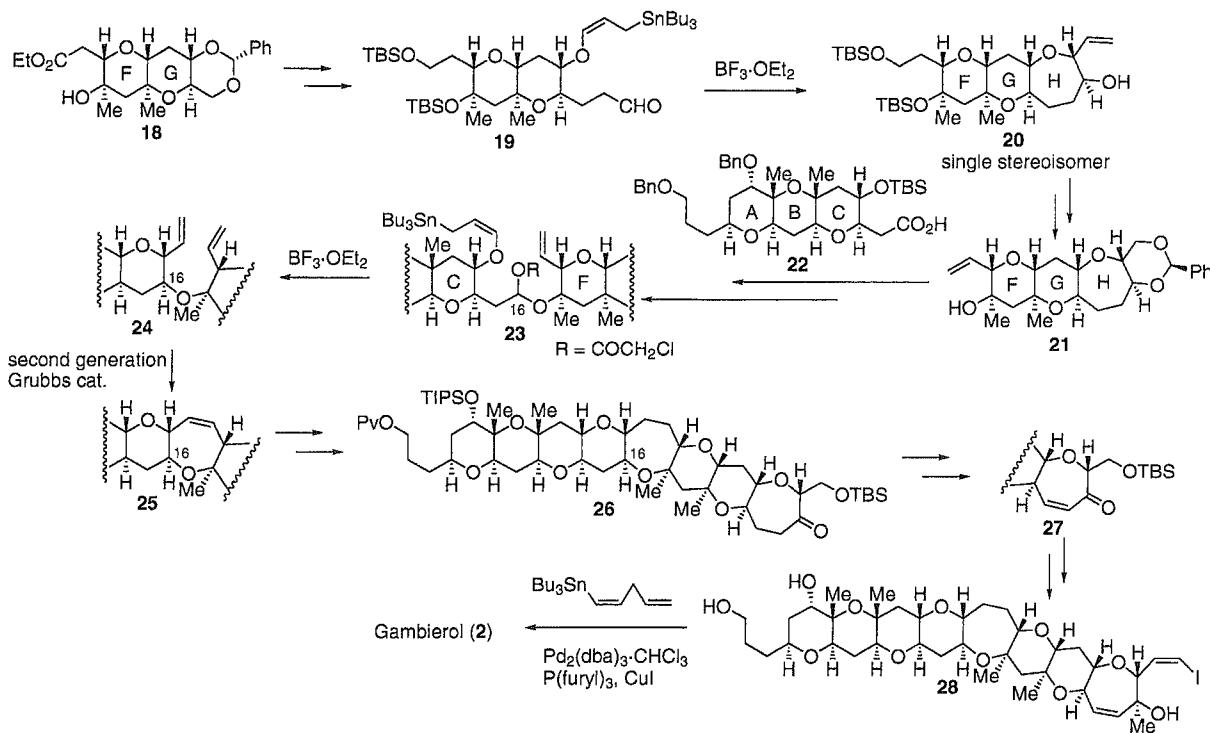
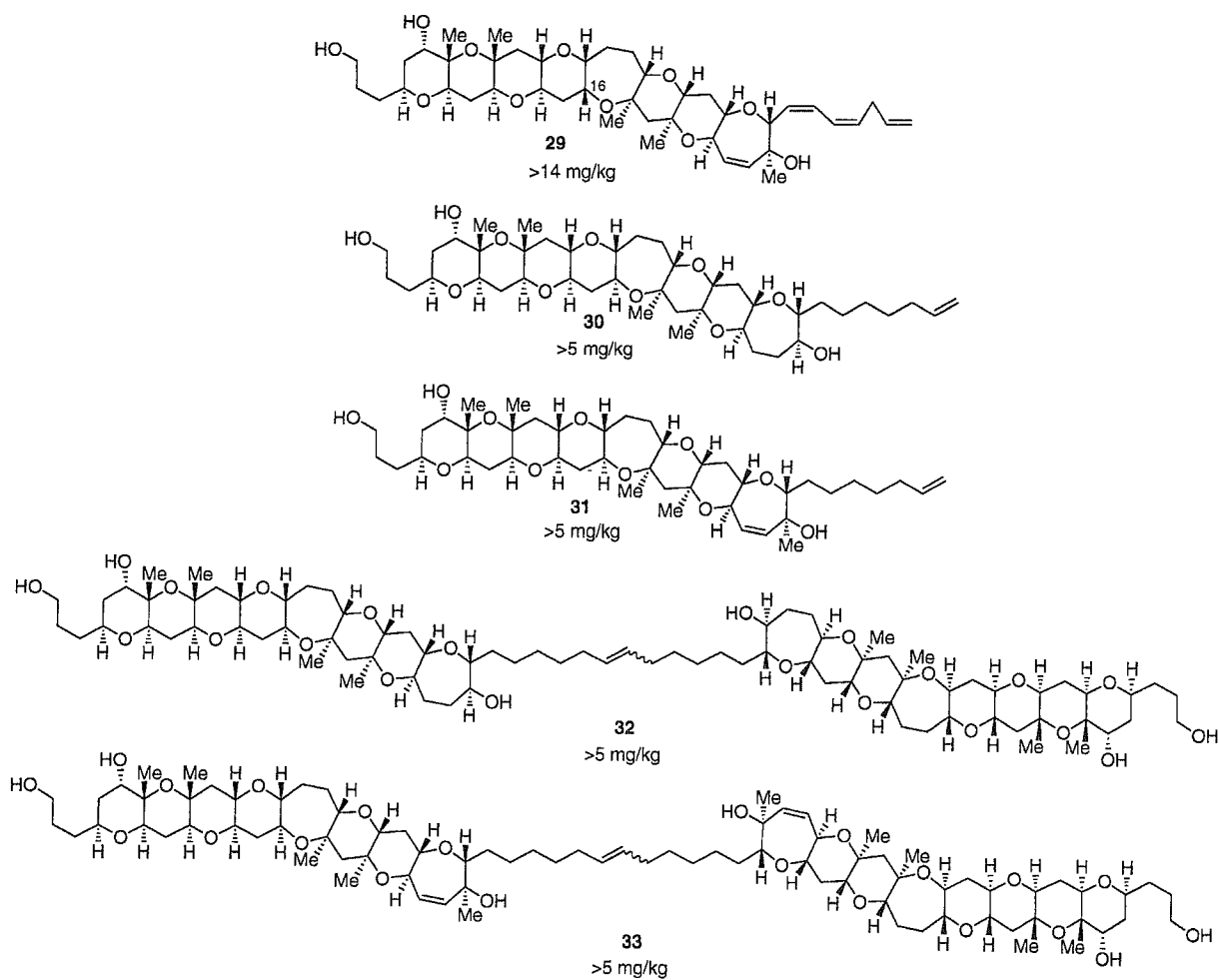
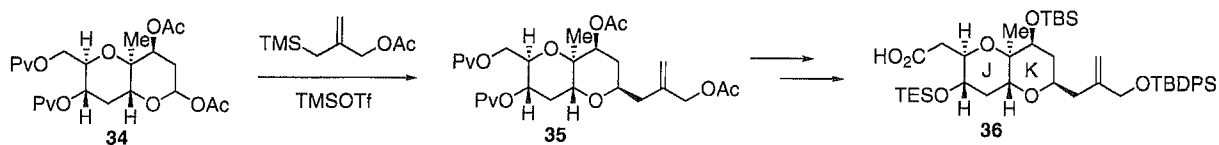


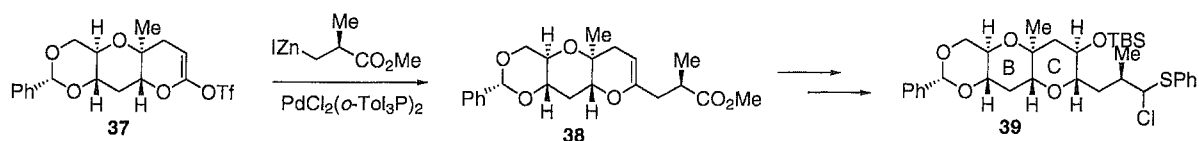
Figure 2. Minimal Lethal Dose (MLD) Values of the Analogues



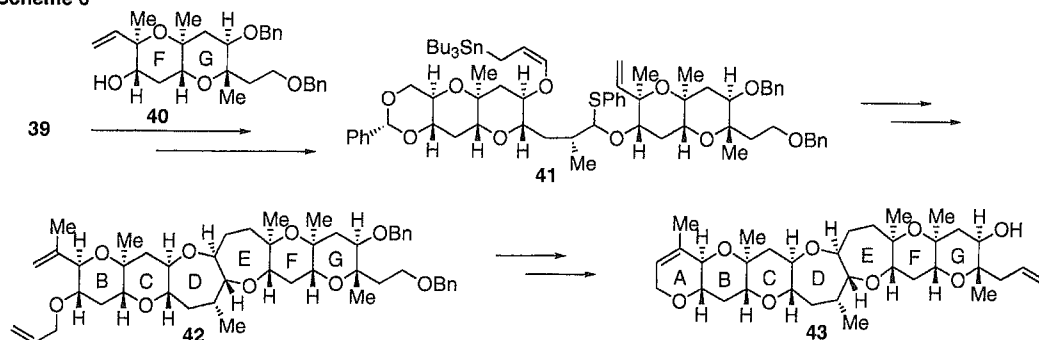
Scheme 4



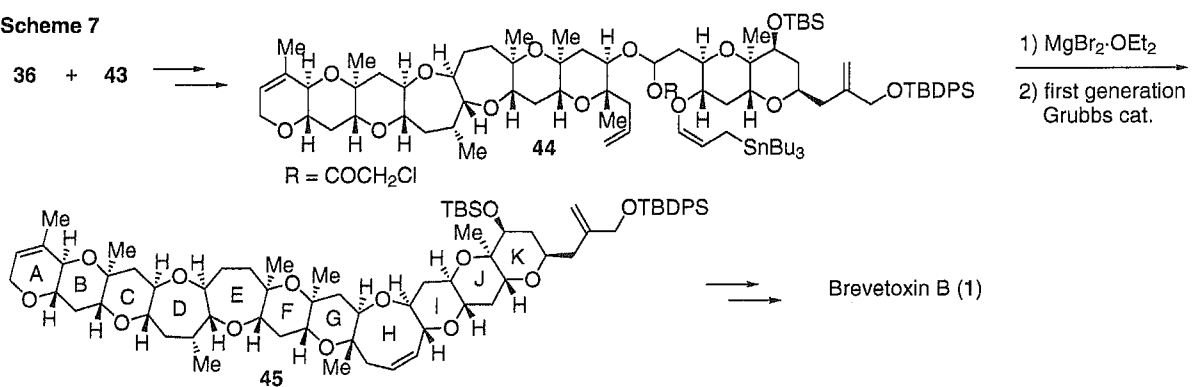
Scheme 5



Scheme 6



Scheme 7



論文審査の結果の要旨

海洋産ポリ環状エーテルは、赤潮による魚介類の大量死やシガテラと呼ばれる大規模な食中毒を引き起こし、それらは世界中で深刻な社会問題となっている。しかし、自然界のこれらの化合物は微量成分であるため、天然物による生物学的研究は困難である。そのため、その詳細な生理活性発現機構の解明や中毒の予防、及び治療法の確立のためには化学合成による試料供給が必要である。

ブレベトキシンBは強い神経毒性を有し、メキシコ湾における赤潮の原因毒である。また、ガンビエロールは渦鞭毛藻の一種である *Gambierdiscus toxicus* から単離されたポリ環状エーテルであり、他のポリ環状エーテルと同様に強い神経毒性を有する。本博士論文では、これら二つの化合物の合成研究を行った。

第二章では、ケテンアセタールトリフレートと有機亜鉛反応剤とのパラジウム触媒によるカップリング反応を用いた環状エーテルの短段階合成法の開発に成功している。また、本反応を用いることで、ガンビエロールのDE環部とGH環部を短段階で合成することに成功している。

第三章では、ガンビエロールの合成研究を行っている。ABC環部とFGH環部とを連結後、鍵反応である分子内アリル化を行い、目的化合物を収率よく得ることに成功している。さらに、効率的に側鎖部位を導入し、ガンビエロールの全合成を達成している。全合成達成後は、各種類縁体の合成と、それらの毒性試験を行っている。その結果、活性発現には、トランスに縮環した分子の形と側鎖の構造が重要であることを明らかにしている。

第四章では、ブレベトキシンBの合成研究を行っている。まずは、第三章でも用いた分子内アリル化を鍵反応に用いることでA-G環部を収束的に合成している。その後、JK環部とのカップリングを行い、ブレベトキシンBの基本骨格を収束的、かつ効率的に構築している。さらに、官能基変換を行うことで、全合成を達成している。

以上、本博士論文では、ポリ環状エーテルの新規合成法が述べられており、またガンビエロールとブレベトキシンBの全合成が述べられている。このことから、本研究は合成化学、生物化学の分野に貢献するものであり、著者が自立して研究活動を行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。したがって、高村浩由提出の博士論文は、博士（理学）の学位論文として合格と認める。