

	さいとう ともゆき
氏名（本籍地）	齋藤 智之
学位の種類	博士（生命科学）
学位記番号	生博第187号
学位授与年月日	平成23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	東北大学大学院生命科学研究科 （博士課程）分子生命科学専攻
論文題目	Synthetic Studies toward the Total Synthesis of Goniodomin A: Stereoselective Synthesis of the C12- C36 Fragment（ゴニオドミンAの全合成研究：C12-C36フ ラグメントの立体選択的合成）
博士論文審査委員	（主査）教授 佐々木 誠 教授 有本 博一 教授 村本 光二

【第1章：序論】

ゴニオドミンA (Figure 1) は、村上らによって渦鞭毛藻 *Alexandrium hiranoi* から抗カビ活性を有する成分として単離・平面構造が決定された海産ポリエーテルマクロリドである。その後、アクチン重合に関する作用や、血管新生阻害作用を有することが明らかとなっている。本天然物の立体化学解明を目的とした合成研究が藤原らによっても行われていたが、その完全立体構造は武田らの努力により、天然標品の詳細なNMR解析、分解・誘導化実験、加えてモデル化合物との比較を行い、当研究室において解明された。

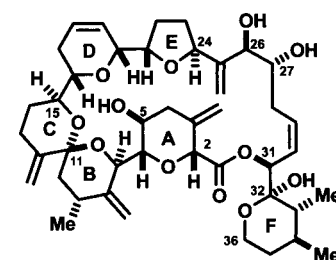
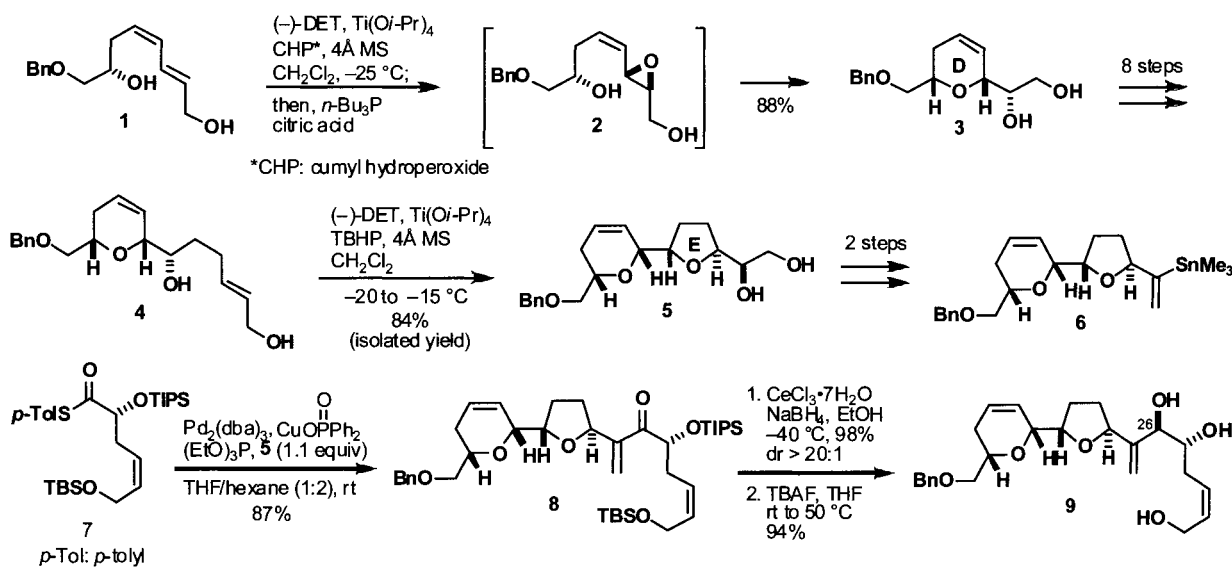


Figure 1. Structure of goniodomin A

【第2章：ゴニオドミンAのC15—C31モデル8およびC15—C36主骨格の立体選択的合成】

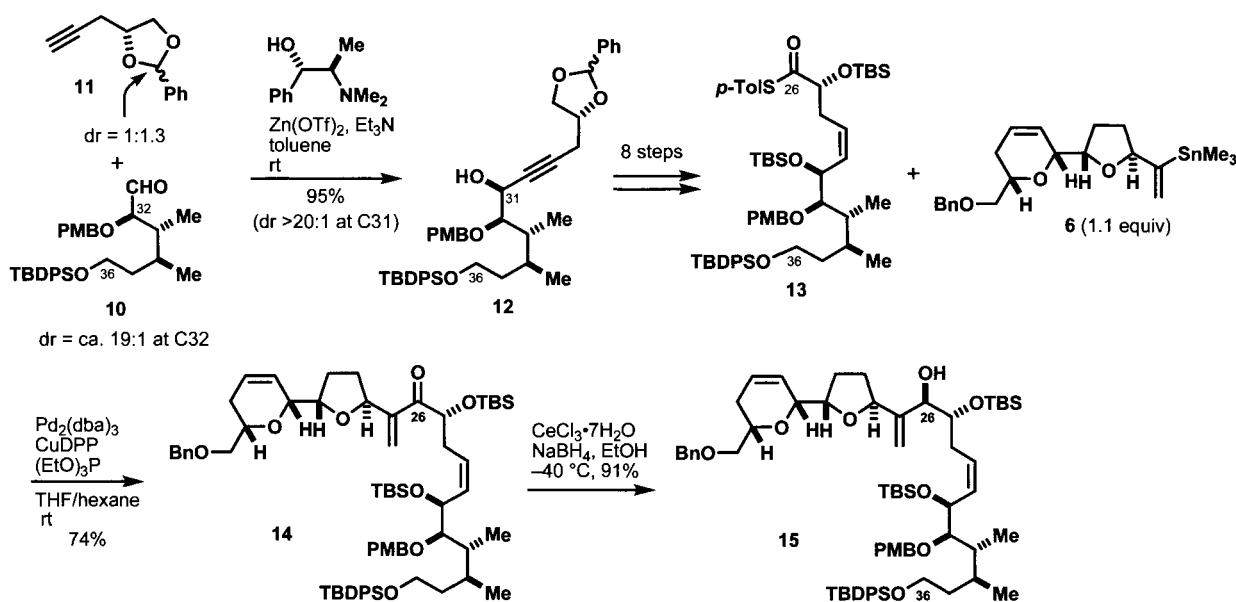
まず、モデル実験としてC15—C31モデル8の合成を目指して研究を行った。ベンジル(S)-グリシジルエーテルから9段階で調製したジオール1に対して化学量論量の試薬を用いる Sharpless不斉エポキシ化 (AE) 反応を行うと、中間体として想定されるエポキシジオール2のタンデム型6-exo環化反応も同時に進行し、ジヒドロピラン3が収率88%で得られた (Scheme 1)。さらに4より8段階で調製したジオール3において、同様にタンデムSharpless AE/5-exo環化を行うと所望のテトラヒドロフランの構築により、D/E環ジオール5へと誘導した。続いて、ジオール4からさらに5段階でC15—C25ビニルスズ6を合成した。次に別途調製したC26—C31チオエステル7と6 (1.1当量) とのStille型cross-coupling反応の検討を行った。結果として、脱気処理したTHF/hexane (1:1)の混合溶媒中、Pd₂(dba)₃触媒存在下、ジフェニルホスフィン酸銅(I) (CuDPP)



Scheme 1. Synthesis of C15—C31 model compound 9.

リガンドとして $(\text{EtO})_3\text{P}$ ($\text{Pd}/(\text{EtO})_3\text{P}$ 比 = 1/2) を用いると良好な収率で望むエノン**8**を与えた。エノン**8**をLuche還元すると、高立体選択的($\text{dr} > 20:1$)に1,2-還元が進行し、最後にシリル基の脱保護を行うことでC15—C31モデル**9**の合成を達成した。

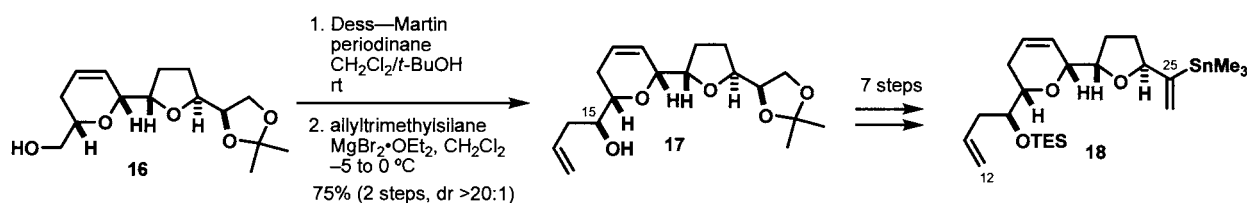
続いて、鍵反応となるチオエステルを基質としたStille型カップリング反応の汎用性を確認することを目的にC15—C36部分の骨格となる**15**の合成に着手した。既知のアルデヒド**10**と別途調製したアルキン**11**のCarreira不斉アルキニル化によってC31の不斉中心を構築し、高立体選択的高収率でプロパルギルアルコール**12**を得た(Scheme 2)。続いて**12**から8段階の官能基変換によってチオエステル**13**を合成した。**13**と**6** (1.1当量) 両フラグメントの連結は、上記最適化条件 [$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, CuDPP , $(\text{EtO})_3\text{P}$, degassed THF/hexane]によって達成され、良好な収率(74%)でエノン**14**が得られた。最後にLuche還元を行うとゴニオドミンAのC15—C36骨格**15**が高収率、単一の立体異性体として得られた。



Scheme 2. Synthesis of C15—C36 framework **15**

【第3章：ゴニオドミンA全合成への進展】

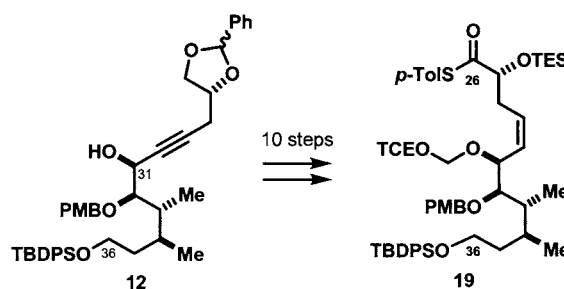
第2章において、チオエステルを用いるStille型カップリングが良好な結果を示したことから、ゴニオドミンAの全合成を見据えてC12—C25ビニルスズ**18**とC26—C36チオエステルとのStille型カップリングを利用するC12—C36フラグメントの合成を計画した。まず手始めにC12—C25ビニルスズの合成を行った。ジオール**5**から2段階で得られるアルコール**16**をDess—Martin酸化、続いて得られたアルデヒドを $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ 存在下で櫻井アリル化すると、キレーション制御の立体選択性で反応が進行し、ホモアリルアルコール**17**が2段階75%の収率で得られた(Scheme 3)。得られた**17**から7段階でC12—C25ビニルスズ**18**へと誘導した。



Scheme 3. Synthesis of vinylstannane **18**.

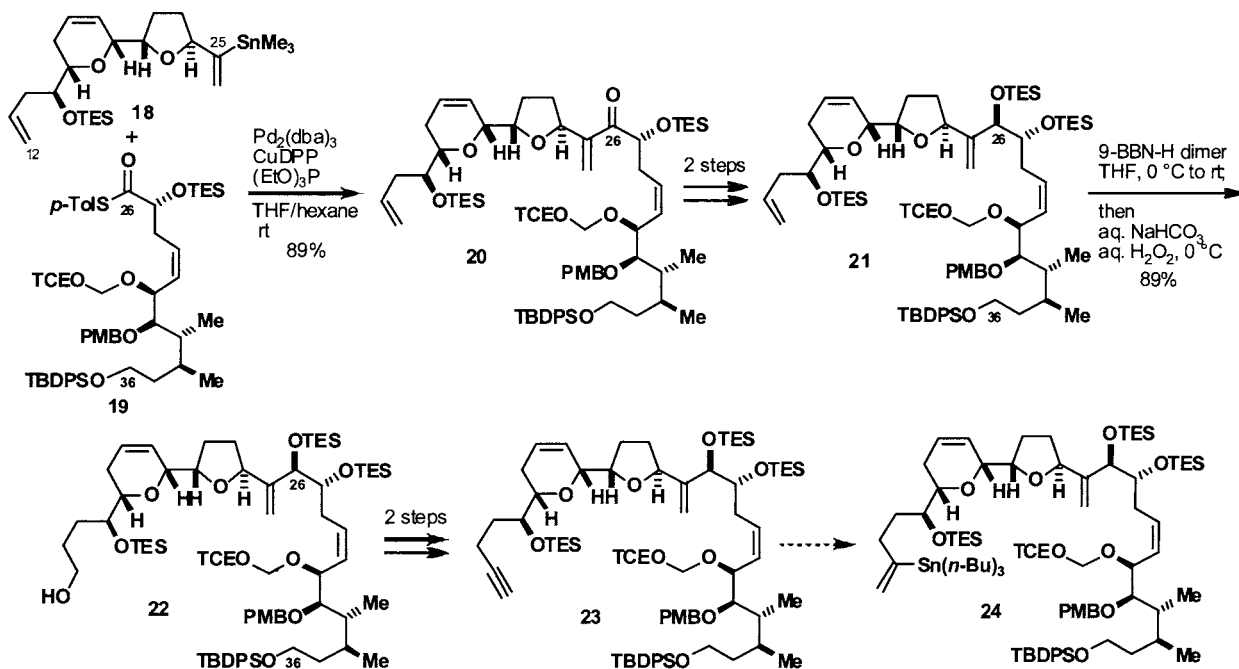
一方、C26—C36チオエステル**19**は、トリクロロエトキシメチル基によるC31ヒドロキシ基の保護を経て、**12**から10段階で得た。

得られた**19**と**18** (1.1当量) との連結を最適化条件下 [Pd₂(dba)₃, CuDPP, (EtO)₃P, degassed THF/hexane]行くと、望むエノン**20**を89%の収率で



Scheme 4. Synthesis of thioester **19**.

得ることができた。エノン**20**のLuche還元によりC26位の立体化学を構築した後、TES化を行いトリスTESエーテル**21**とし、続いて9-BBN-H dimerによりヒドロホウ素化すると、望みのC12—C13オレフィンのみが化学選択的に反応してアルコール**22**を89%と高収率で得ることができた。現在、アルコール**22**より2段階で得たアルキン**23**のヒドロスズ化によるC12—C36ビニルスズ**24**の合成を検討している。



Scheme 4. Convergent assembly of the C12—C36 fragment and synthetic effort to complete synthesis of vinylstannane **24**.

[Publication List] (1) Saito, T.; Fuwa, H.; Sasaki, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5274—5277.; (2) Saito, T.; Fuwa, H.; Sasaki, M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 429—445.

論文審査結果の要旨

ゴニオドミン A は、海洋渦鞭毛藻 *Alexandrium hiranoi* から強力な抗カビ物質として単離されたポリエーテルマクロリド天然物であり、細胞骨格タンパク質アクチンの重合調節活性や血管新生阻害活性などの重要な生物活性を示すことが知られている。また、スピロアセタールと三つの環状エーテルを含む 32 員環マクロリド骨格に 6 員環ヘミアセタールを併せもつ複雑な構造は、現代有機合成化学における極めて挑戦的な標的化合物である。本論文では、ゴニオドミン A の収束的な合成経路の確立を目的として、ビニルスズとチオエステルの Stille 型クロスカップリング反応を鍵工程とする C12–C36 フラグメントの収束的かつ立体選択的合成について述べられている。

まず、Sharpless 不斉エポキシ化反応と続くエポキシアルコールの *exo* 型環化反応を連続的に行うことにより D/E 環部分を立体選択的に構築することに成功している。次に、この部分構造を用いたフラグメント連結法について詳細な検討を重ねた結果、ビニルスズとチオエステルの Stille 型クロスカップリング反応を用いる効率的なフラグメント連結法を見出した。また、Carreira 不斉アルキニル化反応による C31 位不斉炭素の立体選択的構築を鍵工程とする経路により C26–C36 部分を合成し、これと D/E 環部分を含む C12–C25 部分を上記クロスカップリング反応により連結し、引き続きエノンの立体選択的還元を行うことにより C12–C36 フラグメントの立体選択的な合成を達成した。本研究結果は、ビニルスズとチオエステルの Stille 型クロスカップリング反応を天然物全合成における複雑なフラグメント同士の連結に効率的に適用し、その有用性を実証した初めての例である。

以上、本研究は、複雑な構造と重要な生物活性を有するポリエーテルマクロリド天然物ゴニオドミン A の C12–C36 フラグメントを収束的かつ立体選択的に構築する独自性の高い合成経路を確立し、その全合成への道を切り開いた。これらの研究結果は、有機合成化学、天然物化学を基盤とする生命科学の分野に画期的な貢献をするものであり、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、齋藤智之提出の論文は、博士（生命科学）の学位論文として合格と認める。