

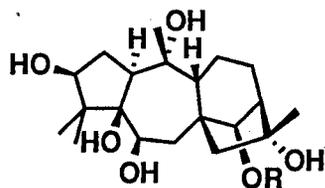
学位論文題名

Total Synthesis of (-) - Grayanotoxin

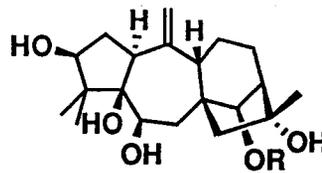
(グラヤノトキシンの全合成)

学位論文内容の要旨

グラヤノトキシン類 1-4 は四環性ジテルペンでツツジ科植物に広く含まれる生物毒である。これらは、ナトリウムイオンに対する膜透過性を特異的に昂進させるという特異な生理作用から注目されている。またグラヤノトキシン類は高度に酸素官能基化されたA-ノル-B-ホモ-カウラン骨格を持ち9ないし10個の不斉炭素を持つ複雑な化合物である。申請者は新しく見いだした高立体選択的なラジカル反応を鍵段階として、(-)-グラヤノトキシンの全合成を行った。



R = Ac Grayanotoxin I (1)
R = H Grayanotoxin III (3)

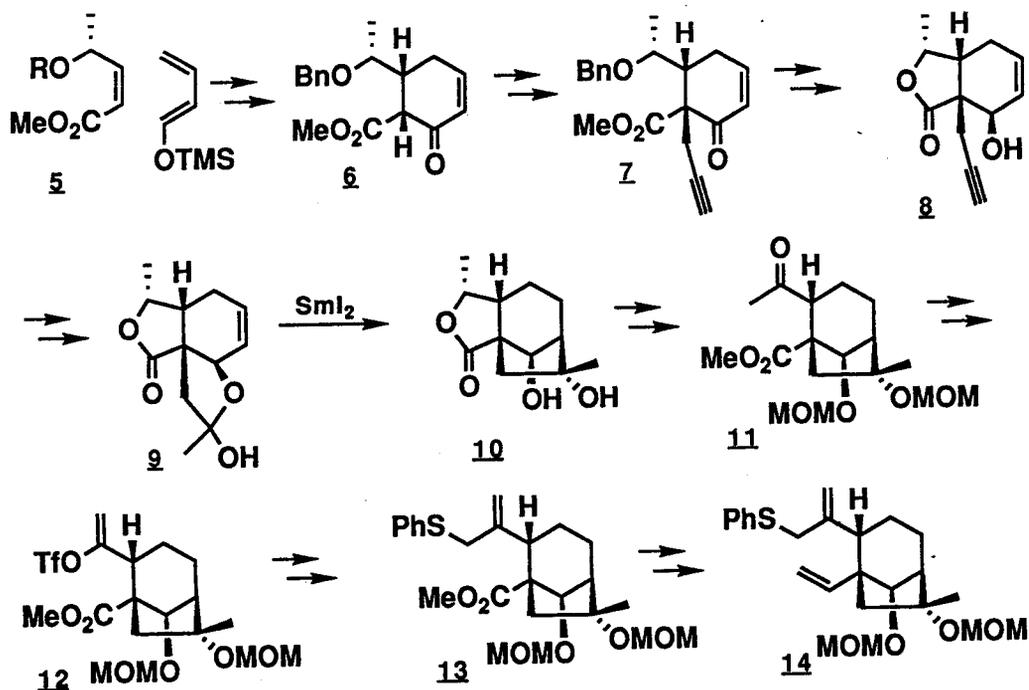


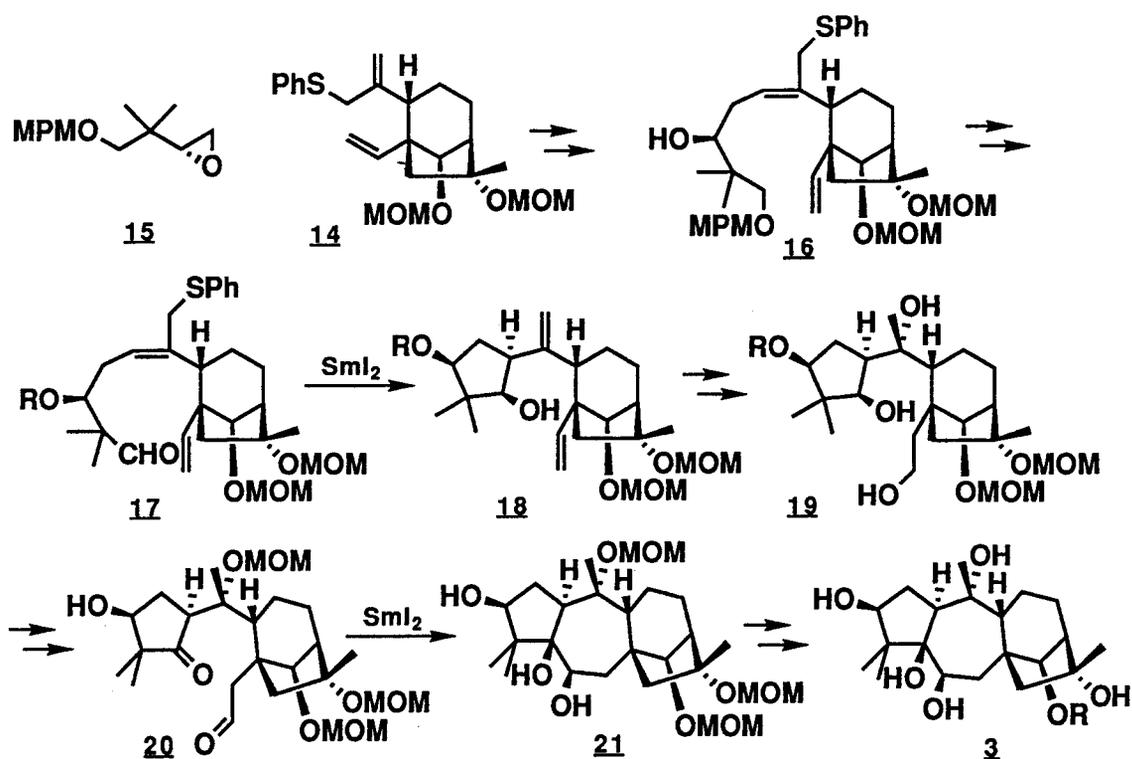
R = Ac Grayanotoxin IV (4)
R = H Grayanotoxin II (2)

1、C/D環部の合成。L-乳酸エチルより種々のジエノフィルを合成し、C環部構築のためのDiels-Alder反応を検討した。その結果 α, β -不飽和エステル5に対するDiels-Alder反応は完全に面選択的に進行し、結果的に β -ケトエステル6を与えることを明らかにした。6を高立体選択的にアルキル化して7が得られた。7をケト-ラクトンとした後、塩化セリウム存在下ヒドリド還元を行うと、反応は位置及び立体選択的に進行し8が得られた。8に塩化金を用いてアセチレンの水和を行いアセタール9を合成した。9にSmI₂を作用させるとケチルラジカル環化反応が進行し、高立体選択的にD環部が閉環し10が得られた。この環化反応は、ケトンに発生したラジカルアニオンのカウンターイオンであるサマリウムカチオンが、水酸基に配位して反応が進行し、望ましい立体化学のもののみを与えたものと考えられる。

2、A環部の構築。モデル実験の結果、アルデヒドとアリルスルフィドにSmI₂を用いるケチルラジカル環化反応が、収率選択性ともに良好な結果を与えることがわかった。そこで1.0を保護した後変換を行ってケトン1.1とし、これをビニルトリフラート1.2としたのち、高次銅錯体によるアルキル化を行いアリルスルフィド1.3とした。1.3のエステル部分をWittig反応により増炭し1.4とした。1.4と、別途合成した光学活性なエポキシド1.5とのカップリング反応は定量的に進行した。次にアリルスルフィドの1,3転位を行いtransの3置換アリルスルフィド1.6を得た。1.6は1.7に変換した後、ヨウ化サマリウムを用いて環化反応を行ったところ、モデル実験と同様に、環化が完全に立体選択的に進行し、目的のアルコール1.8のみを与えた。1.8の2重結合を区別して選択的ヒドロホウ素化、立体選択的エポキシ化反応を行った後、エポキシドを開環して1.9とした後、さらにケト-アルデヒド2.0とした。

3、B環部の形成。カルボニルカップリング反応を検討したが、この場合もヨウ化サマリウムがよい結果を与えた。2.0をSmI₂で処理すると、ビナコールカップリング反応が完全に立体選択的に進行し、目的の2.1のみが得られた。この反応も、A環上の水酸基がサマリウムカチオンに配位して、反応を制御していると考えている。最後に、2.1のMOM基を脱保護して、グラヤノトキシシンIII(3)の全合成に成功した。





以上のように全合成においては10個の不斉中心をすべて高立体選択的に構築した。又 SmI_2 を用いる高立体選択的ラジカル環化反応を新たに開発し、これを巧妙に駆使して鍵反応であるA,B,D環構築を行った点を著しい特徴としている。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 白 濱 晴 久

副 査 教 授 西 田 進 也

副 査 教 授 村 井 章 夫

学 位 論 文 題 名

Total Synthesis of (-)-Grayanotoxin

(グラヤノトキシンの全合成)

グラヤノトキシン類は四環性ジテルペンでツツジ科植物に広く含まれる生物毒であり、ナトリウムイオンに対する膜透過性を特異的に昂進させる作用を持つ。また構造的には高度に酸素官能基化されたA-ノル-B-ホモ-カウラン骨格を持ち、9ないし10個の不斉炭素を持つ複雑な化合物である。本論文は新しく見いだした高立体選択的ラジカル反応を鍵段階とした(-)-グラヤノトキシンⅢ (1)の全合成を述べたものである。

C環部の合成はL-乳酸エチルより誘導したジエノフィル2とシリルオキシジエンの面選択的 Diels-Alder反応によった。得られたC環部3を立体選択的な一連の反応で4としたのち、SmI₂を作用させるとケチルラジカル環化反応が進行し、高立体選択的にD環部が閉環して5が得られた。この環化反応では、ケトンに発生したラジカルアニオンのカウンターイオンであるサマリウムカチオンが、水酸基に配位して反応が進行し、望ましい立体化学のもののみを与えたと考えられる。

A環構築に当たってはモデル実験を行い、アルデヒドにSmI₂を作用させて生じたケチルラジカルに分子内のアリルスルフィドが結合する環化反応が、収率、選択性ともに良好な結果を与えることを知った。そこで5を6にかえたのち別途合成した光学活性なエポキシド7とのカップリングを行い、次にアリルスルフィドの1,3転位を行って transの三置換アリルスルフィド8を得た。SmI₂による環化反応を行ったところ、

モデル実験と同様に環化が完全に立体選択的に進行し、目的のアルコール 9 のみを得た。 9 の二重結合を区別した選択的ヒドロホウ素化、立体選択的エポキシ化につぐ還元とアルコールの酸化によってケトアルデヒド 10 を得た。

B環部の形成に当たっても SmI_2 がよい結果を与えた。 10 を SmI_2 で処理すると、ビナールカップリング反応が完全に立体選択的に進行し、目的の 11 のみを生じた。この反応も、A環上の水酸基がサマリウムカチオンに配位して、反応を制御していると考えられる。最後に MOM基を脱保護してグラヤノトキシニン III (1) の全合成に成功している。

以上のように10個の不斉中心はすべて高立体選択的に構築されている。また SmI_2 を用いる高立体選択的ラジカル環化反応を新たに開発し、これを巧みに駆使して鍵反応であるA, B, D環構築を行った点など極めて質の高い全合成であり、高く評価される。

よって審査員一同は申請者が博士（理学）の学位を受けるに十分な資格を持つものと認めた。

