

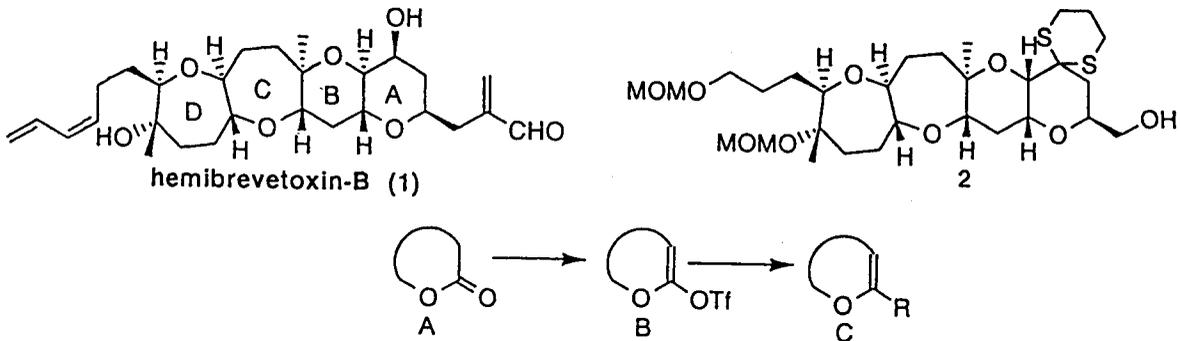
## 学位論文題名

## Synthetic Studies on Hemibrevetoxin-B

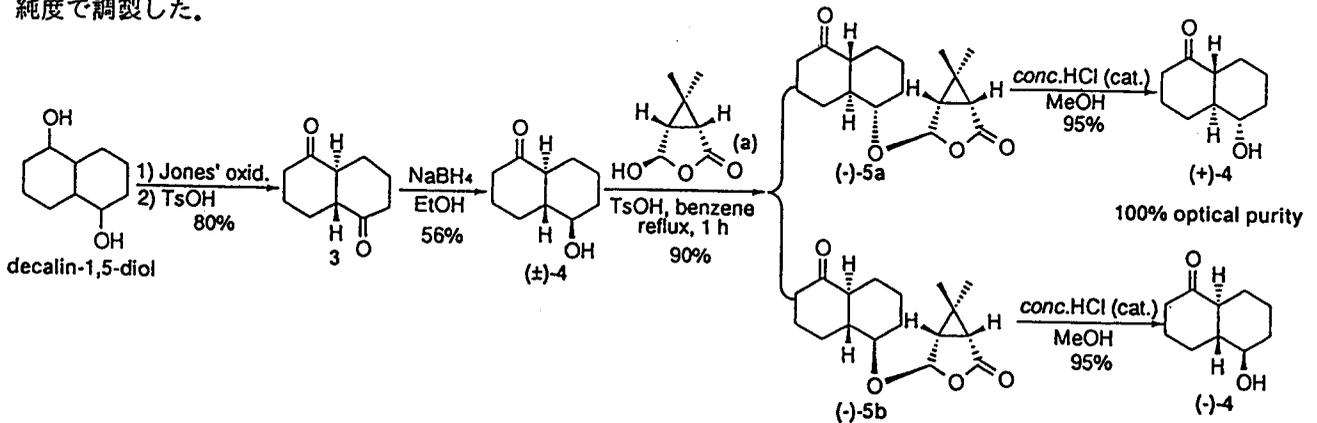
## (ヘミブレベトキシシン-Bの合成研究)

## 学位論文内容の要旨

ヘミブレベトキシシン-Bはメキシコ湾で多発する赤潮の原因種渦鞭毛藻から、1989年清水等が単離した化合物で、マウス悪性腫瘍細胞の形態変化および細胞毒性活性など多くの生理活性を持つことが知られている。構造的には4個の環状エーテル部分を含み、すべてのエーテル環の縮合部がトランス配置を取っている。我々は、この化合物の特異な構造と作用に興味をもち、その全合成を目指して研究を行った。合成計画における鍵反応は当研究室で開発されたラクトン(A)のエノールトリプレート(B)を経た環状エーテル(C)の変換反応である。

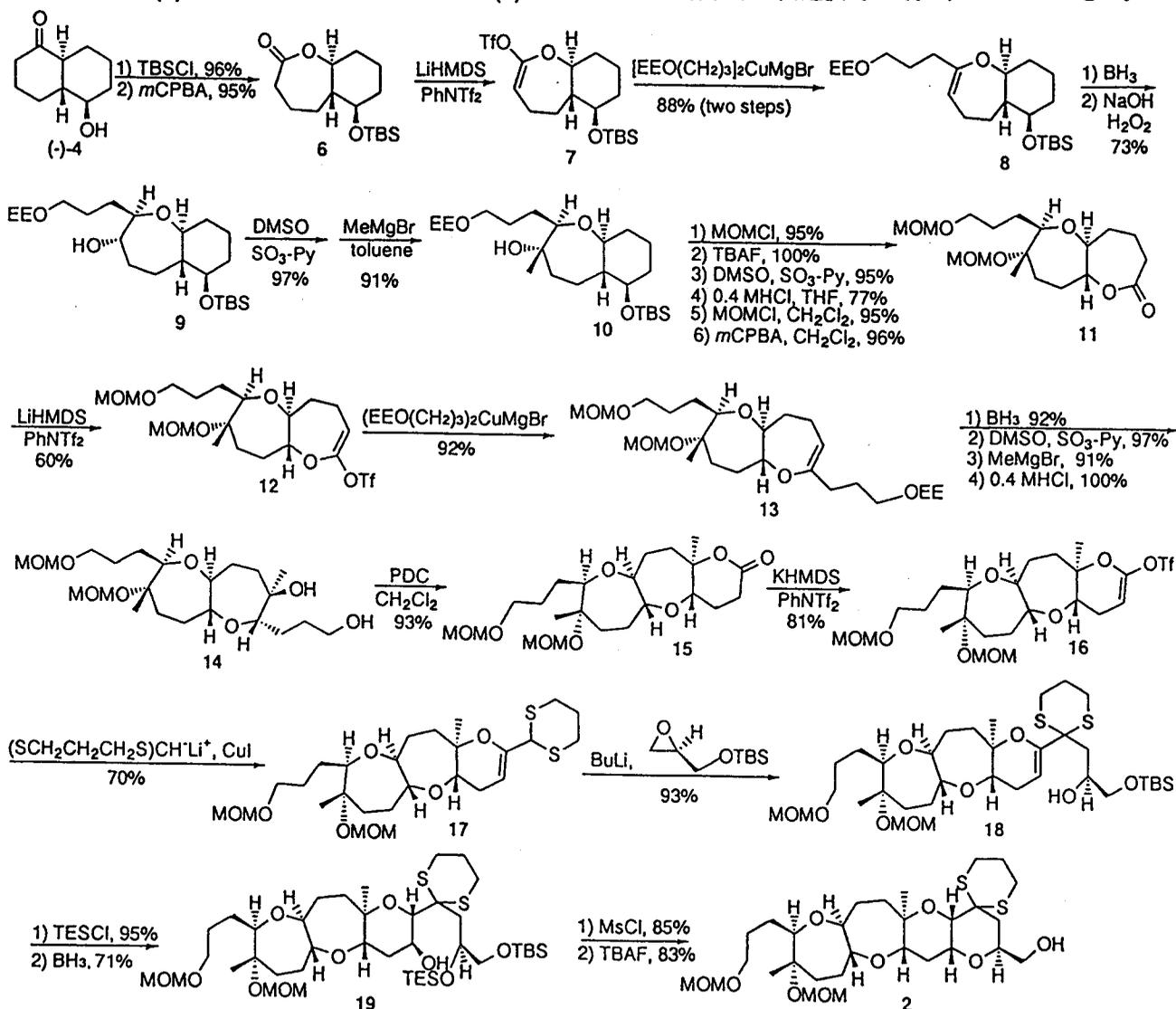


今回(1)の全合成にとって極めて重要な合成中間体として光学活性体(2)の効率的な合成に成功した。もっとも重要なことは光学活性の原料(4)の調製である。下に示すように、市販のデカリン-1,5-ジオールよりジケトン(3)を経て誘導された(±)-4を用いて光学分割剤(a)で光学分割し、光学活性の化合物(4)をそれぞれ100%光学純度で調製した。

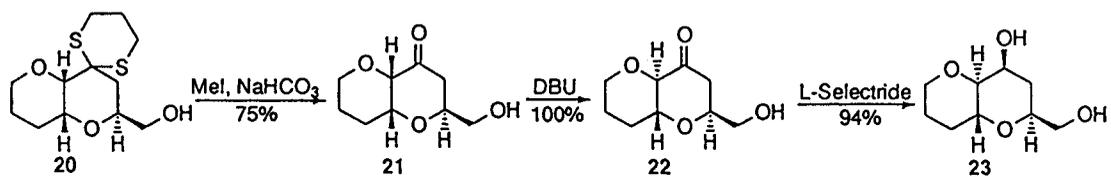


(4)の両鏡像体共に合成目的に有効であった。すなわち、(-)-4から二工程を、又(+)-4から六工程を経て高立体選択的に化合物(6)を構築した。ラクトンエノールトリプレートを経る環状エーテル変換反応を応用して、3-プロモプロパノールより誘導した三炭素の側鎖をエノールトリプレート(7)とカップリングさせて、化合物(8)

を誘導した。次に、ヒドロボレーション反応で誘導した化合物 (9) を酸化した後、グリニヤール試薬でメチル基を付加させ、高選択的に望む化合物(10)を得た。さらに、示すような六段階反応によって七員環ラクトン (11) とした。再び変換反応を応用して3-プロモプロパノールより誘導した三炭素の側鎖を導入してエノールエーテル (13) を合成した。つぎに、ヒドロボレーション条件下でアルコール体に変換した後、酸化反応によって七員環ケトンを得、さらにグリニヤール試薬で立体選択的にメチル基を付加させた生成物を酸で処理すると、ジオール (14) が誘導された。PDCで酸化したところ、望ましい六員環ラクトン (15) が高収率で得られた。この三環性ラクトンから、エノールトリプレート中間体 (16) を経てエノールエーテル (17) を合成した。さらに、(R)-グリシドールの TBS エーテルとカップリングさせて、重要な中間体 (18) を合成した。TES 基で保護し、ヒドロボレーション反応によって環状二重結合に水酸基を高立体選択的に導入し、(19) を合成した。つぎに、水酸基をメタン sulfonil 化した後、TBAF で処理すると、目的とする四環性エーテル化合物 (2) が予期以上の収率で単一生成物として生成した。以上、我々は 31 工程を経て全収率 1.7% で重要な合成中間体 (2) を光学活性体として合成した。化合物 (2) の 4 環上に含まれる官能基は (1) と全く同様の立体化学で高選択的に導入することができた。



以上の結果、ヘミプレベトキシニン-B(1)の全合成に必要な多くの課題を解決することに成功した。さらに(1)のAB環部に相当するモデル化合物(20)を用いて、1,3-ジチアン部の加水分解によって(21)を、塩基による異性化反応によって(22)を、さらにL-セレクトライドによる選択的還元によって、(1)のAB環に相当する化合物(23)を高収率で誘導することができた。これらの結果によってヘミプレベトキシニン-B(1)の効率的な全合成の完成に道を開くことができた。



# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 村 井 章 夫  
副 査 教 授 辻 孝  
副 査 教 授 宮 下 正 昭  
副 査 教 授 中 村 英 士

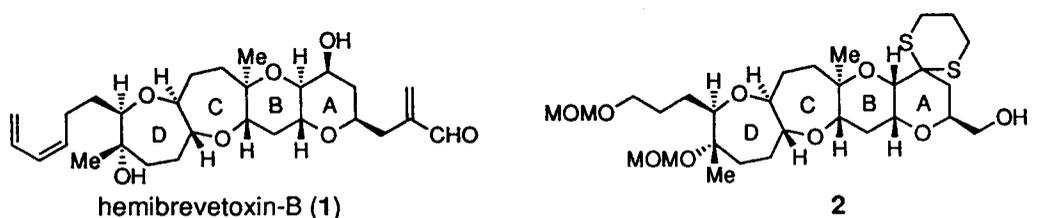
学 位 論 文 題 名

## Synthetic Studies on Hemibrevetoxin-B

### (ヘミブレベトキシニン-Bの合成研究)

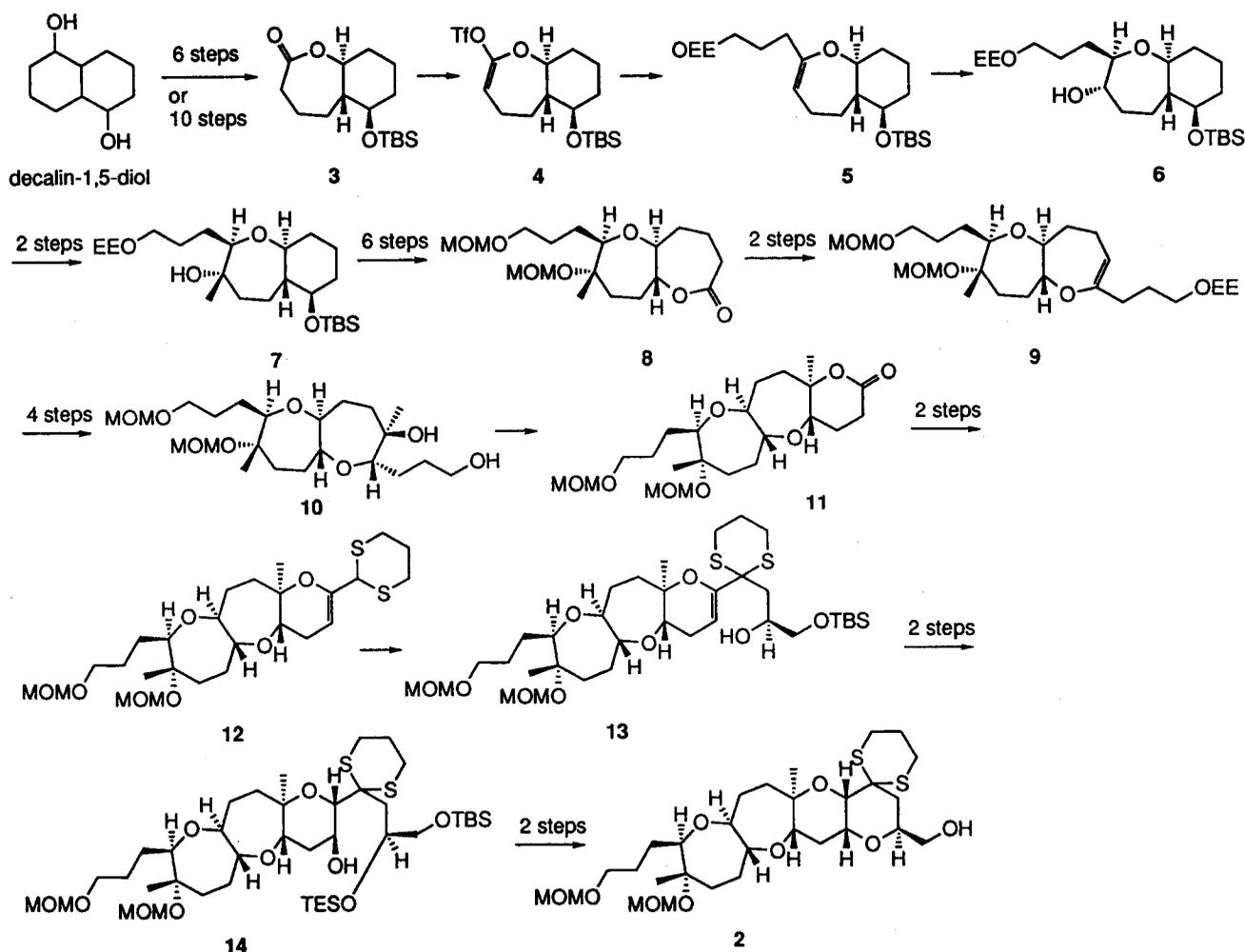
本論文は総ページ数147の英語論文であり、メキシコ湾で多発する赤潮の原因種の渦鞭毛藻から単離されたヘミブレベトキシニン-B (1) の合成研究について論述されており、別に参考論文4編が添えられている。

近年、海洋生物から多くの新規な構造、特異な生理活性をもつ化合物群が単離されている。これらの中、縮合型環状ポリエーテルを含む天然物の化学的展開が脚光を浴びている。ヘミブレベトキシニン-B (1) はそれらの中でも代表的な化合物であり、マウス悪性腫瘍細胞の形態変化および細胞毒性活性など多くの生理活性を持つことが知られ、構造的には4個の環状エーテル部分を含んでいる。申請者は、この化合物の特異な構造と作用に興味をもち、その全合成を目指して研究を行った。合成計画における最大の鍵反応は、当研究室で開発されたラクトンのエノールトリプレートを経た環状エーテルへの変換反応である。さらに合成上の問題点は1) トランス配置の環状ポリエーテルの構築、2) A環部の立体選択的構築、3) 環内に存在するメチル基の立体選択的導入、さらには4) 光学活性な出発原料の調製といった点があげられる。申請者は綿密に合成計画を立て、すべての不斉炭素を含む母核化合物 (2) の光学活性体としての効率的な合成に成功した。



合成経路の概略を下に示す。市販のデカリン-1, 5-ジオールを出発原料とし、(+)-菊酸由来の光学分割剤を用いて光学活性体 (3) を効率よく調製した。(3) からエノールトリプレート (4) を経て (5) とし、ヒドロボレーション-酸化反応で (6) を誘導した。(7) を経てさらに6工程で (8) とし、ふたたびラクトンエノールトリプレート法を

適用して (9) を得た。(9) は (10) を経てラクトン (11) とし、再度ラクトンエノールトリプレート法によって、(12) を得た。(12) のアニオンに対し、(R)-グリシドールの誘導体を反応させ、(13) へ誘導した。さらに2工程で(14) へ変換後、メタンсульフォニル化し、TBAFで処理すると、(1) の全合成にとって極めて重要な、目的とする四環性エーテル化合物 (2) が予期以上の収率で単一生成物として生成した。以上、申請者は、31工程を経て全収率1.7%で重要な合成中間体 (2) を光学活性体として合成した。化合物 (2) の4環上に含まれる官能基は、異性化の可能な1箇所を除き、(1) と全く同様の立体化学で高選択的に導入することができた。



以上の結果、ヘミプレベトキシシン-B (1) の全合成に必要な多くの課題を解決することに成功した。各工程はすべて高収率であり、高立体選択的である。これらの研究経過および結果は、単にヘミプレベトキシシン-B の効率的な全合成は言うまでもなく、より多環性の環状エーテル天然物の全合成に道を開くものであり、有機合成化学の分野での高い評価が期待される。審査員一同は本論文の提出者 馮 飛が博士 (理学) の学位を受けるのに十分な資格があるものと認定した。