

学位論文題名

ハリコンドリンBの合成研究

—大環状ラクトン環(C1-C36)の構築—

学位論文内容の要旨

ハリコンドリンBは、強力な抗腫瘍活性を有する分子量1110、不斉炭素32個よりなる高分子量の海洋産ポリエーテルマクリドである。その構造は連続する多置換テトラヒドロピラン環、テトラヒドロフラン環、スピロケタール環、分子内アセタール環さらに大環状ラクトン環構造を有する高度に官能基化された化合物である。従って、その実用性を意識した合成においては、合理的な方法論、選択性の高い反応の開発等、難しい問題点が予想される。

構造上、ハリコンドリンBは、F環部を中心としてC1-C36位大環状ラクトン部分とC27-C54位ポリエーテル部分を組み合わせた構造を有していると考えることができ、ハリコンドリンBの全合成を達成するためには、これら二つの立体選択的かつ効率のよい合成ルートの確立が必須であると考えられた。そこで、これら二つのうち大環状ラクトン部分[C1-C36]の効率的かつ立体選択的な合成ルート確立を目指し、その合成研究を行なった。さらに、大環状ラクトン部分[C1-C36]はC27-C54位間で切断したC16-C36位アルデヒドとC1-C15位ホスホネートとのカップリングによって合成するのが最も合理的であると考えられる。以上の合成戦略に従って大環状ラクトン部分[C1-C36]を合成する上で以下の3点が重要な問題点となる。

- i) 構造上の大きな特徴の1つである大環状ラクトン環をいかに効率よく構築するか。
- ii) 分子内アセタール環が構築できるか
- iii) 独立して存在する3つのD環、E環、F環をいかに立体選択的に効率よく構築するか。

これら3つの問題点のうち、大環状ラクトン部分[C1-C36]を合成する上で最も大きな問題点である立体選択的かつ効率的なD環、E環、F環の構築に焦点をあてC16-C36位の合成ルートの確立を第一主眼として研究を行った。さらに、C16-C36位アルデヒドとC1-C15位ホスホネートをカップリングし、分子内アセタール環構築を行った後、大環状ラクトン環[C1-C36]の構築を行った。

以下に大環状ラクトン環[C1-C36]の構築研究において得られた結果を要約する。

- 1) ヨードエーテル化反応を用いて、C19位水酸基の立体制御により立体選択的

なD環構築に成功し、C23位に関するジアステレオマーであるC16-C26位エステルの立体選択的な合成を達成した。また、このヨードエーテル化反応において直接反応に関与する水酸基を保護した場合において、2,3-*syn*-2,5-*trans*-テトラヒドロフラン環が立体選択的に得られることを見い出した。

2) C27-C36位F環部アルデヒドとTHF中、LDAにより調整したC16-C26位D環部エステルのエステルエノレートとのアルドール反応においてE(O)-エノレートよりF環部エーテル酸素とのキレーションコントロールによる*syn*-選択的な高立体選択的アルドール反応を見い出した。

3) C27-C36位F環部アルデヒドとC16-C26位D環部エステルをアルドール反応によりカップリングし、S_N2反応によるC23位水酸基の不斉中心を利用しC27位水酸基を脱離基として閉環させるルート、および、C27位水酸基の不斉中心を利用しC23位水酸基を脱離基として閉環させる二つのルートよりE環構築を行い、C23位水酸基を脱離基として閉環させるルートからE環構築ルートを確立した。その際、C23位水酸基の不斉中心を利用しC27位側への閉環させるルートにおいて、 δ -アルコキシケトンを用いたアセトニトリル中、トリエチルシラン-三フッ化ホウ素エーテル錯体還元条件における効率的かつ立体選択的な*cis*-テトラヒドロピラン環構築法を見出し、その効率的な合成が困難と考えられた立体選択的なE環構築法を確立し、D環、E環、F環部[C16-C36]の立体選択的合成を達成した。

4) アセトニトリル中、三フッ化ホウ素エーテル錯体がトリアルキルシリル化合物と5価のシリケート中間体を経てトランスメタレーションのように反応することを見い出した。中でもF環合成において鍵となる、アセトニトリル中、アリルトリメチルシラン存在下、三フッ化ホウ素エーテル錯体とトリメチルシリルトリフレートによる立体選択的C-アリルグリコシル化反応においては、三フッ化ホウ素エーテル錯体とトリメチルシリルトリフレートがアセトニトリル中、1:1で容易に反応して得られる新規ルイス酸、二フッ化ホウ素トリフレートが水酸基を保護しないピラノース誘導体の立体選択的C-アリールグリコシル化反応に重要な役割を果たすことを見い出した。

5) A環、B環、C環部[C1-C15]とD環、E環、F環部[C16-C36]をカップリングさせ、分子内アセタール環構築を行い、ハリコンドリンBの大環状ラクトン環部[C1-C36]を合成した。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 橋 本 俊 一
副 査 教 授 森 美和子
副 査 助教授 浜 田 辰 夫
副 査 講 師 中 島 誠

学 位 論 文 題 名

ハリコンドリンBの合成研究

—大環状ラクトン環 (C1-C36) の構築—

1) 序論

表題のハリコンドリンB (1) は、1986 年上村等により単離構造決定された分子量1,110、不斉炭素32個からなり、極めて強い抗腫瘍性を示す天然物である。1はその興味深い生物活性にも拘らず入手が困難で、化学合成法の確立が強く望まれている。構造の複雑さから考えて、実用的な合成を行なうには、合理的方法論、選択性の高い反応の開発などによりはじめて可能となると思われる。以下に提出者が達成した成果の概要とその評価について述べる。

2) 研究成果と評価

本研究は現在知られている全合成の標的化合物のなかでは最も難度の高いハリコンドリンB (1) のC1-C36部分 (3) を合成したもので、先に合成されたC37-C57部分 (2) と合わせると (1) の合成に必要な全ての部分が合成されたことになる。3の合成はC1-C15部分に相当するケトフォスフォネート (4) とC16-C36部分に相当するアルデヒド (5) に分けて合成しホーナー・エモンズ反応により縮合後、マクロラクトン化を経て完成している。以下にその概要を列記する。

- 1) 5をさらに2つの部分C16-C26エステル (6) とC27-C36アルデヒド (7) に分け、6と7をアルドール縮合した後、E環を形成し5を合成している。7は完全に立体化学を制御したヨードエーテル化反応を適用することにより合成し、6とのアルドールもキレーション制御に

より単一異性体のみを高収率で得ている。最大の難関であるE環形成も、種々の閉環反応を検討した結果、 δ -アルコキシケトンの還元的縮合反応により高収率、高選択的に達成された。

- 2) 5に含まれるF環はアセトニトリル中、三弗化硼素-エーテル錯体とTMS-トリフラートを用いるC-グリコシル化により生成されるが、この試薬のプロトンと弗素NMRを精査することにより新活性種（二弗化硼酸トリフラート BF_2OTf ）が生成していることを明らかにした。この活性種はまだ単離同定には至っていないが、種々の反応に応用が期待されるものである。
- 3) アルデヒド 5 は 4 と縮合後、B、C環に縮合した分子内ケタールを高収率で形成し、ラクトン化前に分子内ケタール化を行なう新ルートを開発した。その後セコ酸に変換し、ラクトン化により標的化合物 2 の合成を達成している。

以上、提出者の成果は、第一に合成的に難易度の高いマクロラクトン部 3 を随所に高選択的な反応を達成して効率良く完成させ、ハリコンドリン全合成にむけ大きく前進させた。またその過程で開発されたF環、E環、D環の立体選択的構築方法はポリエーテル系化合物の合成には共通の汎用性の高い反応であり、その成果は高く評価できる。従って、当研究は創薬の基礎となる有機合成化学の発展に大きく貢献するもので、この研究を行なった申請者は博士（薬学）の学位を受けるに十分であると認定した。