

学位論文題名

転位一環拡大反応を基盤とする環状エーテルの合成研究

学位論文内容の要旨

海洋産天然物として特異な化学構造と顕著な生物活性を有する化合物が数多く単離されているが、その中でもブレベトキシン類、マイトトキシンの様に多環状エーテル骨格をもつ天然物が最近注目をあつめている。これらは6、7及び8員環エーテルが梯子状に縮合した他に類のない特異な化学構造を有しており、また種々の強力な生物活性をもつことより合成化学の面で、かつ薬理学的にも極めて興味深い。

多環状エーテル構造をもつ海洋産天然物合成においては、6、7、8員環エーテルの構築、特に7員環以上のエーテル環の立体選択的な構築が重要な課題となる。現在まで様々なアプローチがなされているが、光学活性体を立体選択的に得るという点では、エポキシアルコールの閉環反応は極めて有用と思われる。しかしながら、この閉環反応はエキソ環化反応が優先し求めるエンド閉環を行うには一工夫が必要となる。

今回、筆者は α -側鎖に脱離基を有するエーテル環の転位一環拡大反応による環状エーテル合成法の開発に成功した。即ち、側鎖に脱離基としてメシレートまたはブロム基を有する5および6員環エーテルに酢酸亜鉛または酢酸銀を作用させると、転位一環拡大反応が進行しエンド環化体に相当する6及び7員環エーテルが立体選択的に生成することを見い出した。特にメシレートを用いる転位一環拡大反応は、Sharplessの不斉エポキシ化反応により反応基質として光学活性体が得られることから天然物合成に、より効果的である。

本転位一環拡大反応の反応機構を考察した。メシレート2種の立体異性体を転位反応に付すと、それぞれから単一の立体配置を有する環拡大エーテルが立体特異的に生成し、またコンフォメーションを固定した基質について同反応処理したところ、メシルオキシ基に対しアンチペリプラナーなエーテル環の結合が転位した。以上のことより、この転位一環拡大反応においては、エーテル環のC-O結合に対し脱離基メシルオキシ基がアンチペリプラナーなコンフォメーションをとって転位反応が協奏的に進行する反応機構が強く支持される。

今回開発した本転位一環拡大反応をタキソール、ヘミブレベトキシシンB、及びマイトトキシシンの部分構造の合成に応用した。

タキソールは北米産イチイの樹皮から単離された四環性ジテルペンであり、強い抗腫瘍活性を有し医薬品としての期待が極めて高い。タキソールD環部の4員環エーテルは、生合成的にはエポキシ環の転位反応によって形成されるものと考えられる。そこでタキソールC環部に相当する6員環を有するエポキシドを転位反応条件、即ち、含水アセトン中、酢酸亜鉛あるいは炭酸銀で処理したところ4員環エーテルを得ることができた。即ち、モデル化合物を用いて、生合成類似経路によるタキソールのD環部合成をはじめて達成することができた。

つぎに、7員環エーテルの構築を天然物ヘミブレベトキシシンBのC及びCD環部の合成に応用した。赤潮の原因種 *Gymnodinium breve* の生産する毒素ヘミブレベトキシシンBは、10個の不斉炭素と特異な四環性6、6、7、7-環状エーテル構造を有している。C環の基質となるC-3位に酸素官能基を有する6員環エーテルのメシレート体は、ゲラニオールより不斉エポキシ化経路で合成した。このものを含水酢酸中、酢酸亜鉛と加熱還流することにより、転位一環拡大反応が進行しC環部に相当する7員環エーテルを得ることができた。また、二環性6、6-環状エーテルのジメシレート体を転位反応の条件に付し、一挙にCD環部を構築することを検討した。先のC環部合成の中間体を、再度不斉エポキシ化、次いで環化して得られた6、6-環状エーテルをこの反応に付すと一挙にダブル転位一環拡大反応が進行しCD環部に相当する7、7-環状エーテルの立体選択的合成に成功した。

更に、マイトトキシシンの7員環エーテルS及びY環部の合成を、転位一環拡大反応でおこなった。マイトトキシシンはシガテラ中毒の原因種である渦鞭毛藻 *Gambierdiscus toxicus* が生産する物質で、蛋白質や核酸などの生体高分子を除けば、天然物中最大の分子量(3422)を持ち、非蛋白質としては最も強い毒性を有する32環性化合物である。ゲラニオールより得られる2、6位及び2、5位にメチル基を有する6員環エーテルを同様の反応条件に付すことにより、S及びY環に相当する7員環エーテルを立体選択的に得ることができた。

以上、今回開発した転位一環拡大反応による環状エーテルの立体選択的合成法は多環状エーテル系海洋産天然物の合成に有効に利用でき、今後本系天然物の研究分野が大きく進展することが期待できる。

学位論文審査の要旨

主査	教授	森	美和子
副査	教授	松田	彰
副査	助教授	周東	智
副査	助教授	浜田	辰夫

学位論文題名

転位—環拡大反応を基盤とする環状エーテルの合成研究

本論文の内容は、転位—環拡大反応を基盤とする新規かつ有用な環状エーテルの合成法の開発と、それを用いた多環状エーテル系生理活性天然物等の重要構成部分の立体選択的合成に関するものであり、次の2章から構成されている。

第1章においては転位—環拡大反応を基盤とする立体選択的な環状エーテル合成法の開発について述べられている。

環状エーテル構造は種々の生理活性天然物に含まれており重要な構成単位であるが、特に最近、多環状エーテル構造をもつ海洋産天然物群が数多く見出され大きな注目を集めている。従って、そのための合成手法の開発が多くの研究グループにより活発に研究されているが、さらに立体選択的かつ効率的手法の開発が待たれている。本論文では、 α -側鎖に脱離基としてブロムあるいはメシレート基を有する5及び6員環エーテルを転位—環拡大するという極めてユニークな手法で環状エーテルの立体選択的かつ高収率の合成を達成している。特にメシレート体含水酢酸中、酢酸亜鉛と反応させ環拡大エーテルを得る手法は、シャープレスの不斉エポキシ化反応と組み合わせることにより光学活性な環状エーテルを立体選択的に合成できることから天然物合成に極めて有効であることが期待できる。本反応は側鎖に二重結合等の官能基を有する化合物でも収率よく進行し、それらは次のエーテル環構築の足がかりとすることができ、天然物合成により効果的に利用できる。

また、その反応機構にも考察が加えられ、2種のメシレート立体異性体からそれぞれ相当する環拡大エーテルが得られることを示し、本転位—環拡大反応が立体特異的であることを確認している。またコンホメーションの固定した化合物での転位反応の結果から、本反応がメシレート基とC—O結合がアンチペリプラナーな立体配置を持つ遷移状態をへて協奏的に進行すること

を解明している。

第2章においては、開発した本転位一環拡大反応の種々の天然物合成への応用を検討している。

まず、本反応を3員環エーテルの4員環エーテルへの環拡大に応用している。抗腫瘍剤として期待されるタキソールはD環部として4員環エーテル部を有しており、これが活性発現に重要な役割を果たしていることが知られている。タキソールの類縁天然物であるタクスシン、バッカチンI等の化学構造を考慮すると、そのD環部(4員環部)はエポキシ環の転位、環拡大反応で生成していると考えられる。この点に着目し、モデル化合物において本転位一環拡大反応を用いてエポキシ環を4員環エーテルに環拡大することに成功し、タキソールD環部の生合成類似機構による初めての合成を達成している。

また、本反応を海洋産多環状エーテル系天然物の重要構成単位である7員環エーテル部の合成に応用した。

赤潮の原因種*Gymnodinium breve*の生産する毒素ヘミブレベトキシンBは、10個の不斉炭素と特異な四環性6,6,7,7-環状エーテル構造を有している。シャープレスの不斉エポキシ化反応等を用いて側鎖に脱離基メシレート基を有し2-メチル-5-ヒドロキシ基を有する6員環エーテルを立体選択的に合成し、酢酸亜鉛と反応させると目的とする7員環エーテルが好収率に生成し、C環部の立体選択的構築に成功した。また、側鎖にジメシレート基を配置した6,6-環状エーテルを合成し本反応を適用すると、望むダブル転位一環拡大反応が期待どおり進行し一挙にヘミブレベトキシンBのCD環部(7,7員環エーテル)の合成を達成している。本CD環合成は他グループにみられない極めて斬新な合成手法である。

更に、シガテラ中毒の原因である渦鞭毛藻*Gambierdiscus toxicus*が生産する物質で、蛋白質や核酸などの生体高分子を除けば最大の分子量(3422)を持ち、非蛋白質としては最も強い毒性を有しているマイトトキシンのS及びY環部(7員環エーテル)の合成を検討している。2,6-ジメチル-4-ヒドロキシ基および2,5-ジメチル-5-ヒドロキシ基を有する6員環エーテルの系でも本反応が立体選択的に進行し、マイトトキシンのS及びY環部の初めての合成が達成された。

以上のように、本論文は、独創的かつ有効な環状エーテル合成法の開発に成功し、またその手法が環状エーテル構造を持つ生理活性天然物合成に極めて有益であることを示している。これらの成果は、現在活発に研究が行われている海洋産多環状エーテル系天然物の合成研究の分野を飛躍的に発展させるものである。

従って、当審査委員会は本論文が博士(薬学)の学位を受けるに十分な内容を持つものと認めた。