

学位論文題名

ピンナトキシシンAの合成研究

- BCDEF 環部の立体選択的構築 -

学位論文内容の要旨

ピンナトキシシン類は 1995 年、上村らにより沖縄産二枚貝イワカワハゴロモガイ (*Pinna muricata*) から単離・構造決定された。本化合物群は食用貝による食中毒の原因物質と考えられており、 Ca^{2+} チャネルの活性化作用が示唆されている。また、6,7-スピロイミン環(AG 環)、6,5,6-ジスピロケタール環(BCD 環)、6,5-ビシクロ環(EF 環)の七つの環を含む両性イオン性大環状ポリエーテル構造を持つことが特徴として挙げられる。1998 年、岸らは上村らの提唱する生合成仮説に沿った合成戦略により全合成を達成し、当初報告されていた絶対立体配置が天然物のものとは逆であることを明らかにした。当研究室ではピンナトキシシン A の構造・活性相関に向けての第一歩として合成研究を行っている。筆者は絶対配置に関する岸らの報告を受け、これまで行ってきた各フラグメントの合成法を再検討すると共に、ヘミケタールアルコキシドの分子内ヘテロ Michael 反応を利用する BCDEF 環部の立体選択的構築法を開発したので以下に報告する。

1. 合成計画

ピンナトキシシン A の BCDEF 環部に相当する C10-C31 フラグメントのうち EF 環部分は酸性条件下での分子内ケタール化によって構築することにした。BCD 環部に相当するジスピロケタールの合成法としては、対応する鎖状のケトジオールを酸性条件下で環化させるのが一般的であるが、筆者は C25 位のカルボニル基に注目し、三環性のスピロケタール合成法の一つとして知られている分子内ヘテロ Michael 反応を利用して三環性ジスピロケタールを構築することを計画した。さらに、環化反応前駆体は C23-C24 位間で切断し、C10-C23 フラグメントと C24-C31 フラグメントをアルドール縮合により合成する計画を立てた。

2. フラグメントの合成

C10-C23フラグメントはDHPから合成したジチアンとL-リンゴ酸から合成したヨウ化物をアルキル化によって縮合しC15-C23位部分の炭素骨格を構築し、7.1.

程を経てC14-C23位部分に相当するメチルケトン合成した。このメチルケトンとD-リンゴ酸から合成したアルデヒドをアルドール反応で縮合した後、7工程を経てC10-C23位部分に相当するアルデヒドを合成した。

C24-C31フラグメントはL-アラビノースを出発原料として9工程で合成した α,β -不飽和ケトンに対するケトンに対する有機銅試薬の共役付加反応を行なった。BF₃·OEt₂の共存下MeCu(CN)Liを用い、望みとするC24-C31フラグメントを収率80%で立体選択的に合成した。

3. モデル化合物を用いた分子内ヘテロMichael反応の検討

実際の系での分子内ヘテロMichael反応を行うのに先立ち、反応の解析、生成物の構造決定を容易にするため、モデル化合物で検討を行なった。C10-C23フラグメントをWittig試薬により不飽和ケトンとし、脱保護、酸化など3工程の変換を経て環化反応前駆体トリケトンに導いた。Bu₄NFによる脱シリル化と同時に環化を行う直接的な方法では、基質が分解するのみで目的物は得られなかったが、1N塩酸によりTES基を脱保護し、得られた平衡混合物をナトリウムメトキシドで処理したところ環化反応が進行し、目的とする6,5,6-ジスピロケタールが四種類の混合物として得られることが分かった。反応条件の最適化を行った結果、塩基としてリチウムメトキシドを用いた場合に生成する四種類の異性体のうち目的の立体配置をもつ生成物が最も高いことを見出した。また、望みの立体配置をもつ環化生成物はセミカルバゾンへと誘導し、X線結晶構造解析を行うことで立体化学を確定し、残りの三つの異性体についてはNOE実験によって各々決定した。さらに、得られた実験結果から、熱力学的支配による生成物や速度論支配による生成物を明らかにし、反応機構について考察を行なった。その結果、望みの立体配置をもつ環化生成物を高選択得るためには塩基性度の違いが重要であることが判明した。

4. C10-C31フラグメントの合成

モデル実験で得られた知見をもとに、実際の系で分子内ヘテロMichael反応を利用したジスピロケタール合成を行った。先に合成したC10-C23フラグメントとC24-C31フラグメントをアルドール反応により縮合し、アセチル化、脱離により共役エノン合成した。これに対しモデル化合物の時と同様の変換を経て環化前駆体を合成した。この化合物を塩酸で処理して平衡混合物とし、モデル系での最適条件を適用したところ、BCD環部に相当するジスピロケタールが収率75%で得られることが分かった。さらにをCSAと反応させることでアセトニドの脱保護と分子内ケタール化を行い、EF環部に相当するビシクロケタールを構築した。この工程でジスピロケタール部が異性化してないことをNOE実験により確かめた。

以上の様にして、ピンナトキシシンAのBCDEF環部に相当するC10-C31フラグメントの立体選択的合成を行なった。

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 濱 田 辰 夫
副 査 助 教 授 中 島 誠

学 位 論 文 題 名

ピンナトキシンAの合成研究

－ BCDEF 環部の立体選択的構築 －

ピンナトキシン類は1995年上村らにより沖縄産二枚貝イワカワハゴロモガイ(*Pinna muricata*)から単離構造決定された。本化合物群は食用貝による食中毒の原因物質と考えられており、Ca²⁺チャネルの活性化作用が示唆されている。また、構造上の特徴としては6,7-スピロイミン環 (AG環)、6,5,6-ジスピロケタール環 (BCD環)、6,5-ビシクロ環 (EF環) の七つの環を含む炭素27員環であり、分子内で両性イオンを形成している点が挙げられる。1998年、岸らは上村らの提唱する生合成仮説に沿った合成戦略により全合成を達成し、当初報告されていた絶対立体配置が天然物のものとは逆であることを明らかにした。著者の所属する研究室ではピンナトキシンAの構造活性相関に向けての第一歩として合成研究を行っている。著者は絶対配置に関する岸らの報告を受け、これまで行ってきた各フラグメントの合成法を再検討すると共に、ヘミケタールアルコキシドの分子内ヘテロMichael反応を利用するBCDEF環部の立体選択的構築法について検討を行なった。

まず、ピンナトキシンAのBCDEF環部に相当するC10-C31フラグメントの逆合成解析を行なった。EF環部は酸性条件下での分子内ケタール化によって構築することにし、鎖状化合物に導いた。BCD環部に相当するジスピロケタールの合成法としては、対応する鎖状のジケトジオールを酸性条件下で環化するのが一般的であるが、著者はC25位のカルボニル基に注目し、二環性のスピロケタール合成法の一つとして知られている分子内ヘテロMichael反応を利用することを計画した。環化前駆体に予め導入する不斉炭素 (C23位) を一つ減らせるだけでなく、BCD環構築後、C25位のカルボニル基を利用して、直接EF環を構築することができる利点もある。環化前駆体はC23-C24位間で切断し、C10-C23フラグメントとC24-C31フラグメントをアルドール縮合により合成する計画を立てた。

各フラグメントは以下の様に合成した。C10-C13フラグメントは当初はD-リノゴ酸から調製したが、不斉ヒドロキシル化による改良合成法により5工程短

縮することができた。C14-C23フラグメントはDHPから合成したジチアンとL-リノゴ酸から合成したヨウ化物をアルキル化によって縮合し、保護基の付け替え、メチル基の導入等を経て合成した。C10-C13フラグメントとC14-C23フラグメントをアルドール反応により縮合した後、1,4-還元、立体選択的なメチル基の付加等の7工程を経てC10-C23フラグメントとしてアルデヒドを得た。C24-C31フラグメントはLアラビノースを出発原料として9工程で α,β -不飽和ケトンを調製し、有機銅試薬によるメチル基の共役付加反応を検討することで立体選択的に合成した。

実際の系での分子内ヘテロMichael反応を行うのに先立ち、反応の解析、生成物の構造決定を容易にするため、モデル化合物で検討を行なった。C10-C23フラグメントから4工程でモデル化合物としてトリケトンを合成した。Bu₄NFによる脱シリル化と同時に環化を行う直接的な方法では、基質が分解するのみで目的物は得られなかったが、1N塩酸によりTES基を除去し、得られた平衡混合物をTHF-MeOH(10:1)中ナトリウムメトキシドで処理したところ環化反応が進行し、目的とする6,5,6-ジスピロケタールが4種類の異性体混合物として収率91%で得られることが分かった。反応条件の最適化を行った結果、塩基としてリチウムメトキシドを用いた場合に望みとする立体配置をもつ異性体の生成比が最も高くなることを見出した。なお、生成比の最も高い望みの環化生成物はセミカルバゾンへと誘導し、X線結晶構造解析を行うことで、残りの三つの異性体についてはNOE実験によって、それぞれの立体化学を決定した。さらに反応条件（塩基、温度、時間）を変化させた際に得られた実験結果、および分子力場計算によって求めた生成可能な八つの異性体の相対立体エネルギーなども考慮して反応機構について考察を行なった。本反応において、望みの立体配置をもつ環化生成物が高立体選択的に得られたのは、単に熱力学的支配だけによるものではなく、速度論的にも反応が制御された結果であることが分かり、用いる塩基の塩基性度が重要な役割を果たしていることが示唆された。

モデル実験で得られた知見をもとに、実際の系で分子内ヘテロMichael反応を利用したジスピロケタール構築を行った。C10-C23フラグメントとC24-C31フラグメントをアルドール反応により縮合した後、5工程を経て環化前駆体を合成した。この化合物を塩酸で処理して平衡混合物とし、THF-MeOH(10:1)中リチウムメトキシドと反応させたところ、望みの立体配置をもつジスピロケタールが収率75%で得られることが分かった。さらにCSAと反応させることで分子内ケタール化を行い、EF環部に相当するピシクロ環を構築した。この工程でジスピロケタール部が異性化を起こしていないことをNOE実験により確かめた。

以上のようにして、分子内ヘテロMichael反応を鍵段階としてBCD環部の構築を行ない、ピンナトキシシンAのBCDEF環部に相当するC10-C31フラグメントの立体選択的な合成を達成した。本研究は分子内ヘテロMichael反応によるジスピロケタール環構築の初めての例であり、新たな合成手法となることが期待される。

従って、審査委員会は稲垣準氏の論文が博士（薬学）の学位を受けるのに十分値するものと認めた。