

学 位 論 文 題 名

昆虫毒 Pederin 及び海洋産ポリエーテル

Gambierol の合成研究

学位論文内容の要旨

近年、分子内に各種の環状エーテルを含む天然物が数多く単離、構造決定され、その顕著な生物活性と特異な化学構造から注目を集めている。今回、これら環状エーテル系天然物の中で、昆虫毒 pederin と海産ポリエーテル系天然物 gambierol を合成目標として研究を行った。

(1) 昆虫毒 Pederin の合成研究

アオバアリガタハネカクシ *Paederus fuscipes* より単離された昆虫毒 pederin は、一虫体あたり $1\mu\text{g}$ しか含まれておらず、マウスに対して $\text{LD}_{50} = 0.5\mu\text{g}$ と極めて強い毒性を示す化合物である。最近、類縁天然物として mycalamide A などが海綿から単離され、強い抗腫瘍、抗ウィルス活性を有することから、本系天然物は新しい医薬品のリード化合物として注目されている。これら化合物は天然から極めて微量しか得ることが出来ず、その詳細な生物活性試験を行うために、大量合成可能な効率的合成法の確立が強く望まれている。

Pederin の左半分については、既に理研・中田研で効率的な合成法が確立している。今回、右半分に相当する (+)-benzoylpedamide の合成計画を立案した。C-15 位以降の側鎖部分は、3-ヒドロキシ- δ -ラクトンへの立体選択的アリル化を経て構築することにした。3-ヒドロキシ- δ -ラクトンは、分子内に 2-プロモイソブチリル基を有するアルデヒドの SmI_2 による分子内 Reformatsky 反応により立体選択的に合成することを計画した。

(S)-Malic acid から 2 行程で導いたアルコールに対し、ワンボットで Swern 酸化、Wittig 反応を行い不飽和エステルを得た。1 N HCl で脱アセトナイド化を行いジオールとし、選択的に 1 級水酸基を TBS 化した後、2-bromoisobutryl bromide を作用させ、 α -プロモエステルを合成した。オゾン酸化を行い、鍵中間体であるアルデヒドを得、続いて、 SmI_2 を作用させると速やかに反応が進行し、求める 3-ヒドロキシ- δ -ラクトンを立体選択的に得ることができた (収率 85%, 2 行程)。DIBAH 還元でラクツールとした後、ベンゾイル化し、次に MeCN 中、 $\text{TMSOTf} \cdot \text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 存在下、 $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{TMS}$ を作用させると、アリル基が立体選択的 (α -配置) に導入された。この際、シリル基が脱離した化合物が主生成物として得られたが、定量的にシリル体へと変換できた。次いで $(\text{DHQ})_2\text{PYR}$ を用いた Sharpless 不斉ジヒドロキシル化を行い、求める β -ヒドロキシ 体を収率 68% で得ることができた (α -isomer: 22%)。2 つの水酸基をメチル化し、Jones 酸化で 1 級アルコールの TBS 保護基の脱保護とカルボン酸までの酸化を一気に行い、アミド化を行って、(S)-Malic acid から 15 行程、通算収率 35% で (+)-benzoylpedamide の合成に成功した。

左半分エステルを $n\text{-PrSLi}$ でカルボン酸とした後、チオニルクロライドで酸クロリドへと導き、右半分アミドから Meerwein 試薬により合成したイミデートとカブリングさせた。その後、直ちに NaBH_4 で還元し、dibenzoylpederin とその C-10 *epi* 体を 1:3 の比率で得ることができ、

dibenzoylpederin の加水分解により (+)-pederin (1) の全合成を達成した。

上記の様に開発された pederin 右半分の合成法は、mycalamide A の右半分の合成に応用され、その全合成が達成された。

(2) Gambierol の合成研究

渦鞭毛藻 *Gambierdiscus toxicus* から単離された海産ポリエーテル系天然物である gambierol は、強力なマウス致死成分であり、その作用が cigatoxin に類似していることから、その活性発現機構に興味をもたれている。その構造上の特徴は、6 員環及び 7 員環エーテルが梯子上に *trans* 縮環した 8 環性ポリエーテル骨格と化学的に不安定なトリエン側鎖を有していることである。理研・中田研で開発した SmI_2 によるラジカル環化反応を基盤として、gambierol のエーテル環部を構築し、その全合成を検討することとした。なお、A 環部の構築は、ペデリンと同様な SmI_2 による Reformatsky 反応により行うこととした。

2-Deoxy-D-ribose より 7 段階で G 環部を構築し、2つの水酸基をワンポットでトリフラート化、TBS 化し、ニトリル基を導入した。DIBAH 還元でアルデヒドとした後、Grignard 反応でメチル基を導入し、TPAP 酸化を行いメチルケトンを構築した。TBS 基の除去後、ヘテロマイケル反応で β -アルコキシアクリレートを得た。メタノール存在下、 SmI_2 を作用させると速やかに、かつ立体選択的に反応が進行し、1,3-*di*axial-メチル基を有する F 環を高収率で構築することができた。7 員環である E 環部を構築するため、Wittig 反応による増炭を行い、 SmI_2 による環化反応を試みたが、非天然体の立体配置 (*anti*, *syn*) を有する化合物が単一化合物として得られてきた。そこで、まず、6 員環エーテルを構築し、その後、7 員環へと拡大することを計画した。 LiAlH_4 還元の後、1 級水酸基をアセチル基で保護し、3 級水酸基に β -アルコキシアクリレートを導入した。脱アセチル化後、Swern 酸化によって得たアルデヒドに SmI_2 を作用させると望みの立体配置を有する *trans* 縮環-3 環性化合物が立体選択的に得られた。続いて、 TMSCHN_2 による環拡大反応を行って、7 員環である E 環部を構築した。

エステル及びケトンに LiAlH_4 還元すると *cis* 体が優先して得られ (7:1)、L-Selectride®- LiAlH_4 還元を行うと *cis* 体のみが得られてきた。2 級水酸基を光延反応で反転させ *trans* 体を得た後、1 級水酸基をアセチル化後、 β -アルコキシアクリレートに導いた。更にアセチル基を除去後、Dess-Martin 酸化によりアルデヒドへと導き、 SmI_2 を作用させ *cis*, *trans* の立体化学を持つ D 環を構築した。その際、副生成物として異性体 (*anti*, *trans*) が得られてきたが (2:1)、その理由は、フレキシブルな 7 員環と 1,3-*di*axial-メチル基の影響により、様々なキレーション遷移状態を取ることが可能なためであると考えている。主生成物を用いて、水酸基を TBS 基で保護した後、エステルを Weinreb アミドに変換し、 MeMgBr を作用させメチルケトンを構築した。TBS 基を脱保護後、ヘテロマイケル反応を行い、分子内に β -アルコキシアクリレートを持つ鍵化合物を合成し、これまでと同様に SmI_2 によりエーテル環を構築し、ガンピエロールの五環性化合物 CDEFG 環部の合成に成功した。

上記の研究結果により、海洋産ポリエーテル gambierol 全合成への道が開けたと考える。

学位論文審査の要旨

主 査	教 授	小 林 淳 一
副 査	教 授	橋 本 俊 一
副 査	理化学研究所・ 主任 研究 員	中 田 忠
副 査	助教授	森 田 博 史

学 位 論 文 題 名

昆虫毒 Pederin 及び海洋産ポリエーテル Gambierol の合成研究

近年、分子内に複数の環状エーテルを含む天然物が数多く単離、構造決定され、その顕著な生物活性と特異な化学構造から注目を集めている。本研究では、 SmI_2 を用いた環化反応を鍵反応として、2 個のエーテル環を含む昆虫毒 pederin の右半分の効率的合成と、8 個のエーテル環が梯子状に *trans* に結合した海産毒 gambierol の全合成を目標として研究を行った結果、前者では行程数と収率の向上が達成され、後者では 8 個のエーテル環のうち 5 個の環の合成に成功した。

(1) 昆虫毒 Pederin の合成研究

アオバアリガタハネカクシ *Paederus fuscipes* より単離された昆虫毒 pederin は、2 個のエーテル環を含む化合物で、個体当たりの含有量が $1\mu\text{g}$ で、マウスに対して強い毒性を ($\text{LD}_{50}=0.5\mu\text{g}$) 示すことが知られている。最近、海綿から単離された類縁天然物 mycalamide A が、強い抗腫瘍活性ならびに抗ウィルス活性を有することから、本骨格をもつ天然物は新しい医薬品のリード化合物として期待されている。これらの化合物は天然からは微量にしか得ることができず、詳細な生物活性試験を行うために、効率的合成法の確立が望まれている。

Pederin の左半分については、既に効率的な合成法が確立しているので、本研究では、右半分に相当する(+)-benzoylpedamide の合成を計画した。3-ヒドロキシ- δ -ラクトン部分は、分子内に 2-プロモイソブチリル基を有するア

ルデヒドの SmI_2 による分子内 Reformatsky 反応により立体選択的に合成し、出発原料の (S)-malic acid から 15 行程、通算収率 35% で、目的する (+)-benzoylpedamide の合成に成功した。

続いて、既知の方法で合成した左半分のエステル体を酸クロリドへと導き、右半分のアミド体から誘導したイミデートとカップリングさせ、(+)-pederin の全合成を達成した。

本研究で開発された pederin の右半分の合成法は、mycalamide A の右半分、の合成にも応用され、その全合成が達成された。

(2) Gambierol の合成研究

渦鞭毛藻 *Gambierdiscus toxicus* から単離された海洋産ポリエーテル gambierol は、強力なマウス致死活性があり、その作用が cigatoxin に類似していることから、活性発現機構に興味をもたれている。Gambierol 構造上の特徴は、エーテル環が梯子状に *trans* に縮環した 8 環性ポリエーテル骨格と、化学的に不安定なトリエン側鎖を有していることである。本研究では、 SmI_2 によるラジカル環化反応を基盤として gambierol のエーテル環部を構築し、その全合成を計画した。

2-Deoxy-D-ribose を出発原料として用いてまず G 環部を合成し、続いて F 環部、E 環部を構築した。さらに、 SmI_2 によるエーテル環化反応を繰り返すことにより、C D E F G 環部の合成を達成した。

残る 3 個のエーテル環 (A、B、H 環) の合成は時間切れのため達成できていないが、これまでの研究結果から、 SmI_2 を用いた gambierol 全合成への展望が開けたと判断される。

本研究では、環状エーテル構造を含む微量天然有機化学物の立体選択的合成法のひとつとして、 SmI_2 を用いる方法の有用性を示した点で、天然物有機化合物合成の分野で優れた研究成果をあげたものといえる。本研究成果のうち、pederin の改良合成法については既に国際学術誌に発表されており、博士 (薬学) の学位を受けるに値する業績と判断された。