

学 位 論 文 題 名

Studies Toward Total Synthesis of Ginkgolides

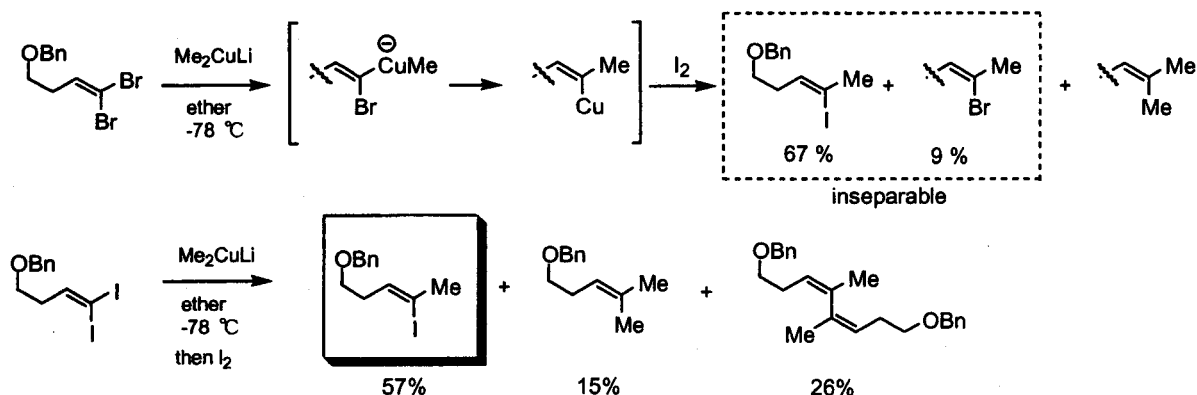
(ギンゴライドの全合成研究)

学位論文内容の要旨

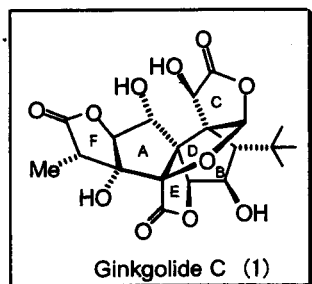
1. ジハロアルケンと有機銅試薬の反応を用いた(Z)-三置換ヨードアルケンの合成

ハロアルケンはクロスカップリング反応に広く用いられ、それらの位置および立体選択的合成法の開発は有機合成上の重要な課題である。従来のヨードアルケンの合成例は二置換に関するものが多く、三置換ヨードアルケンの立体選択的合成法は比較的限定されている。本研究では 1,1 - ジハロアルケンと有機銅試薬を用いる (Z)-三置換ヨードアルケンの新規合成法について検討を行った。

1,1 - ジブロモアルケンに対し Gilman 試薬を作用させると立体障害の少ない (E)-臭素とのハロゲン金属交換反応が進行し、続くアルキル基の転位を経て (Z)-ビニル銅中間体が生成する。生じた三置換ビニル銅中間体をヨウ素で捕捉することにより、(Z)-ヨードアルケンを経由して (Z)-三置換ヨードアルケンが生成する。そこで、1,1 - ジクロロアルケンおよび 1,1 - ジヨードアルケンを用いて同様の反応を行ったところ、ジクロロ体の反応は満足な結果を与えなかったが、ジヨード体からは 57% の収率で純粋な目的物が得られた。

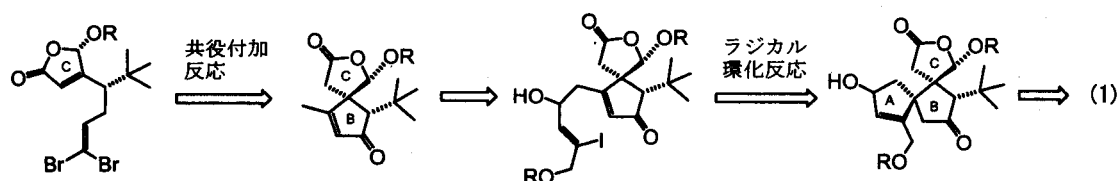


2. ギンゴライドCの全合成研究

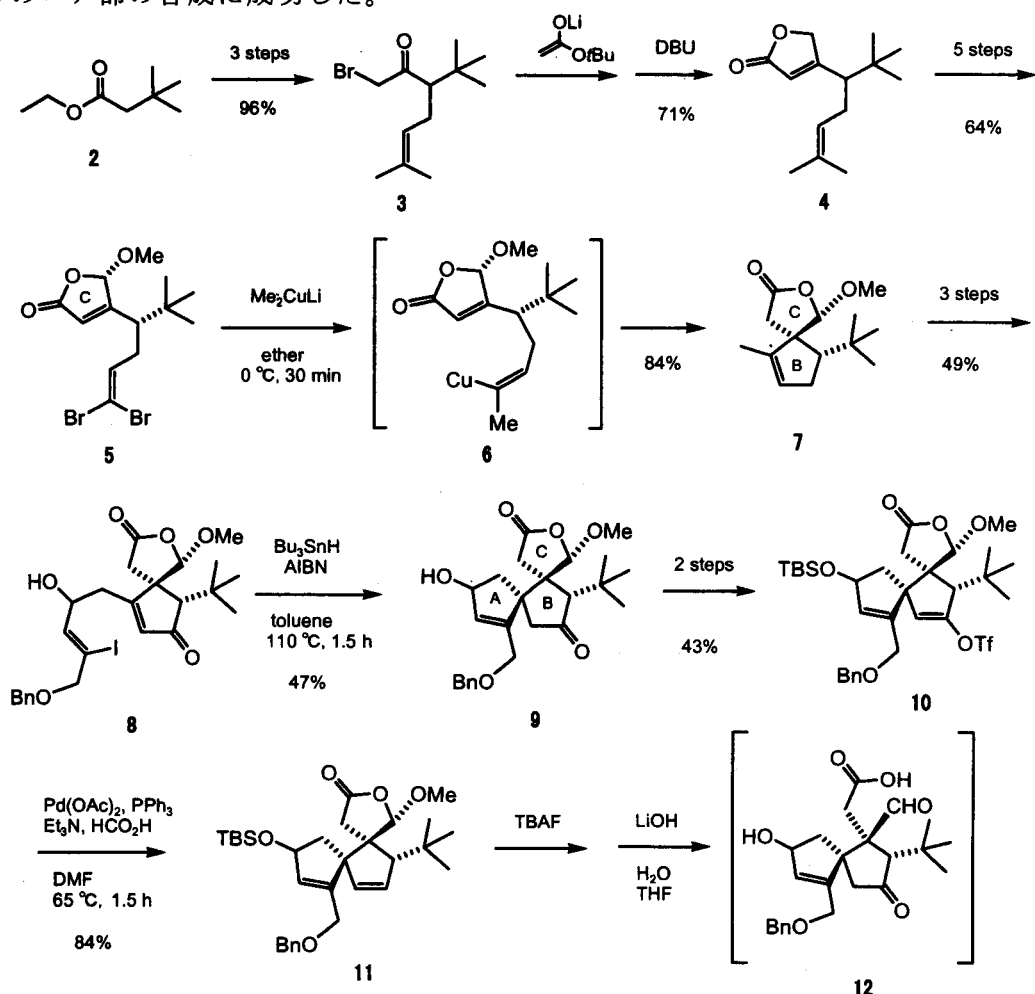


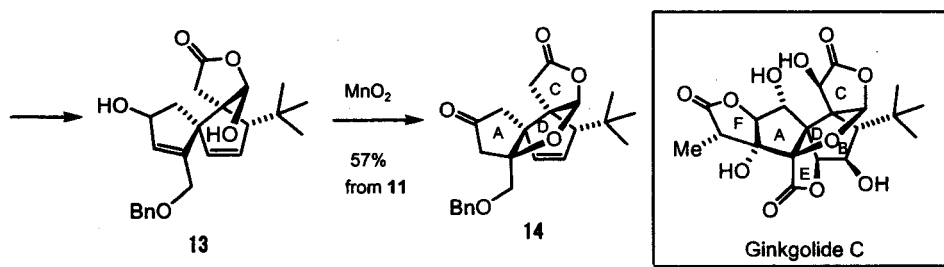
イチョウの苦味成分として単離されたギンゴライドはアレルギーや喘息に深くかかわる血小板活性化因子の作用を強力に抑制することが知られている。また近年、アルツハイマー病の悪化防止にも有効であることが発見され、注目を集めている。ギンゴライドは6つの環がカゴ型分子を形成し、そのユニークな化学構造および生物活性の両面から多くの合成化学者の興味を集めてきた。ギンゴライドの合成上

の最重要課題は、連続する2つのスピロ四級不斉炭素をいかに立体選択的に構築するかという点にある。本研究では、不飽和ラク톤の分子内共役付加反応および分子内ラジカル環化反応を鍵反応とする合成ルートを立案し、これまで達成されていないギンゴライドCの全合成を目指した。



市販のエステル **2** からプロモケトン **3** を経由して合成した不飽和ラクトン **5** に対し Me_2CuLi を作用させると (*Z*)-ビニル銅中間体 **6** を経て分子内共役付加反応が進行し、スピロ環化体 **7** が単一の立体異性体として高収率で得られた。スピロラクトン **7** から3工程で誘導したヨードアルケン **8** をラジカル環化反応に付したところ、分子内付加が *t*-Bu 基の反対側から立体選択的に進行し、望む三環性化合物 **9** を与えた。さらに2工程で B 環ケトンを変換後、ギ酸還元によりオレフィン **11** へ導いた。シリル保護基を除去した後、ラク톤を加水分解して生じたアルコール **13** を MnO_2 で酸化すると分子内 Michael 付加反応が進行し、ギンゴライドの ABCD 環に相当する四環性化合物 **14** が得られた。このように2つの立体選択的スピロ環化反応を鍵工程とする独自の環構築法を開発し、隣接する2つのスピロ四級不斉炭素を含むギンゴライドCのコア部の合成に成功した。





学位論文審査の要旨

主 査	教 授	宮 下 正 昭
副 査	教 授	及 川 英 秋
副 査	教 授	鈴 木 孝 紀
副 査	教 授	坂 口 和 靖
副 査	助教授	谷 野 圭 持

学 位 論 文 題 名

Studies Toward Total Synthesis of Ginkgolides

(ギンゴライドの全合成研究)

ギンゴライドはイチョウの苦味成分でアレルギーや喘息に深く関わっている血小板活性化因子の作用を強力に抑制するユニークな生物活性を示すとともに、近年アルツハイマー病の防止にも有効であることが報告され注目されている。

ギンゴライドは高度に酸素官能基化されたカゴ型分子で、6個の環が縮環した極めて複雑な化学構造を有するジテルペン系化合物である。顕著な生物活性ならびに薬理活性に加え、複雑な化学構造を有することから多くの科学者の関心を集め、ギンゴライドの化学合成を巡って内外で活発な研究が行われている。申請者は博士課程の研究課題として最も酸化状態が高く最も合成が難しいギンゴライド C の全合成研究を目指した。ギンゴライドの合成上の最重要課題は隣接する二つのスピロ四級不斉炭素の立体選択的構築であるが、有機銅試薬を用いる新しい分子内共役付加反応に基づくスピロ四級不斉炭素の立体選択的構築ならびにラジカル環化反応を基軸とするもう1個のスピロ四級不斉炭素の立体選択的構築を考案し、ギンゴライドの全合成研究を展開した。

第1章では3置換ヨードアルケンの新規合成法の開発ならびに分子内環化反応への展開について記述している。ヨードアルケンは様々なクロスカップリング反応に広く利用できることから、それらの位置および立体選択的合成法の開発は有機合成上の重要な課題である。しかし従来のヨードアルケンの合成法は2置換に関するものが多く、これに対し3置換のヨードアルケンの合成法は非常に限られていた。こ

のような背景のもと、申請者は新たにジブロモアルケンと Gilman 試薬を組み合わせた Z-選択的 3 置換ヨードアルケンの合成法を開発するとともに、系内に生じるビニル銅中間体を巧みに利用する新しい分子内環化反応を開発した。

第 2 章では、上記の有機銅試薬を用いた分子内共役付加反応によるスピロ四級不斉炭素の立体選択的構築ならびにラジカル環化反応をキーステップとするもう 1 個のスピロ四級炭素の立体選択的構築について記述しており、これらの合成法によりギンゴライドの合成上の最重要課題である ABCDE 環部の立体選択的合成に成功した。なお本成果を第 48 回香料・テルペンおよび精油に関する討論会で発表し、ベストプレゼンテーション賞を受賞した。

このようにジブロモアルケンと Gilman 試薬を組み合わせた Z-選択的 3 置換ヨードアルケンの新しい合成法を開発するとともに、系内に生じるビニル銅中間体を巧みに利用する斬新な分子内環化反応を開発し、本法をギンゴライドの全合成研究に展開した。その結果、合成が最も難しいギンゴライドの ABCDE 環部の立体選択的合成に成功した。

よって著者は、北海道大学博士(理学)の学位を授与される資格あるものと認める。