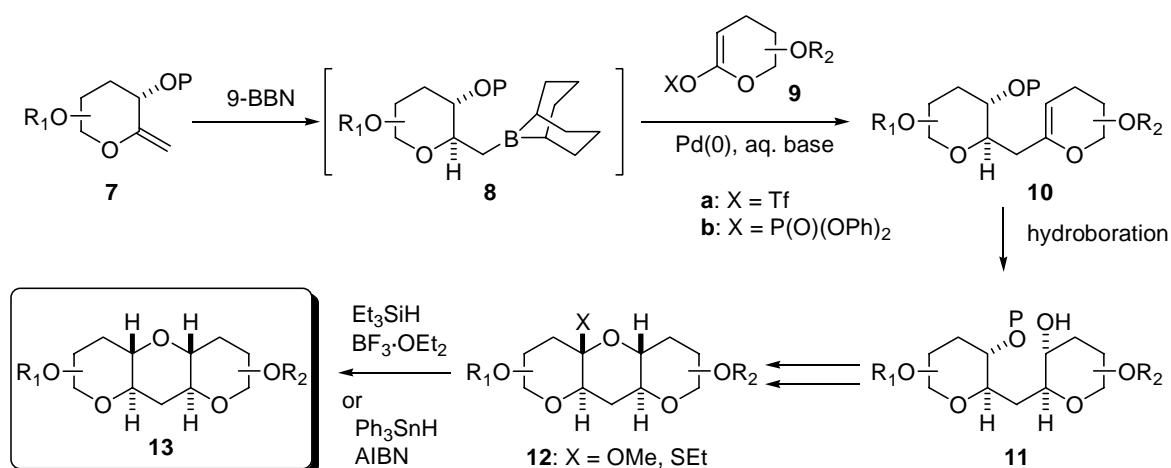


との鈴木 - 宮浦カップリング反応¹⁾が円滑に進行してエーテル環連結体 **10** を高収率で与えることを見出した。さらに還元的エーテル化による 6 員環閉環 (**12** → **13**) と組み合わせることにより収束的なポリエーテル骨格構築法を開発し (Scheme 1), 海産ポリエーテル系天然物合成へと展開してきた²⁾。本講演では, この合成方法論を用いた神経毒ガンビエロールの全合成³⁾と構造活性相関⁴⁾, 細胞毒性ポリエーテル・ギムノシン-A の全合成⁵⁾について紹介したい。



Scheme 1. Suzuki-Miyaura Coupling-based Strategy for Convergent Synthesis of Polyethers.

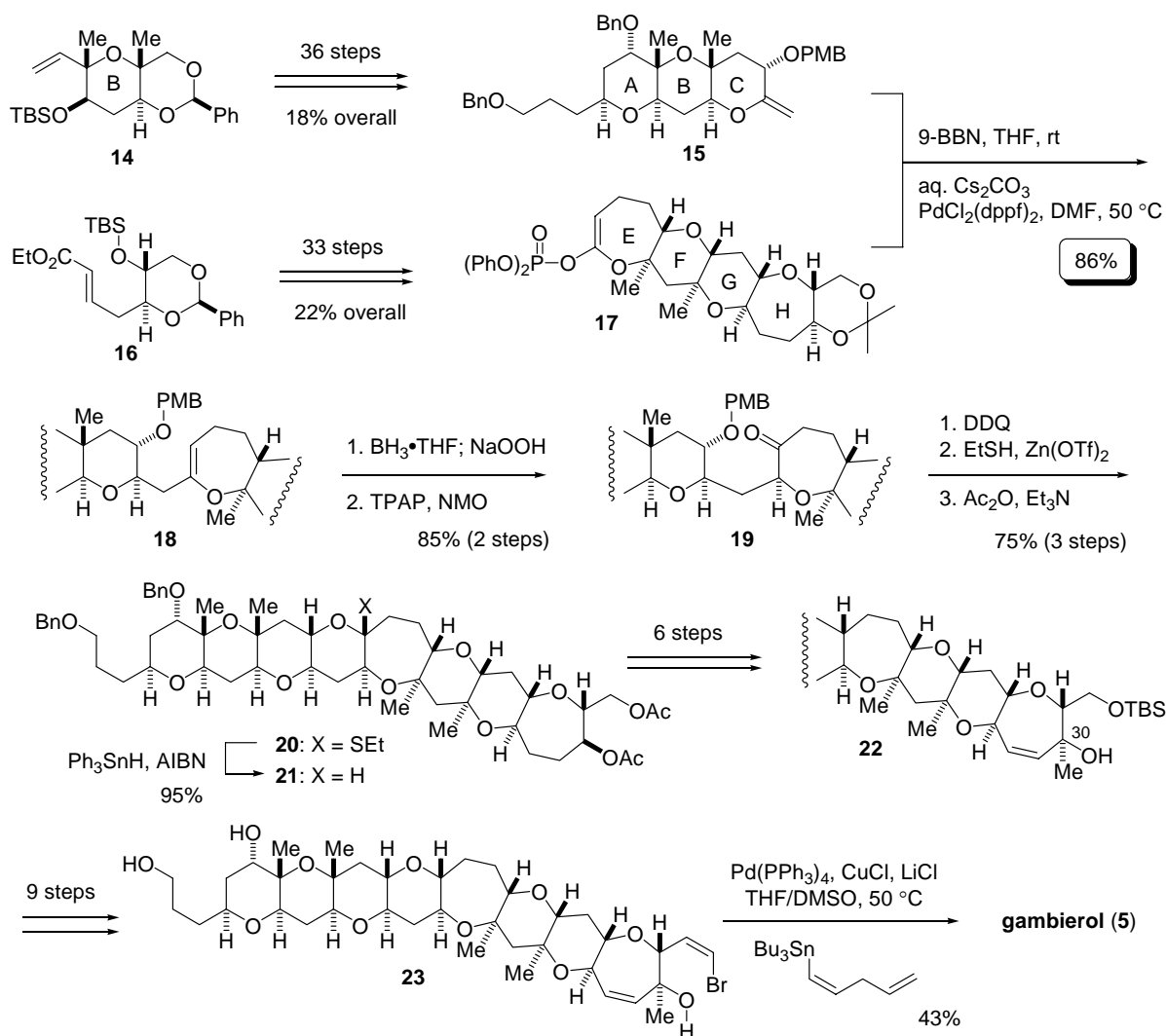
2. 神経毒ガンビエロールの全合成³⁾

ガンビエロール(**5**)はシガテラ原因渦鞭毛藻 *Gambierdiscus toxicus* からマウス致死成分として, シガトキシン類縁体とともに単離・構造決定されたポリエーテル系天然物である⁶⁾。その毒性は腹腔内投与による最小致死量が 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と強く, またマウスの中毒症状がシガテラの主要原因毒シガトキシンのそれと類似していることから, ガンビエロールのシガテラ中毒への関与が推定されている。またごく最近, ガンビエロールがプレベトキシンの電位依存性 Na^+ チャネルへの結合を弱いながらも阻害することが報告された⁷⁾。しかし, ガンビエロールは極微量成分であり, 毒性発現機構の解明や詳細な生物活性の評価を行うためには化学合成による試料の供給ルートを確立することが不可欠である。我々は, 前述の鈴木 - 宮浦カップリング反応を用いる収束的ポリエーテル骨格構築法を応用してガンビエロールの最初の全合成を達成し, 量的供給を実現した。

ガンビエロールの, 不安定でしかも立体選択的構築の困難な共役 (*Z,Z*)-ジエンを含むトリエン側鎖を全合成の最終段階で導入することとし, 8 環性ポリエーテル骨格を鈴木 - 宮浦カップリング反応を用いて ABC 環と EFGH 環の連結により合成することを計画した。まず ABC 環部エキソエノールエーテル **15** を, B 環に相当する既知化合物 **14** を出発物質として, 分子内 hetero-Michael 反応による A 環構築, 6-endo 環化反応による C 環構築を順次行うことにより合成した (**14** から 36 段階, 全収率 18%)。一方, EFGH 環部エノールホスフ

エート 17 の合成に関しては, F 環および H 環の構築に中田らの SmI₂ を用いる還元的環化反応を, G 環構築に 6-endo 環化をそれぞれ利用することによりグラムスケールにて調達可能な合成ルートを開発した (16 から 33 段階, 全収率 22%)。

次に, 鈴木-宮浦反応による両フラグメントのカップリングを行った。ABC 環部エキソエノールエーテル 15 を 9-BBN でヒドロホウ素化してアルキルボランとし, これと EFGH 環部エノールホスフェート 17 を, 塩基として Cs₂CO₃ を用いて PdCl₂(dppf) 触媒存在下 DMF 中 50 °C で反応させたところ, 目的とするカップリング生成物 18 を収率 86% で得ることができた。続く立体選択的なヒドロホウ素化と生じた水酸基の酸化によりケトン 19 とし, 保護基の変換と混合チオケタール化により 20 とした後, ラジカル還元を行い 8 環性ポリエーテル骨格 21 の合成に成功した。さらに, 伊藤-三枝法による H 環二重結合の導入と C30 位メチル基の立体選択的導入を行い 3 級アルコール 22 とし, ジブロモオレフィンの立体選択的還元を経て (Z)-ビニルブロミド 23 へと導いた。最後に, Pd(PPh₃)₄/CuCl/LiCl 触媒系を用いる Corey らの改良 Stille 反応によりトリエン側鎖の導入を行い, ガンビエロール(5)の最



Scheme 2. Total Synthesis of Gambierol.

初の全合成を達成した。合成品の ^1H , ^{13}C NMR, HRMS および CD スペクトルは天然物と完全に一致し, さらに天然物とほぼ同等のマウス致死毒性を示すことを確認した。これによりガンビエロールの絶対立体配置を含む全構造を確認することができた。

3. ガンビエロールの生物活性と構造活性相関⁴⁾

今回の全合成により, ガンビエロールの生物活性を詳細に検討するために必要な試料の調達 (>100 mg) を実現した。ガンビエロールがシガテラ中毒に関与している可能性を考慮し, *in vivo* における生物活性を詳しく評価するために, 合成ガンビエロールをマウスに経口投与し, 急性毒性の評価と組織損傷部の電子顕微鏡観察を行った。その結果, ガンビエロールが強い経口毒であることが明らかとなり, その標的臓器が肺である可能性が強く示唆された⁸⁾。

また, ガンビエロールの活性発現機構解明のためのプローブ分子の合理的設計・合成を目的として構造活性相関研究を展開した。全合成の重要中間体である化合物 **21** を出発物質として, 1 位および 6 位水酸基に関して 4 種類の化合物, H 環官能基とトリエン側鎖に関して 14 種類の化合物, 合計 18 種類の構造改変体を合成した。これらはいずれも天然物の誘導化では調製が困難なものである。得られた多様な構造改変体に対してマウス致死毒性

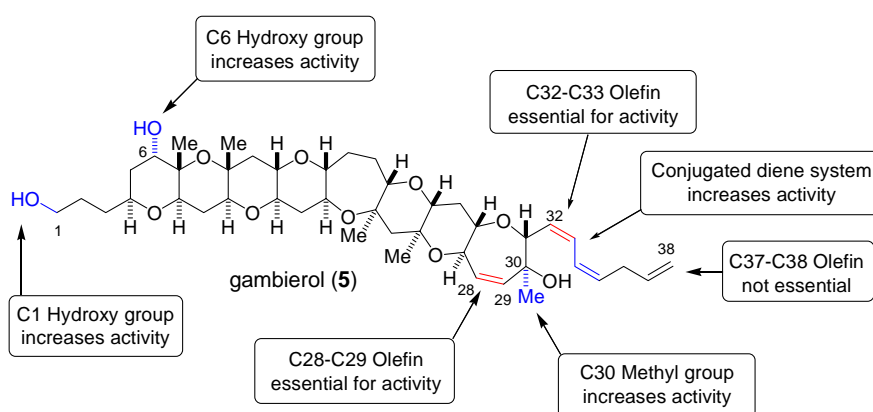


Figure 2. Summary of SAR Studies of Gambierol.

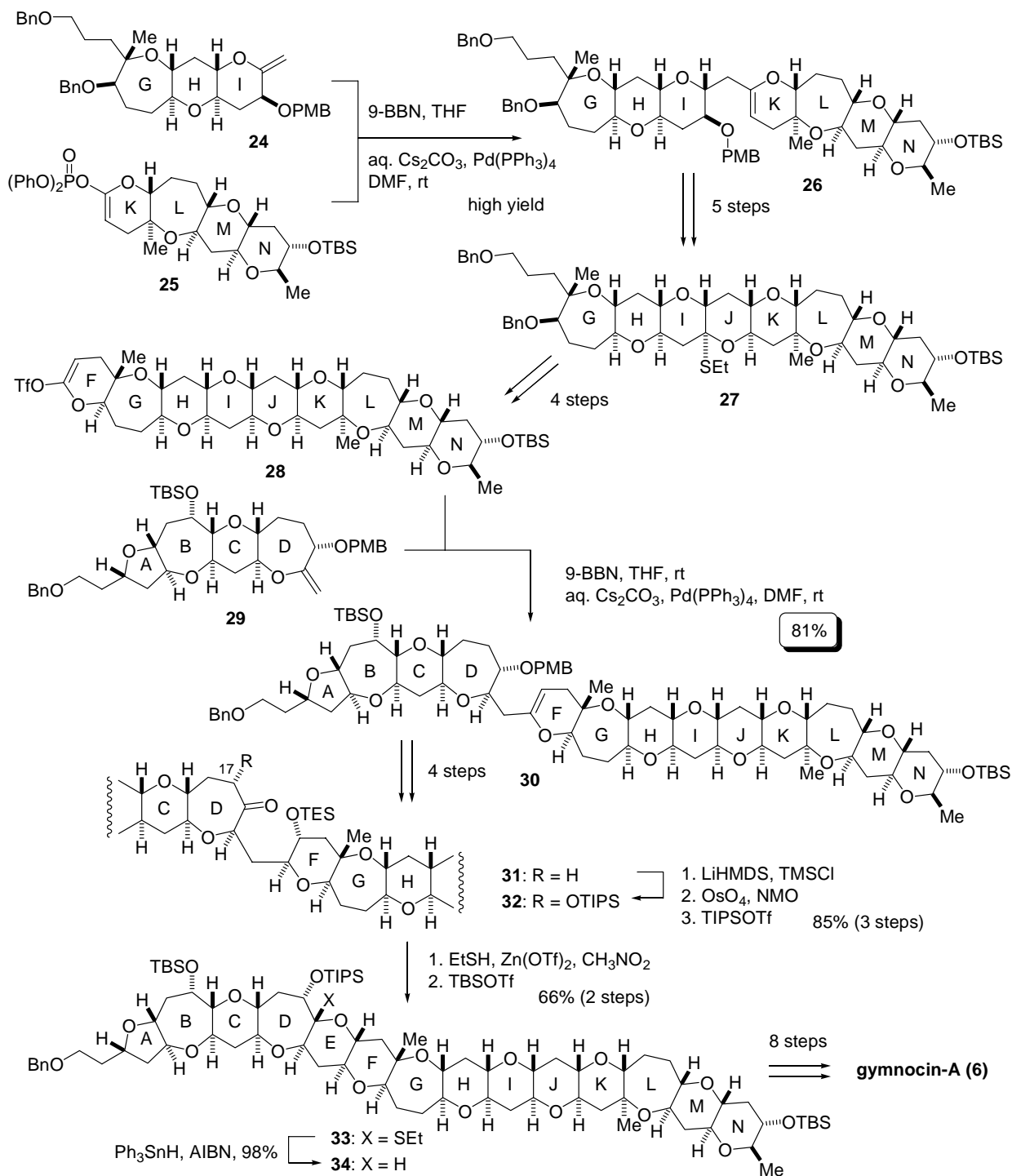
を指標として活性評価を行うことにより, 海産ポリエーテル系天然物として初めての系統的な構造活性相関を明らかにした。これによりガンビエロールの致死毒性発現には, H 環部二重結合, 共役ジエンを含む適切な長さを持った側鎖が必須の構造要因であることがわかった (Figure 2)。

4. 細胞毒性ポリエーテル・ギムノシン-A の全合成⁵⁾

ギムノシン-A (**6**) は赤潮原因渦鞭毛藻 *Karenia mikimotoi* から単離・構造決定されたポリエーテル化合物であり, 従来知られる中で最大の14個のエーテル環が縮環した構造を持つ⁹⁾。また, これまでのポリエーテル系海産毒と異なり, マウスリンパ腫細胞 P388に対して

細胞毒性 ($EC_{50} = 1.3 \mu\text{g/mL}$) を示す点で特徴的である。我々は、上記の鈴木 - 宮浦カップリング反応を基盤とする収束的ポリエーテル合成戦略を駆使することによりギムノシン-Aの最初の全合成を達成した。

まず、分子の対称性を考慮して共通中間体からGHI環24およびKLMN環25をそれぞれ合成し、両者を鈴木 - 宮浦カップリング反応により連結して26を高収率で得た (Scheme 3)。



Scheme 3. Total Synthesis of Gymnocin-A.

さらに、混合チオケタール27へと誘導し、ラジカル還元によるJ環の構築を経てFGHIJKLMN環部エノールトリフラート28を合成した。

ABCD環部エキソエノールエーテル29を9-BBNでヒドロホウ素化し、得られたアルキルボランとエノールトリフラート28をCs₂CO₃水溶液、Pd(PPh₃)₄触媒の存在下DMF中室温で反応させたところ、高収率(81%)でカップリング生成物30を得ることができた。次いで、立体選択的なヒドロホウ素化を経て誘導したケトン31から得られるエノールシリルエーテルのOsO₄酸化により17位水酸基を立体選択的に導入後、シリル化してα-シロキシケトン32とした。さらに、混合チオケタール化33に導いた後、ラジカル還元してE環を構築し、14環性ポリエーテル骨格34の合成に成功した。最後に、保護基の変換と側鎖導入を行いギムノシン-A(6)の最初の全合成を達成した。得られた6の¹H, ¹³C NMRおよびHRMSスペクトルは天然物のものと完全に一致した。

6. おわりに

ラクトン由来のエノールトリフラートあるいはホスフェートの鈴木-宮浦カップリング反応を基盤とした収束的ポリエーテル骨格合成法を開発し、海産ポリエーテル系天然物の全合成に応用した。これにより我々の合成方法論がポリエーテル合成におけるフラグメントカップリングプロセスとして極めて有効であることを実証した。今後、有機合成化学が海産ポリエーテル分子の多様で強力な生物活性発現の謎を解く鍵となることを期待したい。

7. 参考文献

1. For reviews on the Suzuki-Miyaura coupling reaction, see: (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457. (b) Chemler, S. R.; Trauner, D.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4544. (c) Miyaura, N. In *Topics in Current Chemistry*, Vol. 219; Springer-Verlag: Heidelberg, **2002**, 11. (d) Suzuki, A.; Brown, H. C. In *Organic Syntheses Via Boranes*, Vol. 3; Aldrich Chem. Co. Inc.: Wisconsin, **2003**.
2. (a) Sasaki, M.; Fuwa, H.; Inoue, M.; Tachibana, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9027. (b) Sasaki, M.; Fuwa, H.; Ishikawa, M.; Tachibana, K. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1075. (c) Sasaki, M.; Noguchi, K.; Fuwa, H.; Tachibana, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1425. (d) Takakura, H.; Noguchi, K.; Sasaki, M.; Tachibana, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1090. (e) Takakura, H.; Sasaki, M.; Honda, S.; Tachibana, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2771. (f) Sasaki, M.; Ishikawa, M.; Fuwa, H.; Tachibana, K. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1889. (g) Fuwa, H.; Fujikawa, S.; Tachibana, K.; Takakura, H.; Sasaki, M. *Tetrahedron Lett.*, in press.
3. (a) Fuwa, H.; Sasaki, M.; Tachibana, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8371. (b) Fuwa, H.; Sasaki, M.; Tachibana, K. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3019. (c) Fuwa, H.; Sasaki, M.; Tachibana, K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3549. (d) Fuwa, H.; Sasaki, M.; Satake, M.; Tachibana, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2981. (e) Fuwa, H.; Kainuma, N.; Tachibana, K.; Sasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14983.
4. (a) Fuwa, H.; Kainuma, N.; Satake, M.; Sasaki, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2519. (b) Fuwa, H.; Kainuma, N.; Tachibana, K.; Satake, M.; Sasaki, M., submitted to *Eur. Chem. J.*
5. (a) Sasaki, M.; Tsukano, C.; Tachibana, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1747. (b) Sasaki, M.; Tsukano, C.; Tachibana, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4351. (c) Tsukano, C.; Sasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14294.
6. (a) Satake, M.; Murata, M.; Yasumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 361. (b) Morohashi, A.; Satake, M.; Yasumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 97.
7. Inoue, M.; Hirama, M.; Satake, M.; Sugiyama, K.; Yasumoto, T. *Toxicon* **2003**, *41*, 469.
8. Ito, E.; Suzuki-Toyota, F.; Toshimori, K.; Fuwa, H.; Tachibana, K.; Satake, M.; Sasaki, M. *Toxicon* **2003**, *42*, 733.
9. Satake, M.; Shoji, M.; Oshima, Y.; Naoki, H.; Fujita, T.; Yasumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5829.