

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

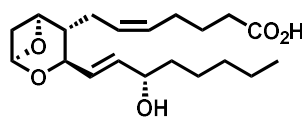
## 主論文の要旨

論文題目 環状アセタール構造を有する生物活性天然物の合成研究

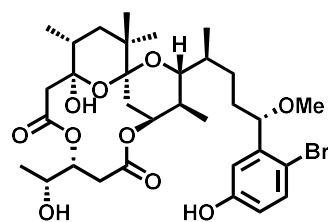
氏名 野倉 吉彦

## 論文内容の要旨

Thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>, **1**) は、アラキドン酸から合成される強力な血小板凝集物質である。本化合物は、特徴的な歪んだオキセタンアセタール (dioxabicyclo[3.1.1]heptane) 構造を有するため非常に不安定で、単離して構造



Thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>, **1**)

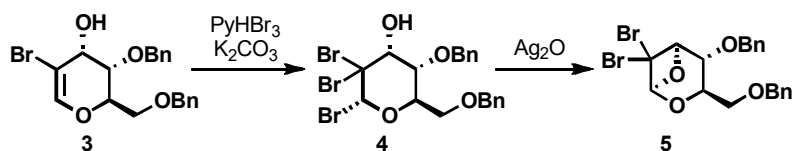


Aplysiatoxin (ATX, **2**)

決定することが困難であったが、W. C. Still らによる全合成 (1985 年) によってその存在が証明された。一方、Aplysiatoxin (ATX, **2**) は、海洋シアノバクテリアが生産するポリケチド系天然物で、プロテインキナーゼ C の強力な活性化剤として知られる。本化合物は、スピロアセタール環を含む複雑な 12 員環マクロジオリド構造とその不安定性から、岸義人らによる全合成 (1987 年) が一例あるのみである。本研究では、これら重要天然物の環状アセタールを含む骨格の効率的な合成法の開発を目的として研究を展開した。

### 1. TXA<sub>2</sub> の dioxabicyclo[3.1.1]heptane の合成研究

まず糖質 D-glucal から、4 工程で環化前駆体 **3** を合成した。得られた **3** に対して PyHBr<sub>3</sub> を加えブromoエーテ



ル環化を試みたが、目的の環化体 **5** は得られず、予期していなかったトリブロモ体 **4** が高収率で得られた。しかし得られた **4** は Ag<sub>2</sub>O を用いた条件で、所望の dioxabicyclo[3.1.1]heptane 骨格を有するジブロモ体 **5** へと変換可能であった。今後、本方法を利用すれば多様な TXA<sub>2</sub> 類縁体が容易に合成可能になると期待される。

## 2. ATX の合成研究

ATX に含まれるスピロアセタール骨格を、イノン **12** に対する 2 回の分子内 Oxy-Michael 付加によって構築し、**12** は 2 つのセグメント、アルキン **8** とアルデヒド **11** から合成する計画を立て研究を進めた。アルキン **8** は、市販の 3-メチル-1-ブチン(**6**)から 7 工程で合成した。ここで、4 位メチル基は Evans のキラルオキサゾリジノン補助基を用いた不斉アルキル化により導入し、高い光学純度の **8** を得た。一方、アルデヒド **11** は光学活性原料である (-)- $\beta$ -citronellene (**9**)を出発原料とし 9 工程で合成した。ここで、10 位と 11 位の不斉中心は Brown の不斉クロチル化によって、15 位の不斉中心は Noyori 不斉還元によって高立体選択的に導入した。得られたアルキン **8** とアルデヒド **11** とのカップリングは、**8** から発生させたジアニオンの **11** のアルデヒドに付加によって行い、生じた 9 位水酸基を酸化することで環化前駆体であるイノン **12** を高収率で合成した。11 位水酸基からの最初の Oxy-Michael 付加による環化反応は、**12** に対してプロトン酸である Amberlyst-15<sup>®</sup>を作用させることで進行し、ジヒドロピロン **13** を高収率で得た。続いて **13** のカルボン酸へ酢酸ユニットを導入後、NBS を作用させることで 2 回目の環化反応が立体選択的に進行し、所望のスピロアセタール **15** を単一生成物として得た。8 位臭素をラジカル還元で除去した後、9 位ケトンをも不斉還元することで ATX の主骨格の全ての不斉中心を揃えた中間体 **16** を得ることができた。この化合物はマクロジオリド環を構築することで ATX の全合成が達成できる重要中間体である。今後、ATX とその関連物質の合成に活用されることが期待される。

