

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

氏 名 野 倉 吉 彦

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

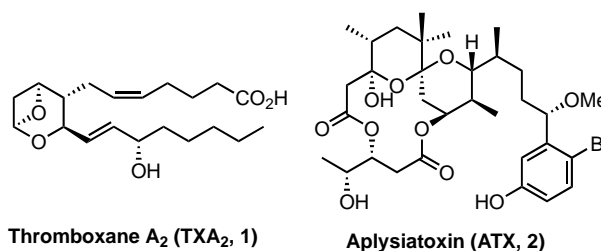
論文審査担当者

主 査	名古屋大学教授	西 川 俊 夫
委 員	名古屋大学教授	小 鹿 一
委 員	名古屋大学教授	北 将 樹
委 員	名古屋大学准教授	中 崎 敦 夫
委 員	名古屋大学助教	安 立 昌 篤

論文審査の結果の要旨

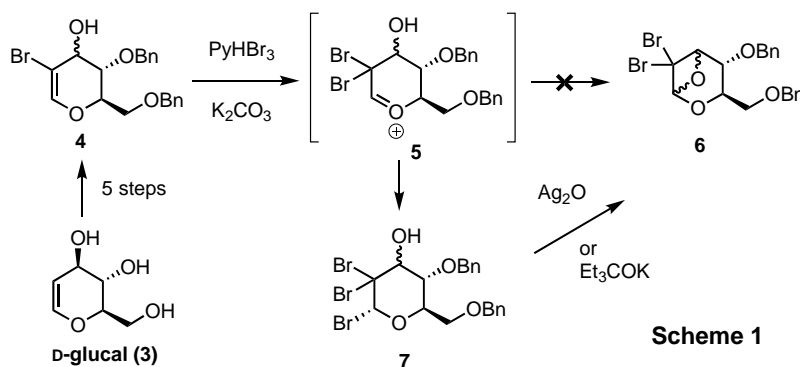
Thromboxane A₂ (TXA₂, **1**) は、アラキドン酸から合成される強力な血小板凝集作用を有する生理活性物質である。本化合物は、歪んだオキセタンアセタール (dioxabicyclo[3.1.1]heptane) 構造を有するため極めて不安定で、単離・構造決定が困難であったが、W. C. Still らによる全合成(1985年)によってその存在が証明された。一方、Aplysiatoxin (ATX, **2**) は、海洋シアノバクテリアが生産するポリケチド系天然物で、プロテインキナーゼ C の強力な活性化剤として知られる。本化合物は、スピロアセタール環を含む複雑な 12 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。

本博士論文は、これら 2 つの生理活性天然物に含まれる環状アセタール骨格の効率的な化学合成法の開発について述べたものである。

1. TXA₂ の dioxabicyclo[3.1.1]heptane 骨格の合成

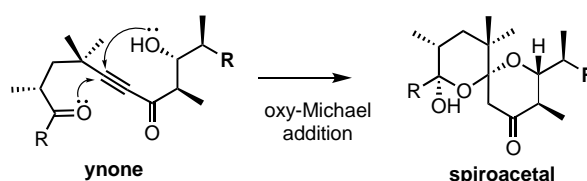
まず、入手容易な糖質 D-glucal (**3**) を出発原料として、5 工程で環化前駆体 **4** を合成した (Scheme 1)。得られた **4** に対して Br⁺源として PyHBr₃ を加えブromoエーテル環化を試みたが、目的の環化体 **6** は得られず、予期していなかったトリブromo体 **7** が高収率で得られた。オキソニウム中間体 **5** は発生したが、歪みのために、オキセタンアセタールが形成できなかつたと考えられた。しかし得られた **7** は、Ag₂O を用いた Koenigs-Knorr 合成、あるいは Et₃COK を用いた Williamson エーテル合成の条件で、

所望の dioxabicyclo[3.1.1] heptane 骨格を有するジブromo体 **6** へと変換可能であった。今後、本方法を利用すれば、このオキセタンアセタールを含む多様な TXA₂ 類縁体が容易に合成可能になると期待される。

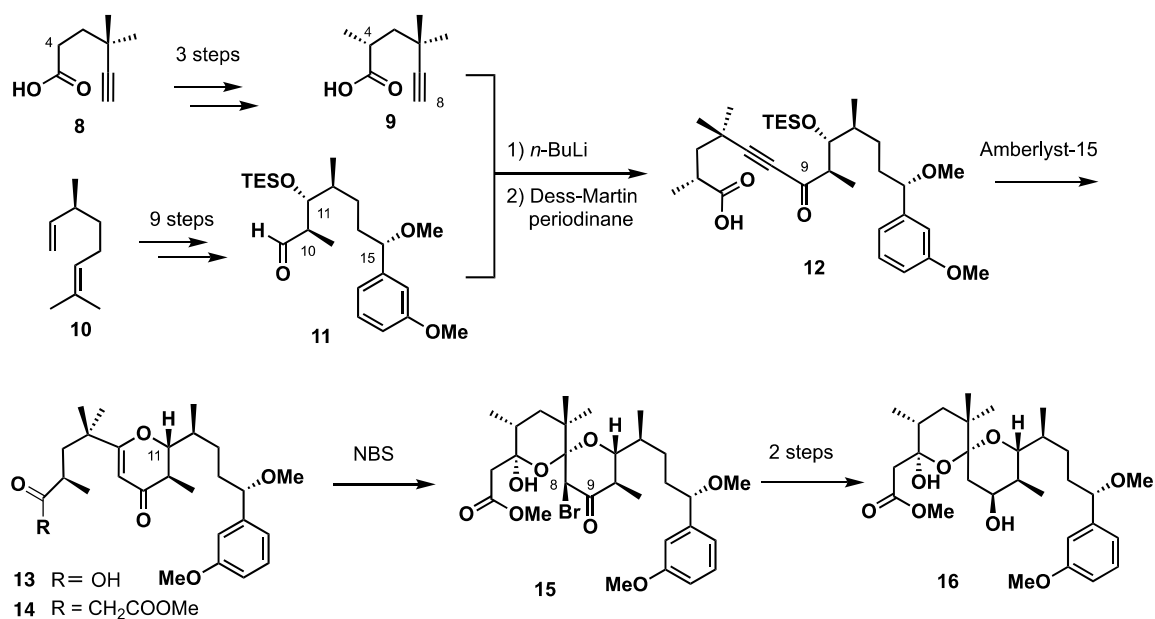


2. ATX のスピロアセタールセグメントの合成

ATX に含まれるスピロアセタール骨格の構築法について、いくつかの可能性を検討し、右図に示すようにイノンに対する 2 回の分子内 oxy-Michael 付加によって構築する計画を立案した。



ATX のスピロアセタールセグメントの合成に必要な環化前駆体 **12** は、Scheme 2 に示したように合成した。まず、左側部分 **9** は、既知のアセチレンカルボン酸 **8** から Evans の不斉アルキル化によって合成した。一方、右側部分 **11** は、(-)- β -citronellene (**10**) 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。両者のカップリングは、**9** から発生させたジアニオンのアルデヒド **11** への付加によって行い、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。最初の oxy-Michael 付加による環化反応は、酸性イオン交換樹脂 Amberlyst-15 を作用させると 11 位水酸基上の TES 基の脱保護を伴って進行し、**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し、得られた **14** へ NBS を作用させることで 2 回目の oxy-Michael 付加による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 位ケトンを不斉還元することで **16** を得ることができた。この化合物は、ATX の主骨格の全ての官能基と不斉中心を揃えており、マクロジオリド環を構築することで ATX の全合成できる重要中間体である。



Scheme 2

以上、野倉は環状アセタール構造を含む TXA₂ と ATX の重要骨格の効率的な新合成法を開発し、関連化合物の合成供給に道を開いた。本成果は、生物有機化学および関連分野の発展に大きな貢献をしたと考えられる。本学位審査委員会は、野倉吉彦の本論文が博士（農学）の学位論文として十分価値のあるものであると認め、論文審査に合格と判定した。