

主論文の要約

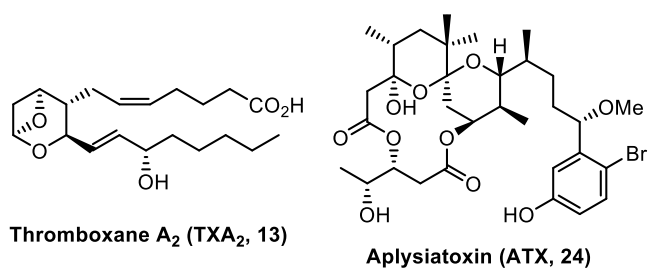
名古屋大学 大学院生命農学研究科 応用分子生命科学専攻
生命機能化学講座 生物有機化学研究分野
野倉 吉彦

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

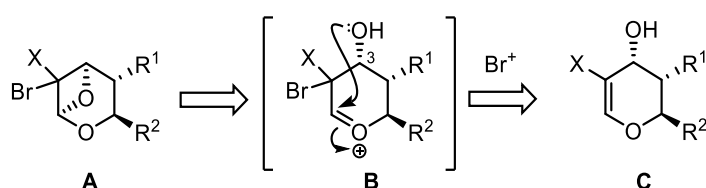
1. 序論

Thromboxane A₂ (TXA₂, **13**) は、アラキドン酸から生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。歪んだオキセタンアセタール構造を有することから単離して構造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¹⁾。一方、Aplysiatoxin (ATX, **24**) 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²⁾。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。



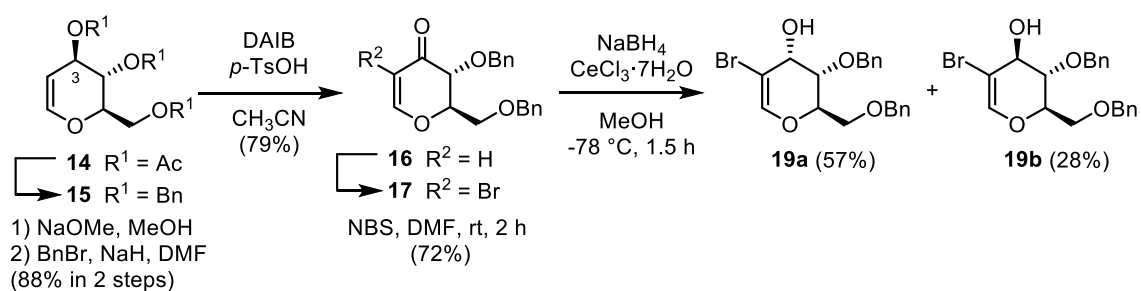
2. Thromboxane A₂ に含まれる dioxabicyclo[3.1.1]heptane 骨格の合成研究

TXA₂ に含まれる特徴的な dioxabicyclo[3.1.1]heptane 構造を有する化合物を、以下のようにブロモ環化反応により合成する計画を立てた (Scheme 1)。すなわち、環化前駆体 **C** に対し、ブロモ化することでオキソニウム中間体 **B** が生じ、分子内のオキソニウム炭素に対する 3 位水酸基からの攻撃により、TXA₂ の主骨格である dioxabicyclo[3.1.1]heptane 構造を有するブロモ化合物 **A** が合成できると考えた。ここで生成した **A** は、オキセタン環に臭素が置換していることで単離可能な安定性を有すると期待した。



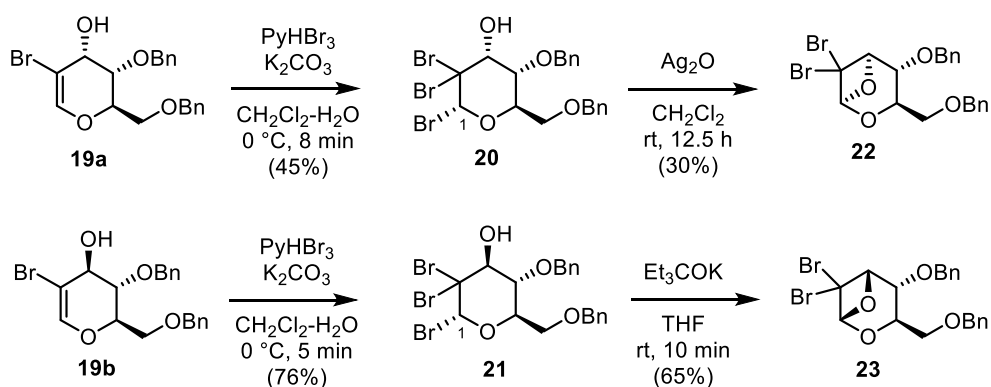
Scheme 1

環化前駆体である **C** (**19a**, **19b**) は以下のように合成した (Scheme 2)。市販品である **14** のアセチル基をベンジル基へと変換し、(diacetoxyiodo)benzene (DAIB)による選択的な C3 位酸化反応により、エノン **16** を高収率で得た。続いて NBS による C2 位の臭素化と、MeOH 溶媒中での Luche 還元により、**19a** と **19b** をそれぞれ 57%, 28%の収率で合成した。



Scheme 2

得られた **19a** 及び **19b** に対して、ブロモ環化を試みたが、目的の環化体は得られず、予期していなかったトリブロモ体 **20**, **21** がそれぞれ得られた (Scheme 3)。そこで、得られたトリブロモ体 **20** 及び **21** を活用したオキセタン合成を試みた。その結果、トリブロモ体 **20** は、Ag₂O を用いた分子内 Koenigs-Knorr 反応により、目的物であるビスクロオキセタンアセタール **22** へと導くことができた。一方トリブロモ体 **21** は Et₃COK を用いた分子内 Williamson エーテル合成反応によりビスクロオキセタンアセタール **23** へ収率良く導くことができた。なお、これらオキセタン化合物は、期待度通り、単離可能な安定性を有していた。



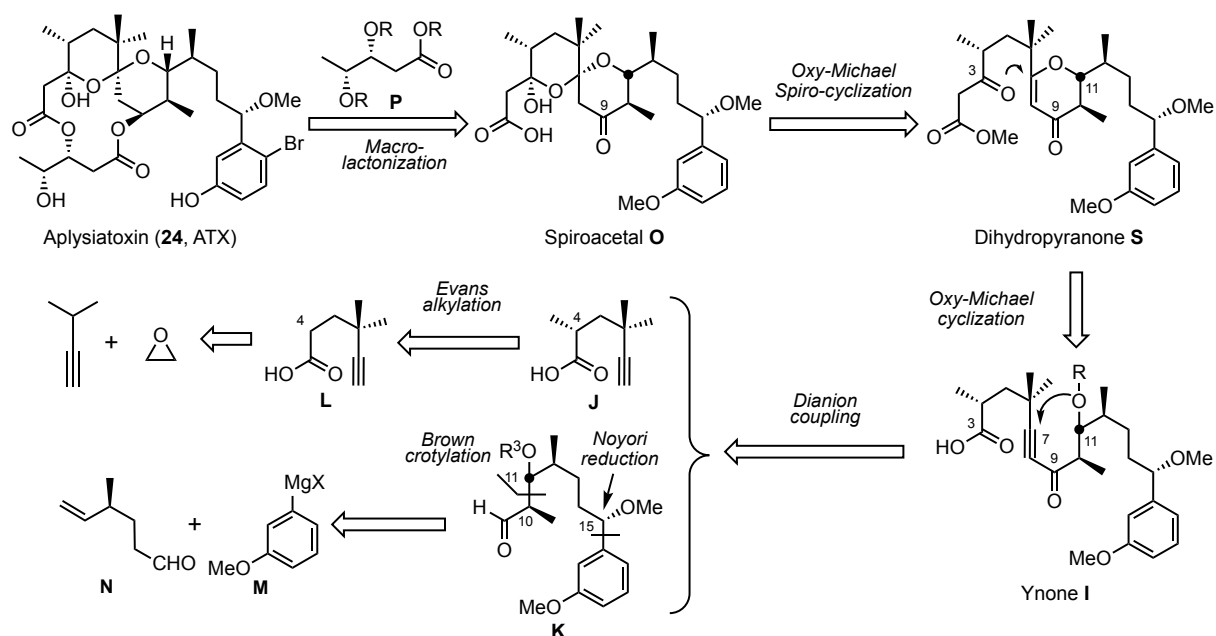
Scheme 3

本研究において、当初計画していたブロモ環化反応によるブロモ置換したビスクロオキセタンアセタール骨格の構築は達成できなかったが、D-glucal から合成したトリ

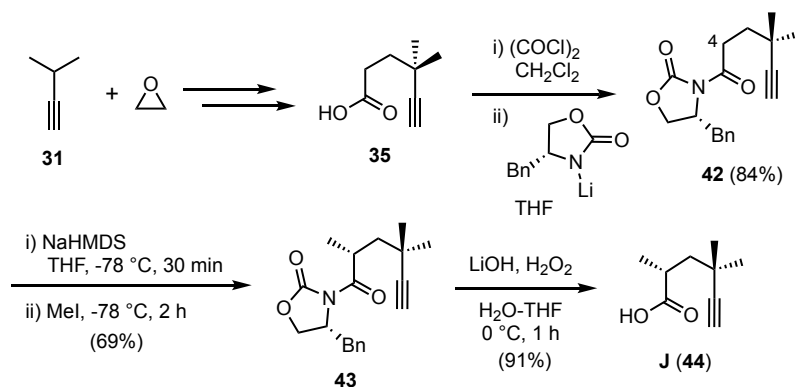
ブロモ体からの環化反応により、ジブロモ置換化された dioxabicyclo[3.1.1]heptane 骨格の簡易な合成法を開発することができた。今後、本方法を利用した TXA₂ 誘導体の合成が期待される。

3. Aplysiatoxin (ATX) の合成研究

ATX の中心骨格である 6 員環-6 員環スピロアセタールを、中間体 **I** のイノン部位に対する 11 位水酸基と 3 位カルボニルによる 2 回の分子内 oxy-Michael 反応により構築する計画を立案した (Scheme 4)。これによって得られる化合物 **O** の C9 位ケトンの立体選択的に還元し、最後にセグメント **P** との 2 回のエステル化により ATX の合成が達成できると考えた。イノン **I** は 2 つのセグメント、すなわちアルキン **J** とアルデヒド **K** とのカップリングによって合成する計画である。

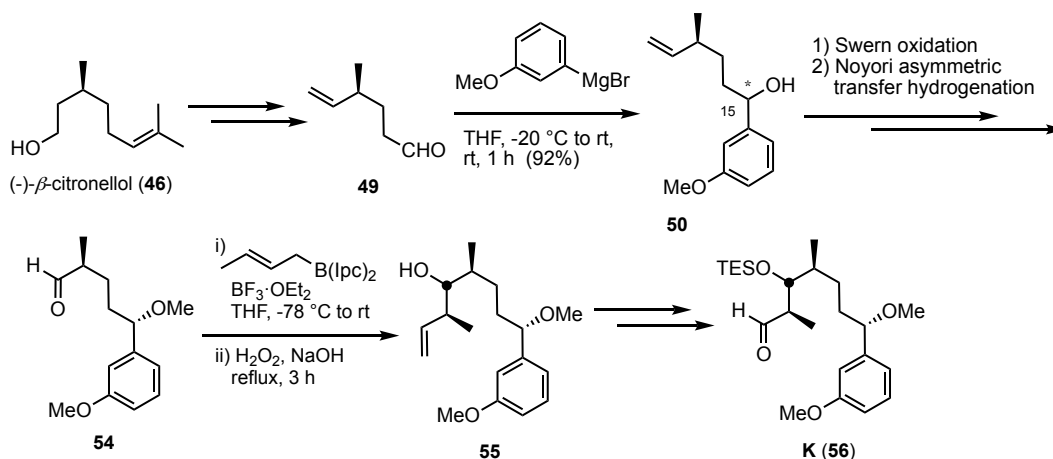


アルキン **J** は以下のように合成した (Scheme 5)。3-メチル-1-ブチン **31** を出発原料とし、既知の方法によりカルボン酸 **35** を合成した³⁾。得られたカルボン酸 **35** に Evans のキラル補助基を導入した後、C4 位の立体選択的なメチル化により、化合物 **43** を単一生成物として得た。続く加水分解によりキラル補助基を除去し、望むアルキン **J** (**44**) を高収率で得た。



Scheme 5

アルデヒド **K** は以下のように合成した (Scheme 6)。まず(-)- β -citronellol (**46**)を出発物質とし、既知の方法によりアルデヒド **49** を合成した⁴⁾。得られたアルデヒド **49** と 3-メトキシフェニルマグネシウムブロミドとの反応により、C15 位の水酸基が約 1:1 のジアステレオマー混合物である付加体 **50** を得た。C15 位水酸基の不斉中心は、Swern 酸化反応と $\text{RuCl}[(S,S)\text{-Tsdpen}](p\text{-cymene})$ 触媒を用いた野依不斉水素移動反応により高立体選択的に構築した。生じた 2 級水酸基のメチル化と続くビニル基のオゾン酸化によりアルデヒド **54** を合成した。アルデヒド **54** に対する Brown 不斉クロチル化は高立体選択的に進行し、所望の立体配置を有するアルコール **55** を単一生成物として得た。生じた 2 級水酸基を TES 基によって保護し、ビニル基のオゾン酸化することにより、アルデヒド **K (56)** を収率よく合成した。

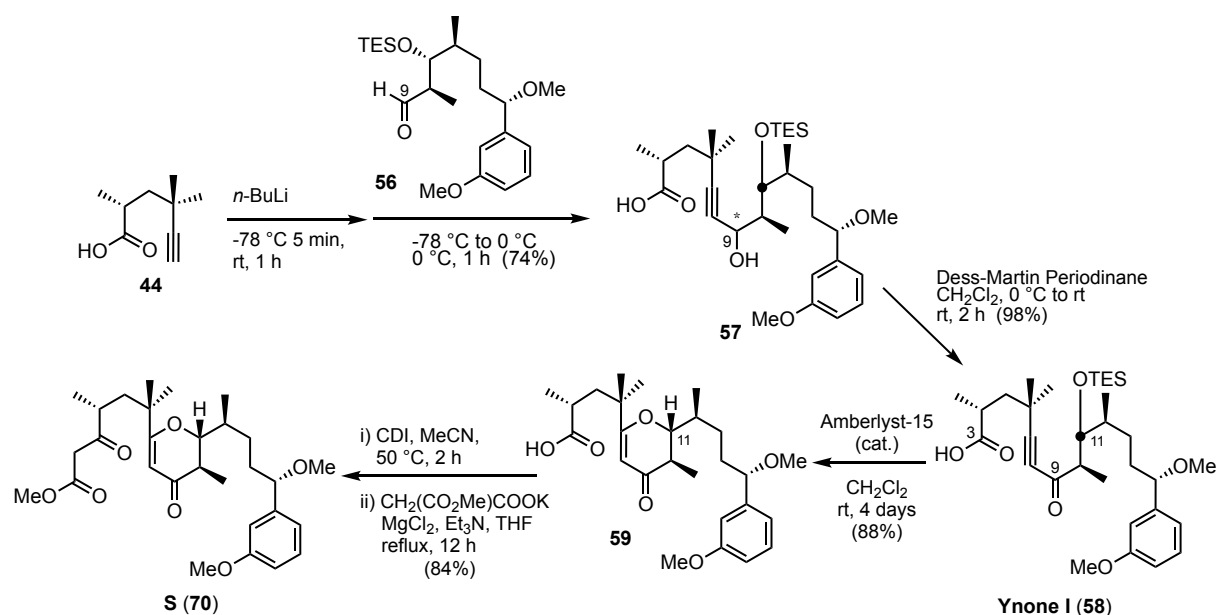


Scheme 6

2つのセグメント **J (44)** と **K (56)** が合成できたので、次にアルキン **44** のアセチリドを使ったアルデヒド **56** とのカップリングを検討した (Scheme 7)。アルキン **44** から 2 当量の $n\text{-BuLi}$ を使ってジアニオンを発生させ、アルデヒド **56** と反応させることで、C9 位に由来する 3:1 のジアステレオマー混合物として付加体 **57** を得た (収率

74%)。続く Dess-Martin Periodinane による酸化反応でイノン **I** (**58**)を高収率で合成した。

イノン **58** からの環化反応を種々検討した結果、プロトン酸である Amberlyst-15 を作用させると C11 位水酸基による oxy-Michael 反応が進行し、ジヒドロピラン **59** が単一の生成物として高収率で得られた。**59** を CDI (カルボジイミダゾール) によってアシルイミダゾールに変換後、マロン酸モノメチルエステルカリウム塩を加え、 β -ケトエステル **S** (**70**)を収率 84%で合成した。



Scheme 7

これによって、Aplysiatoxin (ATX, **24**) の全合成に必要な全ての炭素骨格を有する重要中間体 **70** の合成を達成した。この化合物 **70** は、分子内 oxy-Michael 反応によりスピロアセタール **O** に容易に変換でき、C9 位ケトンの還元によって、ATX のセコ酸部分の合成が達成された。今後セグメント **P** とのマクロラクトン化反応により Aplysiatoxin の合成が達成できると考えている。

なお、この中間体 **70** は、共同研究者によって ATX の関連天然物である oscillatoxin D の全合成にも活用された。今後、様々な ATX の関連天然物の合成のための共通中間体として利用されることが期待される。

【参考文献】

- (a) Hamberg, M.; Svensson, J.; Samuelsson, B. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1975**, *72*, 2994-2998. (b) Bhagwat, S. S.; Hamann, P. R.; Still, W. C.; Bunting, S.; Fitzpatrick, F. A. *Nature* **1985**, *315*, 511-513.
- (a) Kato, Y.; Scheuer, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2245-2246. (b) Park, P.; Broka, C. A.; Johnson, B. F.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6205-6207.

3. (a) Trost, B. M.; Hu, Y.; Horne, D. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11781-11790. (b) Stulgies, B.; Prinz, P.; Magull, J.; Rauch, K.; Meindl, K.; Ruhl, S.; de Meijere, A. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 308-320.
4. (a) Mori, K. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4060-4071. (b) Cernigliaro, G. J.; Kocienski, P. J. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3622-3624.