博士（理　学）　小　松　　慶

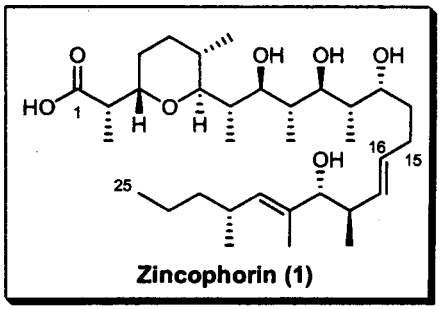
学 位 論 文 題 名

Total Syntheses of Natural Products with a Unique Chemical Structure and the Distinctive Biological Properties

（特異な化学構造と顕著な生物活性を有する天然物の全合成）

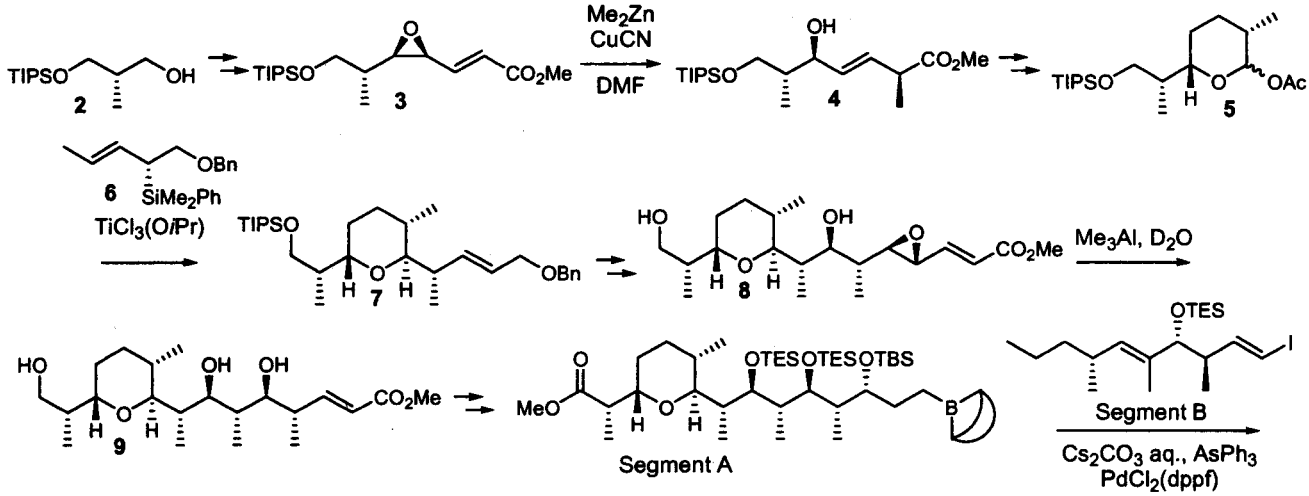
学位論文内容の要旨

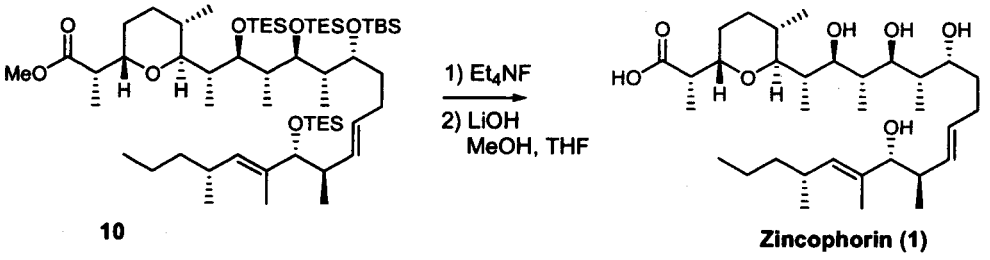
1. イオノフォア抗生物質ジンコフォリンの立体選択的全合成



放線菌 *Streptomyces griseus* から単離されたジンコフォリン(**1**)はグラム陽性菌に対して顕著な抗菌活性を示す抗生物質で亜鉛イオンを特異的に取り込むユニークな性質を有する。**1** は 8 連続不斉中心を含む 13 個の不斉中心とトランス側鎖を有する三置換テトラヒドロピラン環部を有し、これらの立体選択的かつ効率的な構築が全合成上の重要な課題である。本研究では **1** を C15-16 位で切断して 2 つのセグメント A、B にわけ、それぞれを独自の立体特異的鎖状有機分子構築法を機軸として合成した後、鈴木-宮浦反応で連結する収束的な合成ルートを立案し全合成研究を行った。

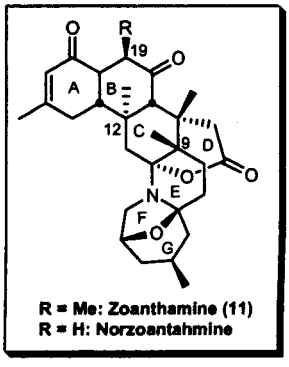
光学活性アルコール **2** から 6 工程で合成したエポキシ不飽和エステル **3** に Me_2Zn-CuCN 反応剤を作用させα-メチル化体 **4** を高収率かつ高立体選択的に得た。**4** をラクトール **5** に変換後、光学活性アリルシランを用いアリル化反応に付すと、三置換テトラヒドロピラン **7** が立体特異的かつ高収率で得られた。**7** からエポキシ不飽和エステル **8** へ誘導後、Me_3Al-D_2O 系による立体特異的メチル化反応を行い **9** へ導いた。さらに 7 工程を経て立体選択的に合成したセグメント A と別途合成したセグメント B を鈴木 - 宮浦反応に付し良好な収率で **10** を得た。最後に各保護基の除去およびエステルの加水分解を行いジンコフォリン **1** の立体選択的全合成を達成した。





10 Zincophorin (1)

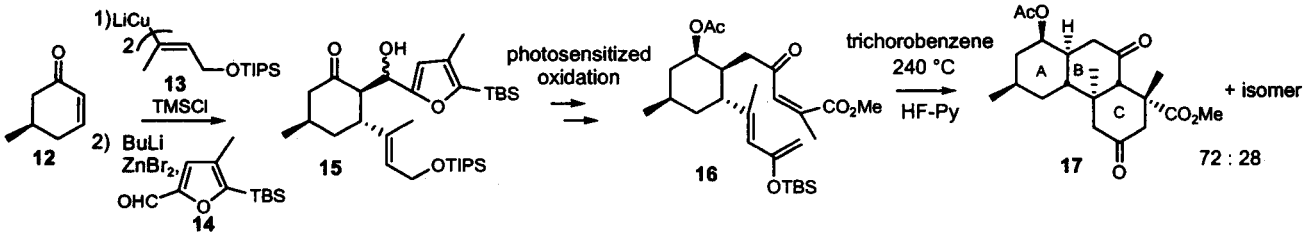
2. 海産アルカロイド、ゾアンタミンの全合成研究



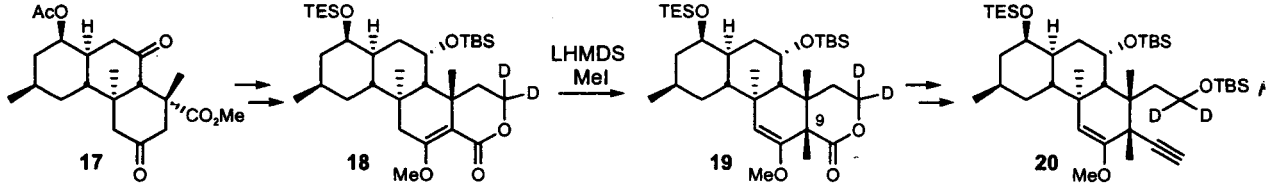
ゾアンタミンはインド近海に群生するスナギンチャク *Zoanthus sp.*から単離、構造決定された海産アルカロイドで顕著な鎮痛作用や強力な抗炎症作用を示すことが知られている。また類縁化合物であるノルゾアンタミンは、骨粗鬆症治療薬のリード化合物として広く注目を集めている。7 個の環が縮環した複雑な立体構造を有するゾアンタミン系アルカロイドの全合成は困難を極めているが、2004 年に当研究室において、ノルゾアンタミンの初の全合成が達成された。本研究ではまだ達成されていないゾアンタミンの不斉全合成を目指した。

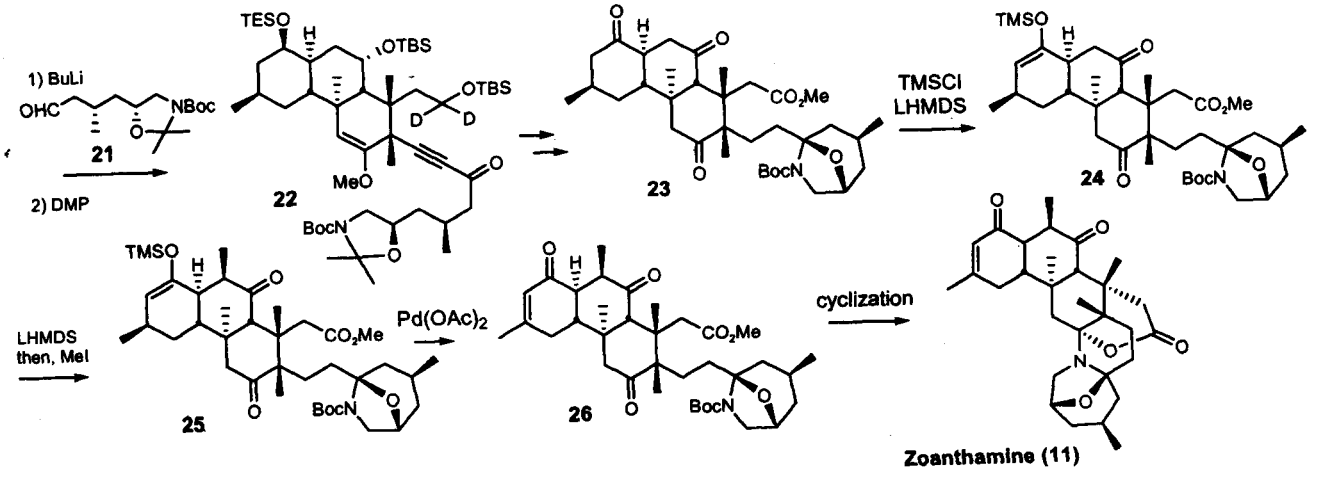
ゾアンタミンの全合成上の最重要課題は C 環上の３つの四級不斉炭素の立体選択的構築、トランス - アンチ - トランスに縮環した ABC 環部の立体選択的合成および、二個のアミノアセタール構造を含む DEFG 環の構築であるが、これらの点についてはノルゾアンタミンの全合成ルートをほぼ踏襲することとし、新たに C19 位メチル基の導入法を開発することにした。

(*R*)-5-メチルシクロヘキセノンにビニル銅試薬 **13** を共役付加させた後、フルフラール **14** とのアルドール反応、さらにフランの光増感酸素酸化反応を経て環化前駆体 **16** を合成した。**16** をトリクロロベンゼン中 240℃で加熱し分子内 Diels-Alder 反応を行い ABC 環に相当する中間体 **17** を得た。



さらに C 環側鎖の増炭反応、C9 位の四級不斉炭素の立体選択的構築、アミンセグメント **21** とのカップリング反応を行いトリケトン **23** へ導いた。**23** の A 環部のケトンを位置選択的にエノールシリルエーテル化し **24** を得た。得られた **24** に LHMDS を作用させた後、ヨードメタンを加えると B 環上の C19 位にメチル基が位置および立体選択的に導入され望みの **25** が得られた。最後に A 環部への二重結合の導入とビスアミノアセタール化を行いゾアンタミン(**11**)の全合成を達成した。




1) BuLi
OHC
NBoc
21
2) DMP
TESO
OTBS
OTBS
D
D
MeO
22
BocN
23
CO2Me
TMSCl
LHMDS
TMSO
24
LHMDS
then, MeI
25
Pd(OAc)2
26
cyclization
Zoanthamine (11)

学位論文審査の要旨

主　査　教　授　宮　下　正　昭
副　査　教　授　澤　村　正　也
副　査　教　授　辻　　康　之
副　査　教　授　矢　澤　道　生
副　査　助教授　谷　野　圭　持

学位論文題名

Total Syntheses of Natural Products with a Unique Chemical Structure and the Distinctive Biological Properties

(特異な化学構造と顕著な生物活性を有する天然物の全合成)

近年の微量分析技術の飛躍的発展に伴い、自然界から特異な化学構造ならびに顕著な生物活性を有する様々な天然物が単離、構造決定されている。これらの中には優れた薬理活性を示すものも数多く含まれており、新規医薬品開発の立場からも注目されている。イオノフォア抗生物質であるジンコフォリンは強力な抗菌活性に加え、亜鉛イオンを特異的に取り込み細胞膜輸送する極めてユニークな抗生物質として知られている。このようにジンコフォリンは特異な生物活性に加え、トランス側鎖を有する3置換テトラヒドロピラン環および多連続不斉中心を有するポリプロピオネート鎖など非常にユニークで複雑な鎖状立体構造を有することから多くの合成化学者の関心を集めてきた。これまでにDanishefsky および極く最近Cossyらによりジンコフォリンメチルエステルの合成が報告されたが、純粋なジンコフォリン自身の合成には成功していない。

このような背景の下、申請者は立体特異的アリル化反応の設計による3置換テトラヒドロピラン環の高立体選択的合成ならびに独自の鎖状有機分子構築法を基軸としたポリプロピオネート鎖の高立体選択的合成を行い、ジンコフォリンの最初の不斉全合成を達成した。これらの研究成果を第一章に述べている。

このようにアルドール反応を一切用いず、独自の鎖状有機分子構築法を用いてポリプロピオネート構造を高立体選択的に構築し、ジンコフォリンの最初の不

斉全合成を達成した点は高く評価される。ちなみに本成果は名古屋で開催されたIUPAC有機合成に関する国際会議でExcellent Poster Presentation賞を受賞するとともに第４６回天然有機化合物討論会奨励賞を受賞した。

また第二章では強力な抗炎症作用ならびに複雑な化学構造を有する７環性海産アルカロイド、ゾアンタミンの不斉全合成について述べている。当研究室では既にノルゾアンタミンの全合成を達成しているが、申請者はC19位にメチル基を有するゾアンタミンの全合成研究を行い、ゾアンタミンの最初の不斉全合成に成功した。このように申請者は化学合成が非常に難しいジンコフォリンおよびゾアンタミンの立体選択的全合成を達成した。

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。