

## 学位論文題名

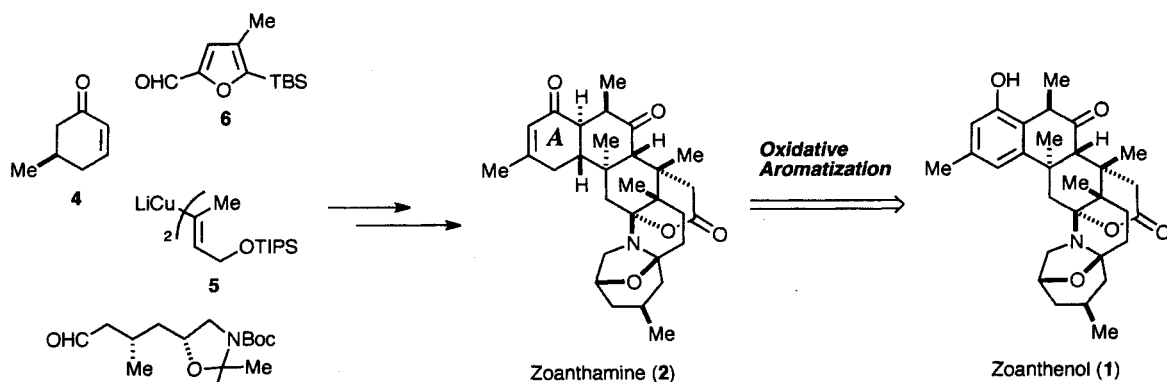
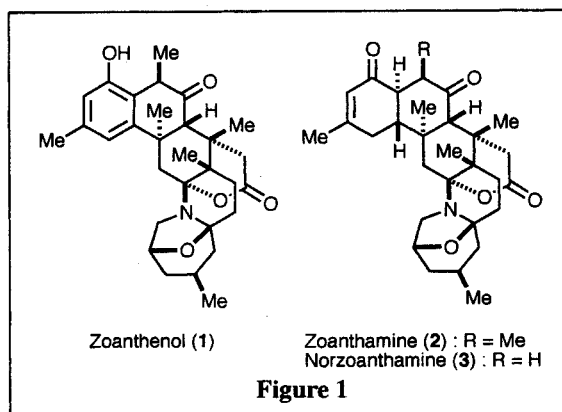
## Asymmetric Total Synthesis of Zoanthenol

(ゾアンテノールの不斉全合成)

## 学位論文内容の要旨

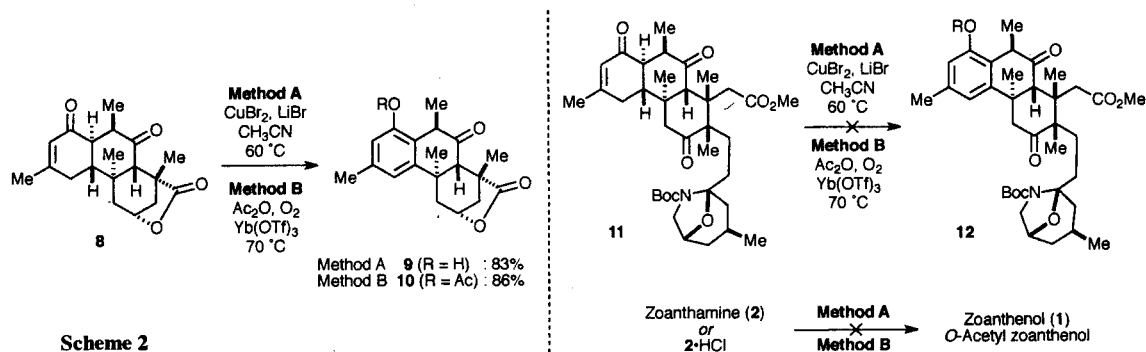
海洋生物由来の天然有機化合物は、分子構造の多様性と生理活性の両面から注目されており、創薬リード化合物としての利用も行われている。ゾアンタミナルカロイドは、3つの炭素環と4つのヘテロ環からなる複雑な構造を有する海産天然物であり、ゾアンテノール(1)、ゾアンタミン(2)、ノルゾアンタミン(3)など酸化度や置換基が異なる複数の類縁体が見出されている (Fig. 1)。これらは、それぞれが異なる生理活性を示すことから全合成標的化合物として関心を集め、申請者が所属する有機化学第二研究室において 2 と 3 の最初の不斉全合成が達成された。

本学位論文は、このゾアンタミン骨格構築法を基盤とした 1 の不斉全合成について述べたものである。Norte らによってスナギンチャク *Zoanthus* sp. から単離されたゾアンテノール(1)は、芳香環を含む唯一のゾアンタミナルカロイドであり、ヒト血小板凝集抑制作用を示す。申請者は、ゾアンタミン(2)が 1 の A 環部還元体に対応することに着目し、2 もしくはその前駆体の酸化的芳香化反応を経て 1 へ変換する合成戦略を立案した (Scheme 1)。

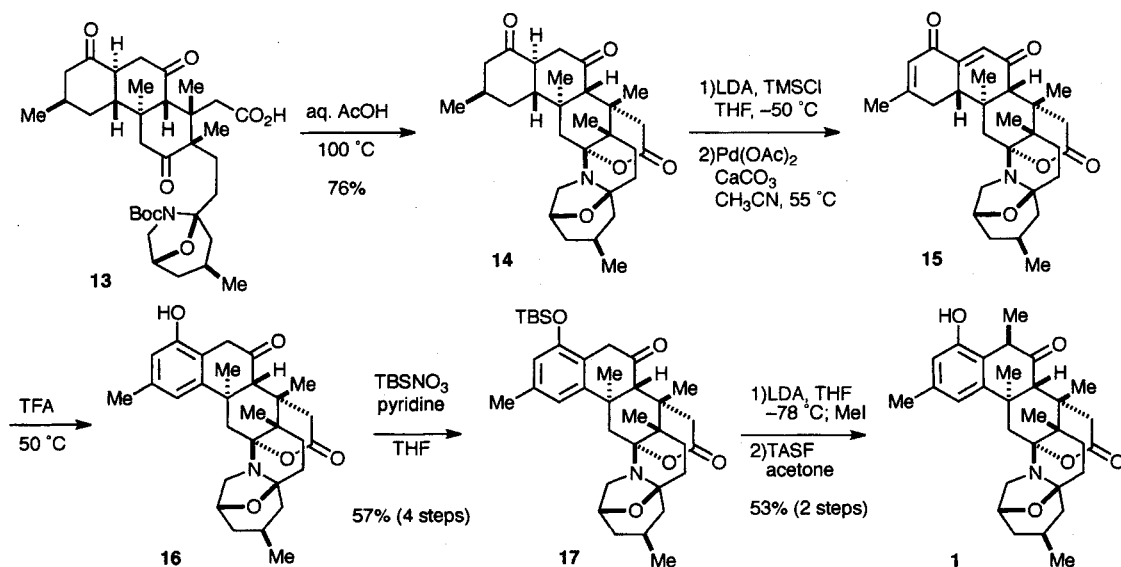


まず、2 の全合成中間体から短工程で得られるモデル化合物 8 を用いて酸化的芳香化反応を検討し、ステロイド A 環部の変換に用いられた報告がある  $\text{CuBr}_2\text{-LiBr}$  系による酸化が有効なことを明らかにした (Scheme 2)。さらに、酸素雰囲気下で 8 に  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  と無水酢酸を作用させると、芳香化体の酢酸エステル 10 が得られることを見出した。

ところが、これらの反応条件を **2** やその前駆体 **11** に対して適用した場合には、目的物を得ることはできなかった。これは、強力なルイス酸共存下での酸化反応においてアミノアセタール構造の分解が起こるためと考えられた。



そこで、より温和な条件で二重結合が導入可能な伊藤-三枝酸化を鍵とする新たな芳香化反応を立案した(**Scheme 3**)。まず、ゾアンタミン(**2**)の合成中間体であるカルボン酸 **13** を含水酢酸中で 100 °C に加熱し、ジケトン **14** を得た。続いて、TMSCl 存在下 LDA を作用させる事で AB 環部の 2 つのケトン部を同時にエノールシリルエーテルとした後、伊藤-三枝酸化により一挙にビスエノン **15** へと変換した。これを TFA 中で 50 °C に加熱すると二重結合の異性化を経て速やかに芳香化反応が進行し、ノルゾアンテノール(**16**)に相当する非天然型ゾアンタミンアルカロイドが得られた。最後に C19 位の立体選択的メチル化を行い、ゾアンテノール(**1**)の不斉全合成に成功した。また、同様の手法を市販のノルゾアンタミン塩酸塩に適用すると、7 工程で **1** が合成可能であることを見出した。これら 2 通りの方法で合成された **1** の各種スペクトルデータは、天然物と良い一致を示した。



**Scheme 3**

このように申請者は、伊藤-三枝酸化を用いた二重結合導入とブレンステッド酸触媒による異性化芳香化反応を鍵とするゾアンテノール(**1**)の不斉全合成を達成した。本手法は、芳香環を有する多官能性天然物の合成に広く応用可能と期待される。

# 学位論文審査の要旨

|    |     |      |
|----|-----|------|
| 主査 | 教授  | 谷野圭持 |
| 副査 | 教授  | 及川英秋 |
| 副査 | 教授  | 鈴木孝紀 |
| 副査 | 教授  | 坂口和靖 |
| 副査 | 准教授 | 難波康祐 |

## 学位論文題名

### Asymmetric Total Synthesis of Zoanthenol

(ゾアンテノールの不斉全合成)

#### 博士学位論文審査等の結果について（報告）

海産生物由来の天然有機化合物は近年、多彩な生物活性機能と複雑な分子構造の両面から広く注目を集めている。海産天然物の全合成は、新反応や効率的合成手法を必要とすることが多く、有機合成化学の発展を促してきた。スナギンチャクに含まれるゾアンタミン類は、3つの炭素環と4つのヘテロ環を含む複雑な構造を有するアルカロイドである。その一種であるゾアンテノールはヒト血小板凝集抑制作用を示し、多くの合成研究にも関わらず全合成の成功例は報告されていなかった。

このような背景の下、著者は伊藤-三枝酸化を用いた二重結合導入とブレンステッド酸触媒による異性化芳香化反応を開発し、これを基軸としてゾアンテノールの不斉全合成を達成した。本博士論文は、その成果を3章にわたってまとめたものである。序章では、ゾアンタミンアルカロイドの構造的特徴を紹介し、従来の全合成研究を概観している。次に、ゾアンテノールがゾアンタミンのA環部酸化体に相当することに着目し、有機化学第二研究室で確立されたゾアンタミン合成法を基盤とするゾアンテノールの合成戦略を立案した経緯が述べられている。

第1章では、その鍵となるシクロヘキセノン誘導体の酸化芳香化反応の開発について述べている。まず、ゾアンタミンのABC環に相当するモデル化合物を用いて酸化芳香化反応を検討し、文献既知の臭化銅(II)-臭化リチウム系による酸化が有効であることを見出した。さらに、酸素雰囲気下でイッテルビウムトリフラートと無水酢酸を作用させることで、芳香化体の酢酸エステルを一挙に合成する新反応の開発に成功している。続いて、これらの反応をゾアンタミンやその前駆体に適用したが、目的物は得られずアミノアセタール構造の分解が起こることを見出している。

第2章では、基質の分解を起こさない穏和な分子変換法を模索し、ゾアンテノールの不斉全合成に至るまでを述べている。すなわち著者は、エノールシリルエーテルの伊藤-三枝酸化、および酸触媒による二重結合の異性化を組み合わせた新たな芳香化法を開発した。続いて、得られたフェノール誘導体の保護とメチル基の立体選択的導入を経て、ゾアンテノールの世界初の不斉全合成を達成している。さらに、市販のノルゾアンタミン塩酸塩を原料とする別法を開発し、ゾアンテノールの効率的供給に道を拓いている。

これを要するに著者は、伊藤-三枝酸化を鍵とする異性化芳香化反応を独自に開発し、これを鍵とするゾアンテノールの不斉全合成を達成した。これらの成果は、複雑な構造を有する天然物の独創的全合成として評価されると共に、その過程で開発された新手法は、芳香環を有する広範な有機化合物の合成に応用可能と期待され、精密有機合成化学に対して貢献するところ大なるものがある。

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。