



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Asymmetric Total Synthesis of Brasilicardins [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	伊東, 龍生
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第13666号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74127
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Ryusei_Itoh_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学 位 論 文 内 容 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（理学）

氏名 伊 東 龍 生

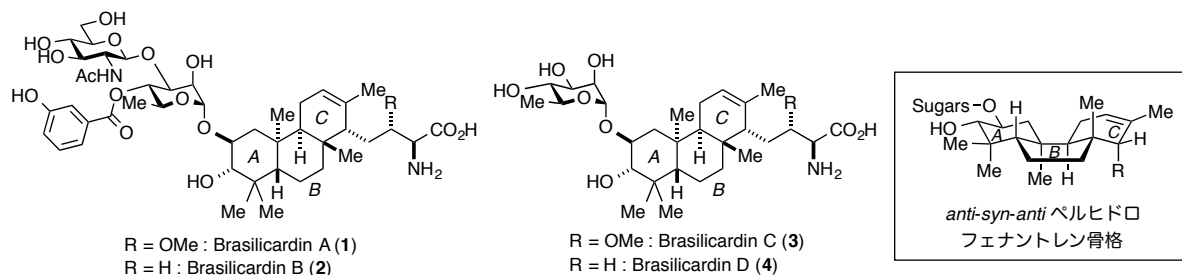
学 位 論 文 題 名

Asymmetric Total Synthesis of Brasilicardins (ブラシリカルジン類の不斉全合成)

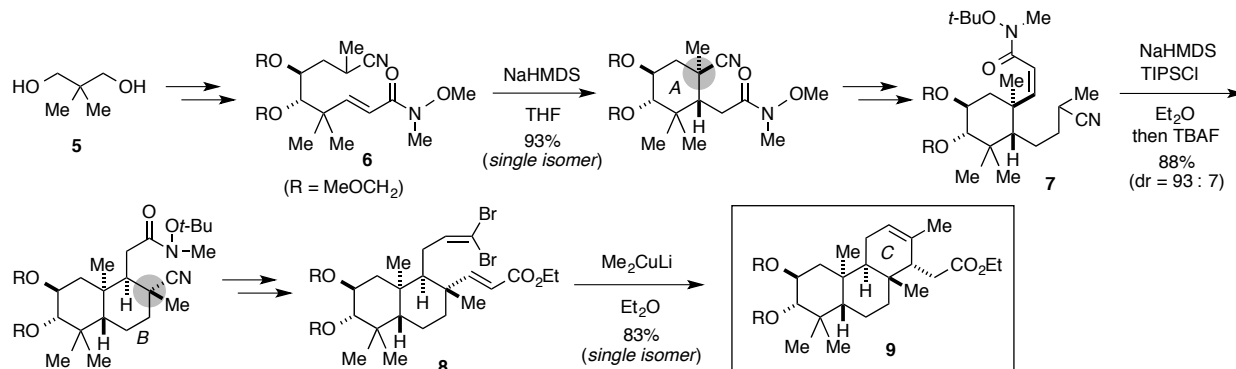
複雑な構造を有する天然物の全合成は、新規合成手法の開発を促し、有機化学の発展に寄与してきた。重要な生物活性を示す天然物の合成は、作用機序や構造活性相関の解明に繋がり、稀少化合物の安定供給にも貢献する。本学位論文は、極めて複雑なハイブリッド構造を有し、かつ強力な免疫抑制作用および抗腫瘍活性を示す天然物ブラシリカルジン類の全合成について述べたものである。研究背景を述べた序論に続き、第 1 章では、分子内共役付加反応を鍵とするコア骨格の立体選択的構築法を述べている。コア骨格へのアミノ酸側鎖導入法を記した第 2 章に続き、第 3 章では立体選択的なグリコシル化反応を経てブラシリカルジン類 (A,B,C,D) の網羅合成に至る過程を述べている。以下にその概要を記す。

1. アンチ-シン-アンチ縮環ペルヒドロフェナントレン骨格の立体選択的構築

ブラシリカルジン類は、放線菌 *Nocardia Brasiliensis* から単離された天然物であり、3 環性コア骨格 (ABC 環) にアミノ酸側鎖と糖が結合した特異なハイブリッド型構造を有する。その全合成上の最大の課題は、中央の B 環が歪んだ舟形配座をとる *anti-syn-anti* ペルヒドロフェナントレン骨格の構築である。



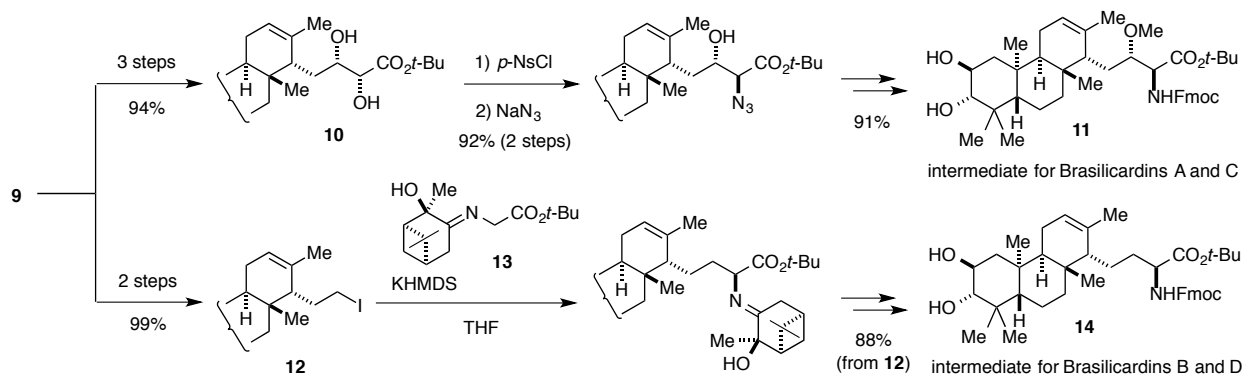
まず著者は、3 度の分子内共役付加反応を鍵とする立体選択的 ABC 環構築法を開発している。ジオール **5** から Sharpless 不斉ジヒドロキシル化反応を経てニトリル側鎖を有する不飽和 Weinreb アミド **6** を不斉合成し、塩基性条件下で分子内共役付加反応に付して A 環を立体選択的に構築した。側鎖を伸長して不飽和アミド **7** に導き、本手法を再度適用して B 環を立体選択的に構築後、不飽和エステル **8** へ誘導した。



これに Me_2CuLi を作用させると、ジブromoオレフィン部位でメチル基の導入を伴って生じたビニル銅の分子内共役付加が進行し、環化体 **9** が単一の立体異性体として得られた。このように、不飽和 Weinreb アミドの分子内共役付加反応を新たに開発し、ABC 環コア骨格の立体選択的構築に成功した。

2. アミノ酸部の構築

第2章では、アミノ酸側鎖の立体選択的導入法を検討している。すなわち、先の中間体 **9** を Sharpless 不斉ジヒドロキシ化反応を経てジオール **10** に導き、 α 位の水酸基を選択的に脱離基に変換後、 NaN_3 との $\text{S}_\text{N}2$ 反応に付して立体反転を伴うアジド基導入を行った。さらに3工程の変換を経て、ブラシリカルジン A および C に対応するアミノ酸側鎖を有する中間体 **11** を合成した。一方、側鎖上にメトキシ基を有しないブラシリカルジン B および D に対応する中間体 **14** の合成は、ヨウ化物 **12** と光学活性イミノグリシン誘導体 **13** の不斉アルキル化反応を適用して達成された。



3. グリコシル化によるブラシリカルジン類の網羅的不斉全合成

第3章ではまず、二糖を備えたブラシリカルジン A (**1**) および B (**2**) の合成を行っている。すなわち、アグリコン **11** および **14** のグリコシル化反応を検討し、フッ化糖 **15** とジルコニウム試薬を用いる鈴木法が有効であることを見出した。これにより、未反応のアグリコン回収を伴うものの、位置および立体選択的にモノグリコシドを得ることに成功し、保護基の除去を経て **1** (39 工程 6.8%) および **2** (37 工程 6.5%) それぞれの全合成が達成された。一方、ラムノース単糖を含むブラシリカルジン C (**3**) および D (**4**) の合成においては、同様な条件での位置選択的グリコシル化は困難であったため、別法の検討を行っている。最終的に、3 位水酸基をメトシアセチル基で保護したアグリコン **16** および **17** を用い、金触媒存在下でアルキニルベンゾエート **18** とのグリコシル化反応を行う方法を見出し、保護基の除去を経て **3** (42 工程 12%) および **4** (40 工程 14%) それぞれの全合成が達成された。

