

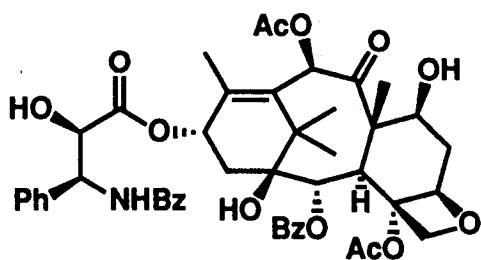
学 位 論 文 題 名

New Synthetic Methodology for Medium-sized
Carbocycles Utilizing SmI_2

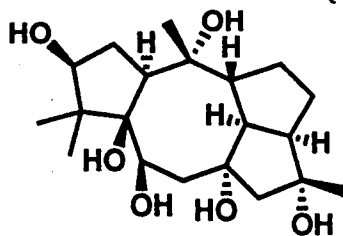
(二ヨウ化サマリウムを用いる炭素中員環合成法の開発)

学位論文内容の要旨

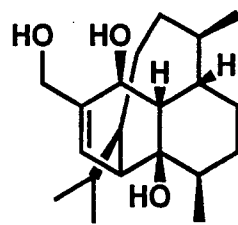
高度に酸素官能基化された多環性ジテルペン類の中には顕著な生理活性を示すものが多数知られている。これらのタイプのジテルペン類には炭素8員環構造を含むものが少なくない。代表例としてタキソール (1), カルマノール (2), ビニグロール (3) などを挙げることができる。一般に、炭素8員環及び9員環の閉環反応は渡環相互作用やVan der Waals反発相互作用などのため極めて困難なことが知られており、従ってこのようなジテルペン類の全合成では8員環構築が大きな課題となる。ビニグロール (3) はある種のカビより単離されたジテルペンで、強い血圧降下作用、抗血小板凝集活性、TNFアンタゴニスト活性などを示す。特異な6-6-8縮環系を持ち、全合成を行う上でやはり8員環部分の構築が最重要課題となる。申請者はビニグロール (3) の合成研究の過程で二ヨウ化サマリウムを用いるバービヤー型カップリング反応により炭素8員環、及び9員環が高収率で構築できることを見出した。



Taxol (1)



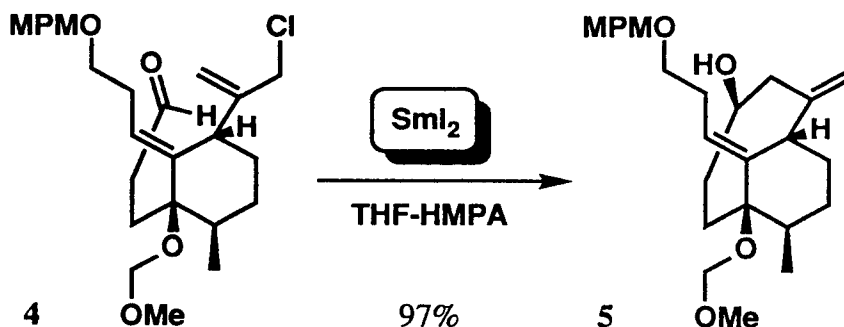
Kalmanol (2)



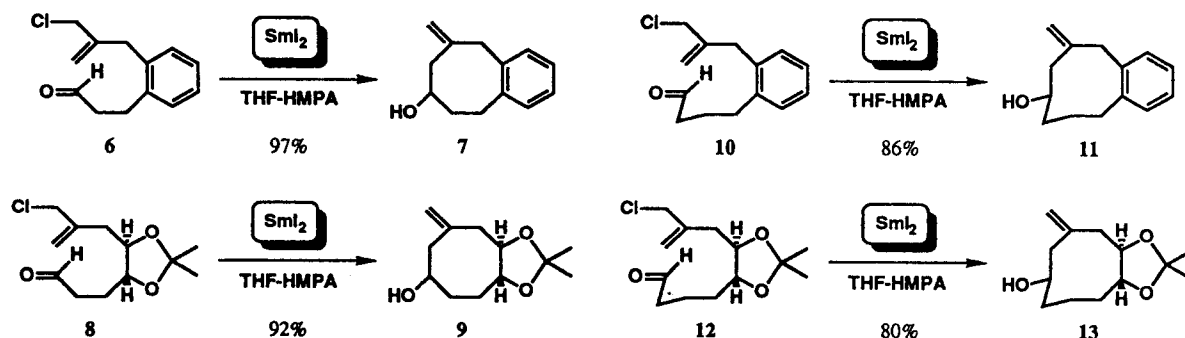
Vinigrol (3)

すなわち、アルデヒド4を二ヨウ化サマリウムで処理すると、8員環アルコール5が定量的に生成することを見出した。新たに開発した環化反応では高希釈条件を必要としないという優れた特徴がある。そこで、二ヨウ化サマリウムを用いる中員

環閉環反応の一般性を確かめるため種々の基質に適用してみた。



その結果、基質の立体配座をある程度規制しておくと、炭素中員環が極めて効率よく構築できることが分かった。例えば、アルデヒド **6**, **8**, **10**, **12** を二ヨウ化サマリウムで処理すると、8員環アルコール **7**, **9**, 9員環アルコール **11**, **13** がほぼ定量的に得られた。いずれの場合も高希釈条件は必要としない。種々の基質に適用した結果、いずれの場合にも8員環, 9員環が高収率で構築できることが分かった。反応操作は極めて簡便であり、アルデヒドをTHFに溶解し、HMPAを添加した二ヨウ化サマリウムを2当量加えるだけで、反応は瞬時に完了する。



以上のように、申請者はヨウ化サマリウムを用いるバービヤー型カップリング反応を利用する高効率な炭素中員環形成反応を開発した。本反応には高希釈条件を必要としないという優れた特徴があり、中員環構造を持つジテルペン類の全合成に広く使えるものと考えられる。

学位論文審査の要旨

主 査	教 授	宮 下 正 昭
副 査	教 授	村 井 章 夫
副 査	教 授	辻 孝
副 査	教 授	丸 岡 啓 二
副 査	助教授	松 田 冬 彦

学 位 論 文 題 名

New Synthetic Methodology for Medium-sized Carbocycles Utilizing SmI_2

(二ヨウ化サマリウムを用いる炭素中員環合成法の開発)

近年、8員環や9員環を含む天然有機化合物が数多く見出されており、これらの中には新しい抗癌剤として世界的に注目を集めているタキソールを始め、ビニグロールやカルマノールなど特異な生物活性や生理活性を示す化合物が相当数含まれている。しかし、一般に8員環や9員環などの中員環化合物の合成は5員環や6員環化合物とは異なり、渡環相互作用や大きなVan der Waals 反発相互作用などのため極めて困難なことが知られている。

申請者は、上記のように顕著な生物活性を示す多環性ジテルペン類には8員環や9員環などの中員環を含む化合物が多い点に注目し、これらの天然物に有効に利用できる中員環合成法の開発を目指して本研究に着手した。その結果、アルデヒドとアリルクロリド間の二ヨウ化サマリウムを用いる極めて効率的な中員環合成法を開発した。すなわち分子内にアルデヒド基とアリルクロリド基を含む基質のTHF溶液にHMPA存在下、 SmI_2 を反応させると、対応する8員環および9員環化合物が90%以上の収率で得られることを見出した。さらに、本法はアルデヒドのみならずケトンや立体障害の大きなケトン類にも適用できる一般性の高い合成手法であることを明らかにした。また、本法を利用して高度に酸素官能基化されたジテルペンで強い血圧降下作用と抗血小板凝集作用を有するビニグロールの合成研究に展開し、ビニグロールの所望の立体化学を有する6-8縮環系を一段階で定量的に合成できることを見出した。一方、反応機構についても考察を加え、新たに見出した環化反応が通常のBarbier型反応とは異なり、ケチルラジカルを経由して進行していることを明らかにした。

以上のように、申請者は中員環化合物の極めて効率的な合成法を開発するとともに、本法が一般性の高い合成手法であることを明らかにした。これらの成果は天然物合成

を含む有機合成の分野に多大の貢献を果たすものである。

よって申請者は、北海道大学博士（理学）の学位を授与される資格が十分あるものと認める。