

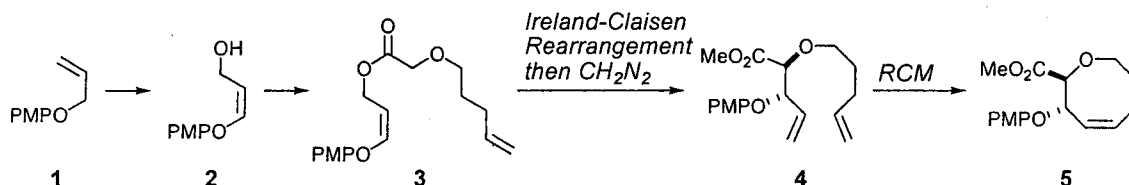
学位論文題名

Development of a New Synthetic Method for Cyclic Ethers and Synthetic Studies on Armatol F

(環状エーテルの新合成手法の開発とアルマトールFの合成研究)

学位論文内容の要旨

天然には強力な生物活性を持つ中員環状エーテル化合物が数多く存在し、その立体選択的合成法の開発が注目を集めている。申請者はアイルランド・クライゼン転位と閉環オレフィンメタセシス(RCM)を組み合わせた、今までにない中員環状エーテル合成法を開発した(Scheme 1)。アリル *p*-メトキシフェニルエーテル 1 より *cis*-アリルアルコール 2 を合成し、アルケニルオキシ酢酸との脱水縮合によってエステル 3 に誘導した。このエステルに対し、低温で TMSCl と KHMDS を作用させ、その後室温まで上げると転位反応は円滑に進行し、その後のジアゾメタン処理により単一の生成物としてメチルエステル 4 を得た。そして、第 2 世代のグラブス触媒を用いた RCM によって 2,3-*trans* 構造を持つ 8 員環状エーテルの合成に成功した。この反応は出発物に *trans*-アリルアルコールを用いると、*cis*-二置換環状エーテルを与えるという特徴を持つ。



Scheme 1.

続いてこの手法を拡張し、光学活性な環状エーテルの合成を検討した(Scheme 2)。L-セリン由来の 6 よりアセチレンの付加、酸化を経てケトン 7 を得た。7 とベンジルアルコールとのヘテロマイケル反応と、分子中のオキサゾリジノン基を不斉補助基として利用した立体選択的還元によって単一の化合物として 8 を合成した。このアルコール 8 と 3 種類のアルケニルオキシ酢酸を縮合させてエステル 9 へ導いた。9 をアイルランド・クライゼン転位及びメチルエステル化の条件に附すと、単一の化合物として化合物 10 を与えた。そして 10 に第 2 世代のグラブス触媒を作用させたところ、リレー閉環オレフィンメタセシス(RRCM)が起こり、11 の脱離を伴いながら 6、7、8 員環状エーテル 12 の光学活性体が、立体選択的に合成することができた。この手法は、短段階で光学活性中員環エーテルを合成することができる為、天然物の合成に有用だと期待される。



Armatol F (13)

The reaction scheme illustrates the synthesis of compound 23 from compound 14. The sequence of intermediates and reactions is as follows:

- 14** (an epoxide) reacts to form **15** (a substituted diol).
- 15** is converted to **16** (a cyclic acetal).
- 16** is converted to **17** (a cyclic acetal with an alkyne).
- 17** is converted to **18** (a complex intermediate with multiple functional groups).
- 18** is converted to **19** (a complex intermediate with a carboxylate group).
- 19** is converted to **20** (a complex intermediate with a carboxylate group).
- 20** is converted to **21** (a complex intermediate with a carboxylate group).
- 21** is converted to **22** (a complex intermediate with a carboxylate group).
- 22** is converted to **23** (the final product, a complex molecule with multiple functional groups).

Scheme 3.

学位論文審査の要旨

主査	教授	鈴木孝紀
副査	教授	及川英秋
副査	教授	谷野圭持
副査	教授	矢澤道生
副査	准教授	藤原憲秀

学位論文題名

Development of a New Synthetic Method for Cyclic Ethers and Synthetic Studies on Armatol F

(環状エーテルの新合成手法の開発とアルマトールFの合成研究)

学位申請論文「Development of a New Synthetic Method for Cyclic Ethers and Synthetic Studies on Armatol F」で申請者は、強力な生物活性を有する天然物に見られる中員環エーテル化合物の新規構築法として、アリルアルコールとアルケニルオキシ酢酸との脱水縮合によって生じるエステルと Ireland-Claisen 転位およびそれに続く閉環メタセシス反応を組み合わせた新たな方法論の開発を行なった。この方法では出発物に cis および trans アリルアルコールを用いることで生じる環状エーテルの 2, 3-位の置換基を trans または cis に立体制御することが可能である。更に、オキサゾリジノンの不斉補助基として転位基質に組み込むことで、環状エーテルを高い光学純度で合成することにも成功した。リレー型の閉環メタセシスを用いる本方法論は、短段階で光学活性中員環エーテルを合成できる方法として有用なものである。更に申請者は、海産トリテルペンポリエーテル化合物であるアルマトールFの全合成・構造決定研究において、BCD環セグメントの構築過程に本方法論が有効であることを示した。以上は合成有機化学および天然物有機化学分野において非常に高く評価される成果である。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。