

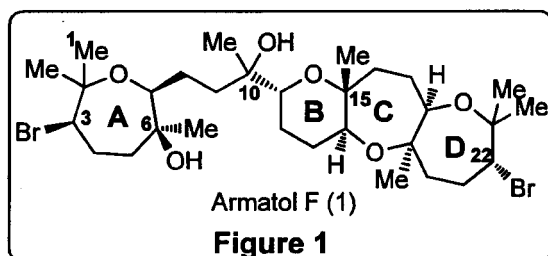
学位論文題名

Studies toward total synthesis of Armatol F, a triterpene polyether from red alga

(紅藻由来トリテルペンポリエーテル、アルマトールFの全合成研究)

学位論文内容の要旨

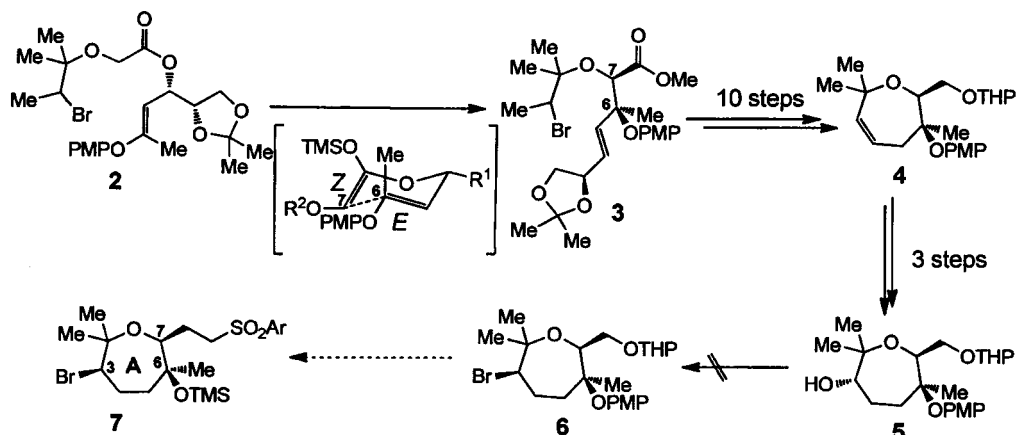
海産藻類が生産する天然有機化合物には、有益な活性を示す一方その生産量が極めて限られているものも多く、その微量性によって多くの化合物の立体化学が未解明である。申請者はこのような化合物の立体化学の解明や合成法の確立、そしてその先の生物活性研究の進展を目指し、その一環としてアルマトールF (1) の全合成研究に着手した。



アルマトールFは2001年に紅藻 *Chondria armata* から単離されたトリテルペンポリエーテルである。構造の特徴として単独の7員環エーテルと6/7員環の3環性縮環エーテル部を持ち、CD環が天然多環性縮環エーテルとしては稀有であるシス縮環しているのが特徴である。A環部の絶対配置、BCD環部の相対配置が類縁体の分解実験などによって明らかになっているが、10位の立体化学やBCD環部の絶対配置は未決定のままである。そこで申請者は絶対配置既知なA環部を足がかりに絶対配置を決定しようと考えA環部の合成研究に着手した。

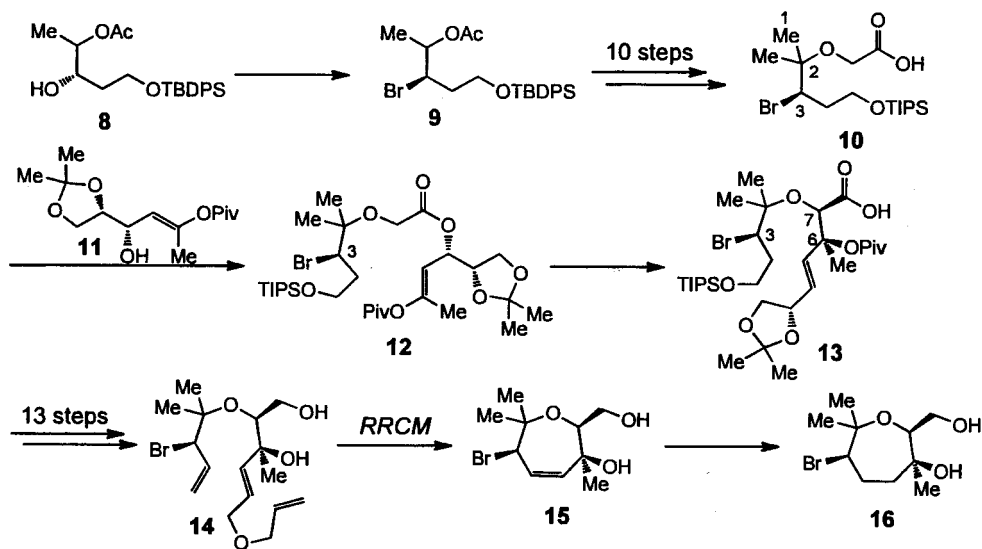
本学位論文は、異なる2つのアプローチで行われたA環部の合成検討について述べたものである。その2つのアプローチはともに不斉転写型アイルランドークライゼン転位によるC6-C7炭素の立体選択的構築と、閉環オレフィンメタセシス(RCM)を基盤としたものである。その2つのアプローチの違いは3位の臭素の導入法に基づくものである。

まず臭素を環構造の構築後に導入するルートについて検討を行った(Scheme 1)。L-グルコン酸から7段階で誘導されるエステル2をアイルランドークライゼン転位、つづくメチルエステル化によって3に誘導した。転位では顕著な溶媒効果が見られトルエンを用いると選択性、収率ともに向上することを見出した、これによってA環部C6-C7にあたる *syn*- β -アルコキシエーテル構造を高立体選択的に構築することに成功した。その後3をRCMなどを含む10段階で環化体4に誘導した。この4を3段階で望みの立体化学を持つアルコール5に誘導することができたが、種々の検討にもかかわらず、このアルコールを臭素に置換することは困難であった。



Scheme 1

次に合成初期で臭素を導入するルートについて検討を行った (Scheme 2)。L-リンド酸から6段階で誘導されるアルコール **8** にトルブチルホスフィン、四臭化炭素を用いた S_N2 反応で臭素を導入し **9** へと誘導した後に、10段階でグリコール酸 **10** に誘導した。**10** の光学純度は合成中間体のキラル HPLC 分析によって 100% ee であることが確認された。この **10** を L-グルン酸から8段階で合成したアルコール **11** と縮合させ、*E*-エノールエーテルエステル **12** に誘導した。続いて、**12** をアイルランド-クライゼン転位させることで C6-C7 の *syn-β* アルコキシエーテル構造を高立体選択的に構築することに成功した。この転位体 **13** を13段階でトリエン **14** へと誘導し、この **14** に対してホベイダ-グラブス触媒をキシレン還流条件で反応させることでリレー-RCM が進行し、望みの環化体 **15** を得ることができた。アリルプロマイドでの RCM による環構築は他に例が知られていない。**15** は NBSH (ノシルヒドラジド) によるジミド還元を行うことによって、アルマトール F の A 環部に相当する **16** に誘導できた。



Scheme 2

以上、申請者は、合成初期に3位の臭素を立体選択的に導入し、不斉転写型アイルランド-クライゼン転位による C6-C7 炭素の立体選択的構築と、閉環オレフィンメタセシス (RCM) による7員環形成を基盤として、アルマトール F の A 環部の立体選択的合成に成功した。

学位論文審査の要旨

主査	教授	谷野圭持
副査	教授	鈴木孝紀
副査	准教授	仙北久典

学位論文題名

Studies toward total synthesis of Armatol F, a triterpene polyether from red alga

(紅藻由来トリテルペンポリエーテル、アルマトールFの全合成研究)

海産藻類が生産する天然有機化合物には、有益な活性を示す一方その生産量が極めて限られているものも多く、その微量性によって多くの化合物の立体化学が未解明である。著者はこのような化合物の立体化学の解明や合成法の確立、そしてその先の生物活性研究の進展を目指し、その一環としてアルマトール F (1) の全合成研究に着手した。

アルマトール F は 2001 年に紅藻 *Chondria armata* から単離されたトリテルペンポリエーテルである。構造の特徴として単独の 7 員環エーテルと 6/7/7 員環の 3 環性縮環エーテル部を持ち、CD 環が天然多環性縮環エーテルとしては稀有であるシス縮環しているのが特徴である。A 環部の絶対配置、BCD 環部の相対配置が類縁体の分解実験などによって明らかになっているが、10 位の立体化学や BCD 環部の絶対配置は未決定のままである。そこで著者は絶対配置既知な A 環部を足がかりに絶対配置を決定しようと考え、A 環部の合成研究に着手した。

本学位論文は、異なる 2 つのアプローチで行われた A 環部の合成検討について述べたものである。その 2 つのアプローチはともに不斉転写型アイルランドークライゼン転位による C6-C7 炭素の立体選択的構築と、閉環オレフィンメタセシス (RCM) を基盤としたものである。

臭素を環構造の構築後に導入するルートについての検討では、骨格構築には成功したものの、鍵となるアルコール中間体から望む臭素置換体への変換は困難であった。そこで合成初期で臭素を導入するルートについて検討を行い、合成中間体中の反応性の高いアリルブロミド部位を損ねることなく慎重に変換を進め、最終的にアルマトール F の A 環部に相当する骨格の構築に成功した。

本論文の内容は、海産天然物全合成研究における大きな進展であると共に、有機合成化学分野の発展に寄与するものである。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。