

主 論 文 要 旨

報告番号	甲 乙 第 号	氏 名	谷本 裕樹
主 論 文 題 目： Claisen 転位ならびにそのカスケード反応を利用した生物活性アルカロイド類の合成研究			
<p>(内容の要旨)</p> <p>ペリ環状反応のひとつである[3,3]シグマトロピー転位は Woodward-Hofmann 則に従い、熱的には <i>supra-supra</i> 面型により転位が進行することから、不斉点を新たな炭素中心へと確実に転写できる手法として知られている。その中でも Claisen 転位は炭素-酸素結合の立体化学を炭素-炭素結合のそれに不斉転写し、炭素鎖を伸長する効率的な手法として数多くの応用例が報告されている。しかし、立体障害の大きい官能基を有する不斉 4 級炭素の構築、特に芳香環部のベンジル位に 4 級炭素を構築する例は少ない。また連続反応としての応用である <i>cascade Claisen</i> 転位においては、非芳香族系の基質を用いた反応例ならびに天然物合成への応用例は極めて稀である。</p> <p>そこで本研究では、大きな立体障害を有する不斉 4 級炭素及び隣接する不斉炭素中心を Claisen 転位もしくは <i>cascade Claisen</i> 転位によって効率的に構築することで光学活性天然物の合成を行い、それらを用いた合成方法論の有用性を示すことを目的とした。合成ターゲットとしてはアルツハイマー病治療薬である彼岸花アルカロイド <i>galanthamine</i>、麻酔鎮痛作用を有する芥子アルカロイド <i>morphine</i> を設定した。また合成研究に際し、出発原料には天然に豊富に存在する光学活性物質である糖質を選んだ。</p> <p><i>Galanthamine</i> の合成においては D-glucose を出発原料とし、Ferrier 環化反応を含む数工程にて得られる既知の光学活性シクロヘキセノンより導かれるアリルアルコールに対し、2-ニトロフェノールを酸触媒とした Johnson-Claisen 転位を行なうことで、対応するベンジル位不斉 4 級炭素を有する転位成績体を高収率にて合成することに成功した。その後、ブロモニウムイオンを経由するオレフィンの活性化にて閉環反応を起こすことでヘキサヒドロベンゾフラン骨格を構築し、Pictet-Spengler 反応を含む数工程にて非天然型(+)-<i>galanthamine</i> の全合成を達成した。なお、合成法が既知である中間体エノンの鏡像体を用いた天然型(-)-<i>galanthamine</i> の全合成も同時に達成した。</p> <p><i>Morphine</i> の合成においては、D-glucal を出発原料とし、Ferrier 環化反応、鈴木-宮浦カップリングを経て導かれた光学活性な環状 <i>trans vicinal allylic homoallylic diol</i> に対し、<i>cascade</i> 型での Johnson-Claisen 転位を行なうことにより、連続する 3 級、4 級不斉中心を 1 工程にて一挙に構築することに成功し、望みの 2 重転位成績体を得た。またジオールの変換体に対して、段階的に Claisen 転位を施すことでも同様の 2 重転位成績体へと導くことが出来ることを確認した。その後、エポキシドを経由した <i>one-pot</i> でのフラン環構築、および固体酸触媒を用いた位置選択的分子内 Friedel-Crafts 反応・脱水反応の連続反応を含む数工程にて文献既知の合成中間体である (-)-<i>dihydroisocodeine</i> へと誘導することに成功し、これにより (-)-<i>morphine</i> の形式全合成を達成した。さらに、合成中間体を利用したより短工程での新規経路による (-)-<i>morphine</i> の全合成を目指した検討も併せて行なった。</p>			