

## Total Synthesis of Gravicycle

著者	上田 克明
number	55
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	理博第2693号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/56936">http://hdl.handle.net/10097/56936</a>

氏名・(本籍)	うえ だ かつ あき 上 田 克 明
学位の種類	博 士 (理 学)
学位記番号	理博第2693号
学位授与年月日	平成24年3月27日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科, 専攻	東北大学大学院理学研究科(博士課程)化学専攻
学位論文題目	Total Synthesis of Gravicycle (グラビサイクルの全合成)
論文審査委員	(主査) 教授 平 間 正 博 教授 寺 田 眞 浩 教授 岩 本 武 明 准教授 佐 藤 格

## 論 文 目 次

- Chapter 1. Introduction
- Chapter 2. Synthesis of Substituted Biaryl Ether using Triarylbismuth Diacetate
- Chapter 3. Attempted Synthesis of Gravicycle via Intramolecular O-arylation
- Chapter 4. The First Total Synthesis of Gravicycle
- Chapter 5. Conclusion

## 論 文 内 容 要 旨

### 第一章 序論

グラビサイクル(1)は2007年に Wu らにより *Grevillea Robsta* A. Cunn. (Proteaceae) の葉より単離、構造決定された。その構造の特徴は2つのレゾルシノールより構成される高度に酸素官能基化されたビアリールエーテルを有すること、双方のアリール基が長鎖アルキル基により連結した22員環構造、ベンジル位に R の絶対配置を有するアルコールを持つことが挙げられる。生理活性としてヒト乳がん細胞 (MCF7)、ヒト肺がん細胞 (NCI-H460)、ヒトグリオーマ細胞 (SF-268) への細胞毒性を有している。グラビサイクルのように官能基化されたビアリールエーテルをマクロ環内有し、かつ有用な生理活性を示す天然物は数多く知られており、多くの科学者によりその合成研究が行われている。

### 第二章 トリアリールビスマスジアセテートを用いる官能基化されたビアリールエーテルの合成

これまでに多くの合成研究者によりビアリールエーテルの合成研究が成されてきたが、かさ高いフェノー

ルの *O*-アリール化に関しては困難であることが知られていた。そこで私はトリアリールビスマスジアセテートを用いることで、温和な条件での *O*-アリール化を行うことを計画した。オルト、メタ、パラにメトキシ基を有するトリアリールビスマスジアセテート **3** を合成し、フェノール **2** との反応を試みた。ジクロロメタン溶媒中銅粉末を触媒とし、トリエチルアミンを加え室温で反応させたところメタ、パラ位にメトキシ基を有するトリアリールビスマスジアセテートは対応するビアリールエーテル **4** を良好な収率で与えた。その結果、ビスマス試薬がかさ高いフェノールの良好な *O*-アリール化剤になりうることを見出した。

### 第三章 分子内 *O*-アリール化を鍵反応とするグラビサイクル全合成の試み

トリアリールビスマス試薬を利用した分子内 *O*-アリール化によるマクロ環構築を鍵反応とするグラビサイクルの合成計画を立案した。アルキン **6** とアルデヒド **7** をカップリングさせた後合成した **8** とジアリールビスマスクロリドとのカップリング反応を検討したが、望みの化合物である分子内にトリアリールビスマス **5** を合成することが困難であることが判明した。

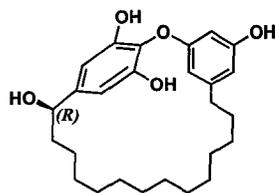
### 第四章 グラビサイクルの初の全合成

合成計画の改訂を行い分子間反応でビアリールエーテルを合成し、グラビサイクルの全合成を行った。ピロガロール誘導体 **10** とトリアリールビスマスジアセテート **11** を第二章の条件で反応させ、ビアリールエーテル **12** を合成した。その後アルキル鎖の伸長と不斉還元によるベンジルアルコールの構築を経て環化前駆体 **9** を合成した。**9** をグラブス第二世代触媒存在下ジクロロメタン中低濃度で反応させることでマクロ環化が進行し、**13** を合成することができた。その後クロロホルム溶媒中でオレフィンの接触水素化とベンジル基の脱保護を一挙に行うことでグラビサイクル(**1**)の初の全合成を達成した。

### 第五章 結論

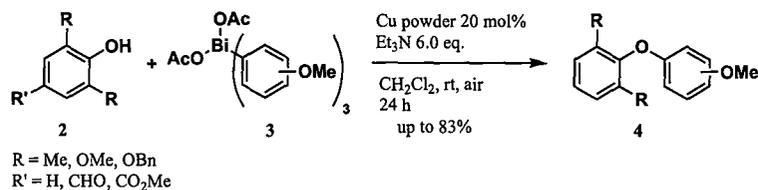
私はトリアリールビスマスジアセテートによるかさ高いフェノールの *O*-アリール化反応が温和な条件で進行することを見出した。その反応を鍵反応としてグラビサイクルの初の全合成を達成した。

### Chapter 1.

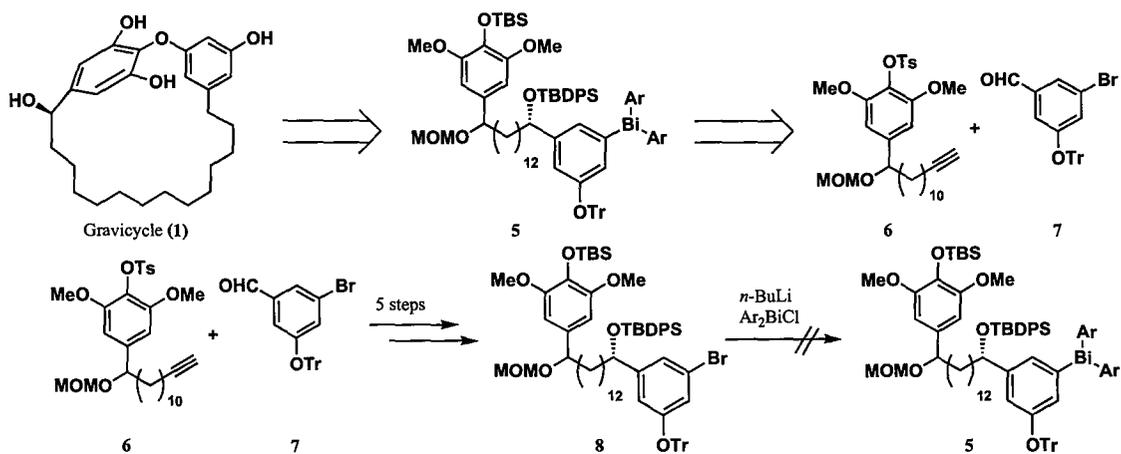


Gravicycle (1)

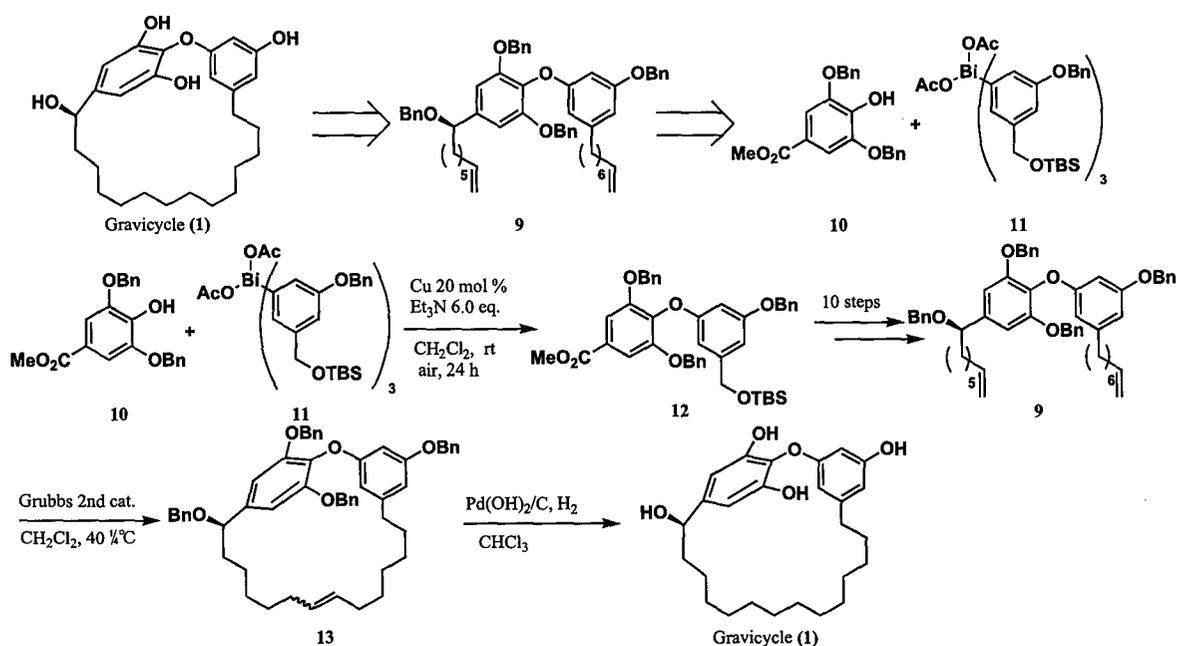
### Chapter 2.



### Chapter 3.



### Chapter 4.



## 論文審査の結果の要旨

上田克明の論文は、グラビサイクルの全合成に関する五章からなる。南半球のヤマモガン科植物の葉から単離されたグラビサイクルは、ピアリールエーテルに炭素鎖が結合した特異な22員環構造を有する。ヒト乳がん細胞 (MCF7)、ヒト肺がん細胞 (NCI-H460)、ヒトグリオーマ細胞 (SF-268) への細胞毒性を有している。著者は、独創的かつ効率的な方法でグラビサイクルの全合成を達成した。この成果は、有機合成化学と天然物化学に貢献する大きな成果である。

第一章では、グラビサイクルの特徴と本研究を概説した。

第二章では、トリアリールビスマス (V) ジアセテートを用いる官能基化されたピアリールエーテル合成法について検討した。特に、かさ高いフェノールの*O*-アリール化は困難であることが知られていたが、立体障害のある、複数の酸素官能基を有するピアリール合成も温和な条件で進行することを見出した。

第三章では、トリアリールビスマス (V) 試薬を利用した分子内*O*-アリール化によるマクロ環構築を試みた。しかし、期待する分子内反応は、進行しないことが判明した。

第四章では、分子間反応でピアリールエーテルを合成するように合成計画を改訂した。ピロガロール誘導体とトリアリールビスマス (V) ジアセテートを第二章の条件で反応させ、ピアリールエーテルを合成した。その後、アルキル鎖を伸長し、不斉還元によりキラルベンジルアルコールを構築した。更に、Grubbs触媒によりマクロ環化させて、接触水素化とベンジル基の脱保護を一挙に行うことによって、グラビサイクルの世界初の全合成を達成した。

第五章では、著者の研究成果を総括した。

以上、本研究は、天然物合成化学の分野に画期的な貢献をするもので、著者が自立して研究活動を行うに必要な高度の研究能力と学識を有することを示している。従って、上田克明提出の論文は、博士 (理学) の学位論文として合格と認める。