

氏名（本籍）	むら た たか つぐ 村 田 貴 嗣（茨城県）
学位の種類	博士（理学）
学位記番号	甲第1186号
学位授与の日付	2019年3月19日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Development of a Method for Producing Optically Active Secondary Alcohols Using the Kinetic Resolution of Racemic Compounds, and the Total Synthesis of Naturally Occurring Polyoxy-compounds, Violaceoids A and B (速度論的光学分割法を用いる光学活性第二 級アルコールの製造法の開発ならびに天然ポ リオキシ化合物ビオールアセオイド A およ び B の全合成)

論文審査委員	(主査) 教授 椎名 勇
	教授 近藤 行成 教授 斎藤 慎一
	教授 佐竹 彰治 教授 井上 正之

論文内容の要旨

We show in this thesis that the development of the synthesis method by the kinetic resolution which gives the chiral secondary alcohols and the chiral ester from the corresponding racemic alcohols, and total synthesis of naturally occurring polyoxy-compounds, violaceoids A and B.

We had accomplished the development of kinetic resolution of various oxygenated secondary alcohols in the following figure 1.

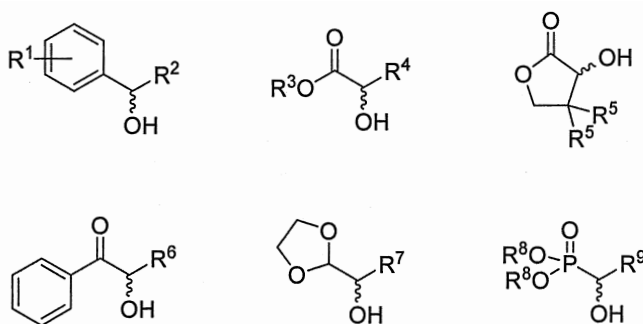
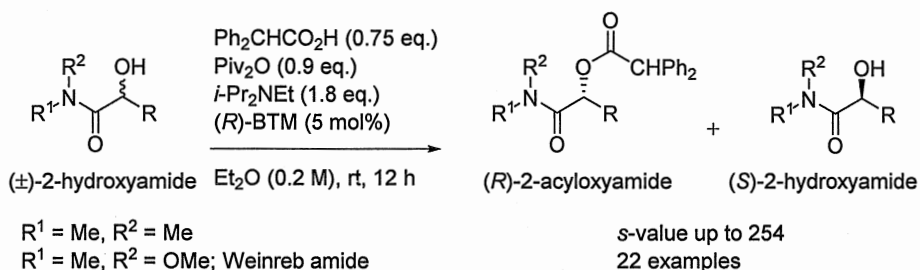


Figure 1. Various Application of Our Kinetic Resolution.

The mechanism of asymmetric acylation of these compounds had been revealed that π -electrons and an unshared electron pair of a high electronegative atom such as aryl group, oxygen of carbonyl in esters, aryl ketones, and phosphonates, and oxygen of acetals.

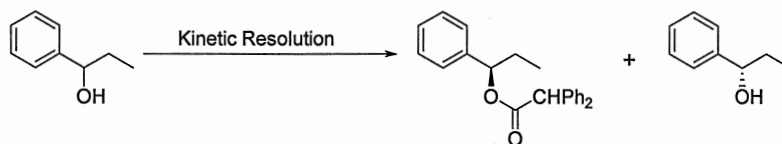
In chapter 2, we try to expand the substrate scope from oxygenated compounds to nitrogenated compound, 2-hydroxyamides.



We developed an efficient method for producing optically active 2-hydroxyamides based on the KR of racemic 2-hydroxyamides with diphenylacetyl components using (*R*)-BTM as a nucleophilic chiral acyl-transfer catalyst. The resulting chiral compounds could be converted into the other useful chiral compounds without erosion of the chirality. The transition states were determined by DFT calculations to support the observations in their process.

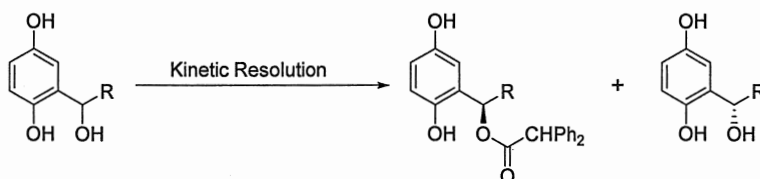
In chapter 3, we reported the total synthesis of naturally occurring polyoxy-compounds, violaceoids A and B. We could accomplished the application of our kinetic resolution from oxygenated compounds to nitrogenated compounds in chapter 2, then we tried to apply the reaction from the benzylic secondary alcohol to the benzylic quinol secondary alcohol.

Benzylic alcohol

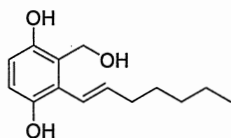


Can we apply to the quinol-type benzylic alcohol?

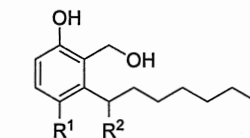
Quinol-type benzylic alcohol



At that time, we focused on violaceoids.



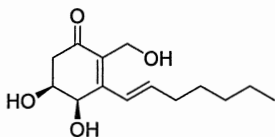
Violaceoid A



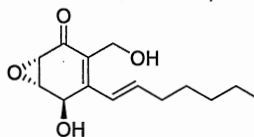
Violaceoid B: R¹=OH, R²=OH

Violaceoid C: R¹=OH, R²=H

Violaceoid D: R¹=H, R²=OH



Violaceoid E



Violaceoid F

In 2014, Sugawara and coworkers reported a series of unique alkylated hydroquinones, violaceoids A–F (compounds 1–6), which were isolated from a culture broth of *Aspergillus violaceofuscus* Gasperini coexisting with moss. Violaceoids B and D–F are chiral compounds, and the absolute configurations of violaceoids B, D and E have not yet been determined. In addition, violaceoid B has a quinol-type benzylic hydroxy moiety, so we decided to synthesize it and reveal the absolute configuration by the total synthesis using kinetic resolution. We reported the property in chapter 3.

論文審査の結果の要旨

本論文は、混合酸無水物の形成を基軸とする不斉エステル化の開発、ならびにその原理を活用し、これまで不明であった天然物の構造決定を試みた結果を述べたもので全3章から成る。混合酸無水物法を用いたエステル化反応は以下に示す①-③の段階で進行すると提唱されている。①カルボン酸がカルボン酸無水物等の脱水縮合剤と反応して混合酸無水物を形成する。②混合酸無水物と触媒が反応して更に活性化アシル中間体へ変換される。③アシル中間体とアルコールが反応してエステルが生成する。通常、上記反応では DMAP 等のアキラルな触媒が用いられるが、キラルな触媒を用いれば立体選択的なエステル化反応へ展開可能であると考え、申請者はその実践を図った。

第一章において申請者が学部学生時代に貢献した酸素官能基を有する基質の不斉エステル化反応の開発の経緯を述べた上で、第二章では、上述した酸素官能基を有する基質から窒素官能基を有する基質に展開した、2-ヒドロキシアミド類の速度論的光学分割法の開発を行った。まず、(R)-BTM を求核有機触媒として用い、ジフェニル酢酸またはジフェニル酢酸無水物と 2-ヒドロキシアミド類との速度論的光学分割を行うことで光学活性な 2-ヒドロキシアミド化合物を効率よく入手する方法を見出した。得られた光学活性アミド化合物は官能基変換により、その鏡像体過剰率を損なうことなく合成に有用な化合物へとさらに変換することができることも合わせて証明した。続いて反応機構の解析を行い、提案した触媒サイクルでカルボン酸が変換されてエステルになることを明らかにした。加えて、計算化学により反応遷移状態を求めることで、選択性が発現する要因を解明した。

第三章では、ベンジル性第二級アルコールから展開したキノール型ベンジル性第二級アルコールの速度論的光学分割法の開発に取り組み、最終的には天然ポリオキシ化合物ピオールアセオイド A および B の全合成を実現している。

ピオールアセオイド A-F は 2014 年に菅原らによって京都市嵐山に産生するコケに寄生する菌、*Aspergillus violaceofuscus* Gasperini の培養液より単離された化合物群であり、構造的特徴として特異にアルキル化されたヒドロキノン構造が挙げられる。ピオールアセオイド B および D-F は光学活性な化合物であるが、ピオールアセオイド B、D および E の絶対立体配置は決定されていなかった。また、ピオールアセオイド B はキノール型ベンジル性第二級水酸基を有している。申請者はまず、ピオールアセオイド A の全合成およびピオールアセオイド B のラセミ全合成を行った。ついで、それらの合成中間体として活用できるキノール型ベンジル性第二級アルコールを決定し、その後、実際に速度論的光学分割をこの基質に適用することでピオールアセオイド B の不斉全合成を実現した。得られた化合物の比旋光度と天然物のそれとを比較することで、天然体の絶対立体配置を決定し、これによりこれまで不明であったピオールアセオイド B の正しい立体構造を明らかにすることに成功した。

以上述べたように本論文は、化学的な手法によるラセミ 2-ヒドロキシアミド類の不斉

エステル化を実現した世界初の研究例であり、光学活性カルボン酸アミドの新しい合成法として活用が期待される。また、申請者の開発したキノール型ベンジル性第二級アルコールの速度論的光学分割法は実際に天然薬理活性化合物ビオールアセオイド B の不斉全合成に活用されるなど、本研究は有機合成化学の分野に貢献するところ大である。よって本論文は博士（理学）論文として十分価値あるものと認める。