論文内容の要旨

博士論文題目

Studies on the Synthesis of Macrocyclic Compounds Starting from Long Chain Fatty Acids

(高級脂肪酸を原料とする大環状化合物の合成)

氏名

牧田 淳

(論文内容の要旨)

背景： 大環状化合物は、特徴的な環状構造のために学術的な興味をそそると同時に、代表的な大環状化合物である大環状ムスク（香料）とマクロリド（抗生物質）の有用性のために工業的な興味も持たれている。大員環形成の合成戦略の一つとして、両端に官能基を持った長鎖化合物（bifunctional precursors: BP）の分子内閉環反応による方法が知られている。

目的： 本研究は、学術的・工業的な興味に基づく、高級脂肪酸から誘導した BP の分子内閉環反応による大環状化合物の合成を目的とした。

結果： 12-ヒドロキシドデカン酸を原料として、混合酸無水物法による分子内閉環反応を利用して、*Penicillium urticae* 変異株から単離されたマクロリド（±）-Patulolide A を初めて合成し、スペクトルの比較により天然物の構造を確認した。

ω -ヒドロキシカルボン酸エステルを原料として、リパーゼの分子内エステル交換反応によって有機溶媒中で大環状ムスク香料シクロペンタデカノリドなどの大環状ラクトンを合成する方法、および、 $(\omega-1)$ -ヒドロキシカルボン酸エステルから光学活性な大環状ラクトンを合成する方法を見出した。次いで、ペンタデカン二酸を原料として、Ru (Re)-Sn-アルミナ触媒による選択的水素化を鍵反応とする 15-ヒドロキシペンタデカン酸（大環状ムスク香料シクロペンタデカノリドの重要中間体）の実用的な合成法を見出した。また、ペンタデカン二酸ジメチルを原料として、分子内アシロイン縮合反応生成物の液相での触媒的脱水反応を鍵反応とする大環状ムスク香料シクロペンタデカノンの実用的な合成法を見出した。さらに、9-オクタデセン二酸ジメチルを原料として、 TiCl_4 を使った分子内アルドール縮合（ディークマン反応）を鍵反応とする大環状ムスク香料シベトンの実用的な合成法を見出した。

結論： 本研究において、学術的・工業的な興味に基づく、高級脂肪酸から誘導した BP を利用した分子内閉環反応による大環状化合物の合成が多面的に展開され、所期の目的を果たすことができた。

(論文審査結果の要旨)

大環状化合物は、特徴的な環状構造を有するために学術的な興味をそそると同時に、代表的な大環状化合物である大環状ムスク（香料）とマクロリド（抗生物質）のために工業的な興味も持たれ、合成ターゲットとして古くから取り上げられている。大員環形成の主な合成戦略としては、両端に官能基を持った長鎖化合物（Bifunctional Precursors : BP）の分子内閉環反応による方法と、環状化合物の環拡大反応による方法とが知られている。

本論文では、高級脂肪酸から誘導したBPの分子内閉環反応による大環状化合物の合成を目的として、学術的・工業的な興味に基づき研究に取り組み、以下の結果を得た。

1. 12-ヒドロキシドデカン酸を原料として、混合酸無水物法による分子内閉環反応を利用して、*Penicillium urticae* 変異株から単離されたマクロリド(±)-Patulolide A を初めて合成し、スペクトルの比較により天然物の構造を確認した。
2. ジカルボン酸から誘導した ω -ヒドロキシカルボン酸エステルを原料として、有機溶媒中でリパーゼ酵素の分子内エステル交換反応によって大環状ラク톤を合成する方法を見出した。 $(\omega-1)$ -ヒドロキシカルボン酸エステルを原料とした場合には速度論的分割により光学活性な大環状ラク톤が得られることを見出した。
3. ペンタデカン二酸等を原料として、Ru (Re)-Sn-アルミナ触媒による選択的水素化を鍵反応とする15-ヒドロキシペンタデカン酸の実用的な合成法を見出した。
4. ペンタデカン二酸ジメチルエステルを原料として、分子内アシロイン縮合反応生成物2-ヒドロキシシクロペンタデカノンの液相での触媒的脱水反応を鍵反応とする大環状ムスク香料シクロペンタデカノンの実用的な合成法を見出した。
5. 9-オクタデセン二酸ジメチルエステルを原料として、 $TiCl_4$ を使った分子内アルドール縮合（ディークマン反応）を鍵反応とする大環状ムスク香料シベトンの実用的な合成法を見出した。

以上のように、本論文は、高級脂肪酸から誘導したBPを利用した分子内閉環反応による大環状化合物の合成において、新規なマクロリド合成や大環状ラクトン化方法の創出により学術上の貢献をしているばかりでなく、複数の大環状ムスク香料合成研究成果の実用化による社会への還元の見点からも有意義であり、実学上の価値が高い。よって、審査委員一同は、本論文が博士(工学)の学位論文として価値あるものと認めた。