

学位論文題名

The Biomimetic Construction of Fused Cyclic Polyethers

(生合成を規範とした多縮環エーテル系の構築)

学位論文内容の要旨

プレベトキシシン類やシガトキシシンに代表されるように分子内に縮環型ポリエーテル構造を含んだ天然物は海洋に多数存在するが、その化学合成は有機合成化学上、非常に興味ある課題である。このような環状ポリエーテル化合物を化学合成する際に、立体化学を制御しながら環構造を段階的に構築していく方法では、予想以上の工程数を要する。実際、NicolaouらによるプレベトキシシンBの全合成は、その工程数は83段階にものほり、総数27人の研究者により12年もの期間をかけて成し遂げられた。このような縮環型ポリエーテル化合物は、生合成的には直鎖のポリエポキシ化合物を前駆体とし、その連続閉環反応によって生成すると推定されている(図1)。この連続変換反応の非常に効率的な点は、ポリエーテルの縮環部の立体化学が全てポリエポキシドの立体化学に集約されていることにある。本研究の目的は、このような生合成推定経路を有機合成化学的に再現することにより、環状ポリエーテル化合物の効率的合成法を確立することである。

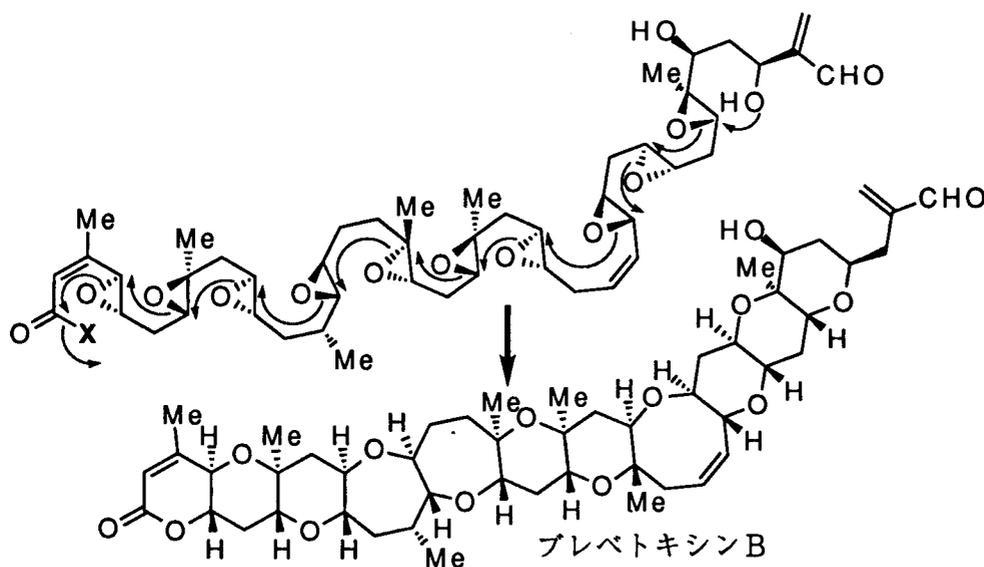
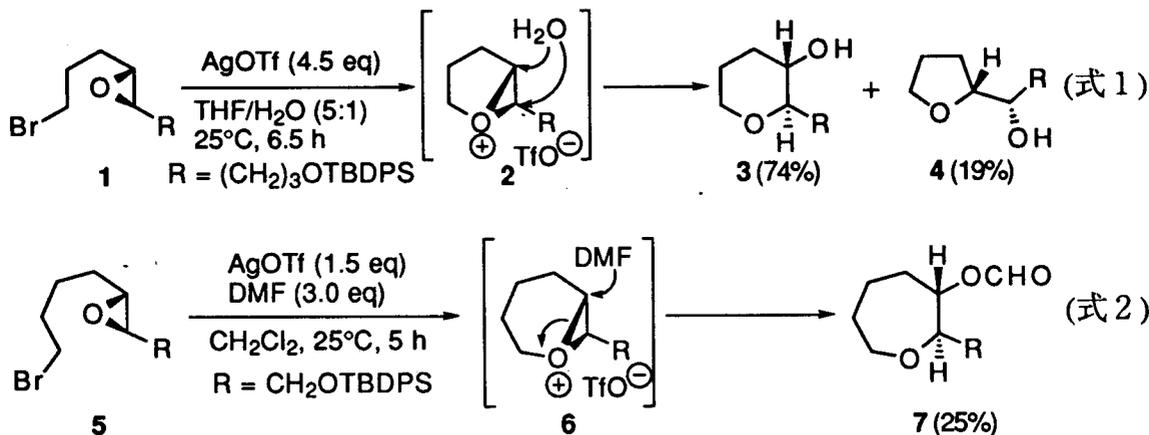


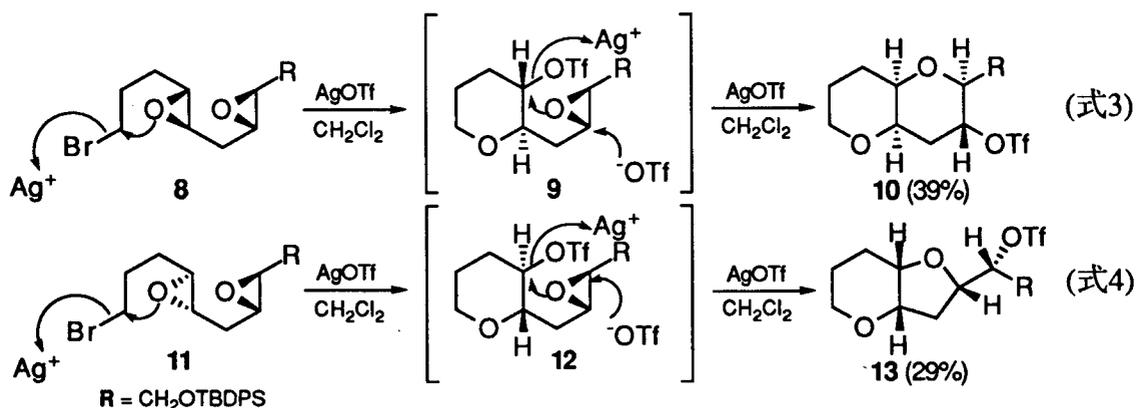
図1. プレベトキシシンBの生合成推定経路

本研究では、従来まで求電子体として考えられてきたエポキシ基を求核体として捉え、このカスケード反応をオキシラン環の連続環拡大反応により実現することを考えた。解決すべき問題点は以下の3点である。1) 単純な鎖状の系におけるエポキシ基の求核性。2) 方向基の存在しない系における環拡大反応の方向性。3) 連続環拡大反応の可能性。

まず、最も簡単なモデルとして、*trans*-プロモエポキシド1を用い、速度論的条件下にて、テトラヒドロピラン環3の構築を検討した。エポキシド1を含水テトラヒドロフラン中でトリフルオロメタンスルホン酸銀で処理したとき、高立体選択的、高収率にてテトラヒドロピラン環3が生成した(式1)。この結果は、オキシラン環が生合成推定経路と同様に*endo*方向に環拡大したことを示している。また、エポキシド5を用いた場合、完璧な*endo*選択性にてオキセパン環7へ変換された(式2)。



次に、*trans,trans*-プロモジエポキシドを用いて、連続環拡大反応を検討した。*syn*体(8)、*anti*体(11)それぞれを無水ジクロロメタン中、トリフルオロメタンスルホン酸銀で処理したところ両方とも同一反応容器中において2つのオキシラン環の連続環拡大反応が進行し、縮環型エーテル化合物(10及び13)を好収率にて得ることに成功した(式3及び式4)。



結論として、以下のことが明らかになった。1) 鎖状エポキシド中のエポキシ基は分子内の求電子部位に対して求核体として作用する。2) 方向基を持たない単純なプロモエポキシ化合物に関して、速度論的条件下における環拡大反応は*endo*型が優先する。3) プロモジエポキシドとトリフルオロメタンスルホン酸銀の組み合わせにより、同一容器内での連続環拡大反応が可能である。その際に、縮環部はトリフラート体を経由する立体化学の2回反転を伴って形成される。

本研究は、求核体としてのエポキシ基という有機合成化学におけるエポキシ基の新たな役割と、橋かけオキシニウムイオンに関する新しい性質を明らかにすると共に、それらを利用することで、生合成推定経路を規範とした多縮環エーテル化合物の効率的合成への道を拓いた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 村 井 章 夫
副 査 教 授 辻 孝
副 査 教 授 宮 下 正 昭
副 査 教 授 丸 岡 啓 二

学 位 論 文 題 名

The Biomimetic Construction of Fused Cyclic Polyethers

(生合成を規範とした多縮環エーテル系の構築)

近年、海産天然物としてプレベトキシン類やシガトキシンに代表される縮環型ポリエーテル化合物が数多く単離され、それらの天然存在量の極微量な点、構造の特異かつ複雑な点、あるいは顕著な生物活性の点で、これら化合物の化学合成は、現代有機合成化学の分野で最も脚光を浴びている課題である。数多くのグループが、独自の方法によって、立体化学を制御しながら環構造を段階的に構築する方法を用いてそれらの合成研究を競っている。しかし、これらの方法では、予想以上の工程数を必要とし、実践的構築法としては必ずしも効率的とは云い難い。これらの縮環型ポリエーテル化合物は、生合成的には直鎖のポリエポキシ化合物を前駆体とし、その連続閉環反応によって生成すると推定されている。この連続変換反応の効率的な点は、ポリエーテルの縮環部の立体化学が全てポリエポキシドの立体化学に集約されていることにある。このような生合成推定経路を有機合成化学的に再現する試みは全く未開拓の分野で、今後の発展が待たれている状況にある。

本論文は、このような現況にある生合成を規範とした多縮環エーテル系の構築法の確立について、従来、求電子体として考えられてきたエポキシ基を求核体として捉え、橋かけオキソニウムイオンを経る全く独創的発想によって、ポリエポキシ化合物の連続閉環反応による多縮環エーテル化合物の効率的合成の開発に成功した経緯をまとめたものである。すなわちジエポキシプロミドの銀トリフラートによる1工程での2環性エーテルの構築法を開発した。この方法はポリエポキシ化合物から縮環型ポリエーテル化合物への合成に途を開くと思われる過去に例を見ない開拓的な業績と判断される。

これを要するに、著者は、縮環型ポリエーテル化合物への合成について、生合成推定経路を規範とする方法の展開に関する新知見を得たものであり、現代有機合成化学に対し貢献するところ大なるものがある。

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。