

学 位 論 文 題 名

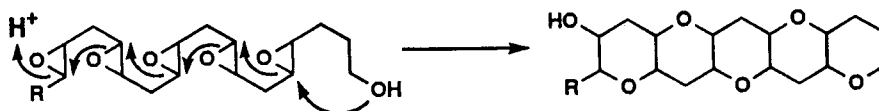
Biomimetic Construction of Fused Polycyclic Ethers

（生合成推定経路を基盤とした縮環型ポリ環状エーテルの構築）

学位論文内容の要旨

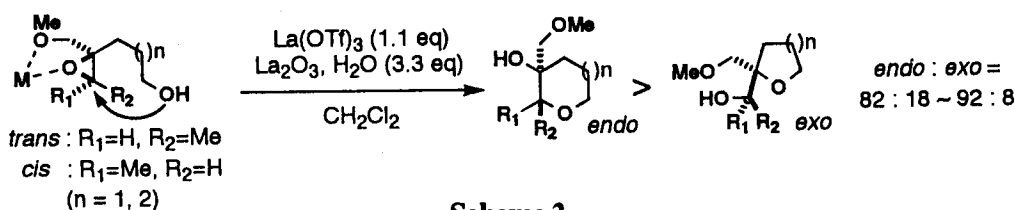
ブレベトキシンやシガトキシン類、マイトトキシンの神経毒は、渦鞭毛藻などの海洋性プランクトンにより産生され、魚介類に蓄積後、これの摂取により食中毒を引き起こす。さらにこれら海産毒天然物は、多数のエーテル環がトランスに縮合した特異な構造から、多くの有機合成化学者の興味を集めており、ヘミブレベトキシンB、ブレベトキシンA、Bについては既に全合成が達成されている。

上記天然物の生体内における生合成過程については、中西、清水らがポリエポキシドのカスケード反応を経由するルートを提唱している（Scheme 1）。この反応は連続したエポキシアルコールの*endo*閉環と捉えることができる。エポキシアルコールの閉環反応は、エーテル環構築の定法であり、ポリエポキシドを経由したものでは*exo*閉環による環集合型のポリエーテル合成が知られている。一方、*endo*閉環による合成の報告例は、多くは単環構築を主眼としたもので、ポリエポキシドを前駆体とした複数の環の合成例は殆どない。本研究は、生合成推定経路に沿ったポリエポキシアルコールの段階的閉環反応により、縮環構造の構築を有機化学的に達成することを目的とする。

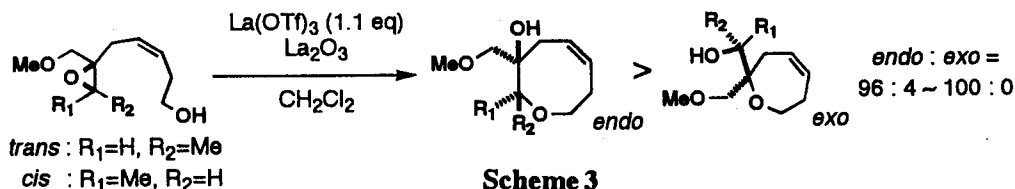


Scheme 1

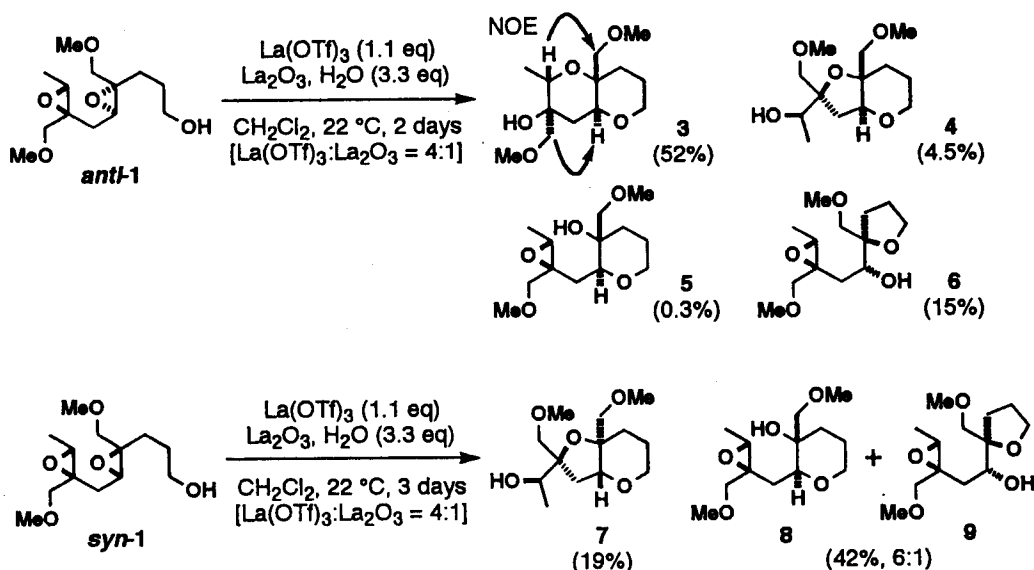
エポキシドの閉環反応を*endo*型に制御するために、分子内配位子となるメトキシメチル基を基質に導入し、ルイス酸を用いたキレーションによる*endo*型閉環反応を計画した。種々条件検討の結果、ランタントリフラートをランタンオキサイドと水存在下で用いることによって高選択的な6-*endo*型及び7-*endo*型閉環を実現できた（Scheme 2, $n=1$ ）。さらに、8-*endo*選択的閉環は水を添加しなくても起こることが判明した（Scheme 3）。



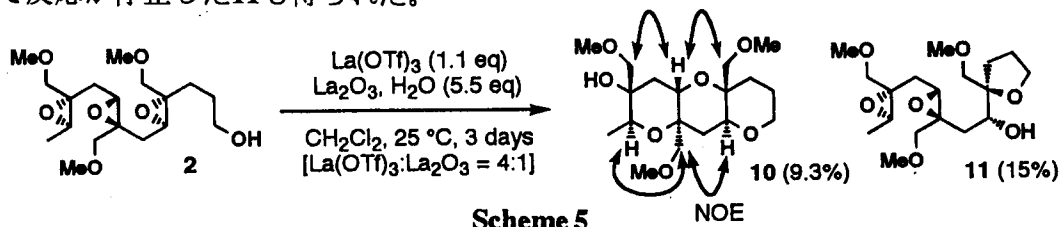
Scheme 2



ジ-及びトリエポキシアルコール (*anti*-1, *syn*-1, 2) をそれぞれ合成し、ランタントリフラートを用いる条件で反応を行った。*anti*-1からは6-endo-6-endoで縮環した2環性エーテル3が生成した。3の立体化学はNOEにより決定した。さらに6-endo-5-exoで縮環した4、及び一段階目の閉環のみが起こった5、6も得られた。*syn*-1からは6-endo-5-exoで縮環した7が唯一の2環性エーテルとして生成し、またモノエポキシ体8と9も得られた (Scheme 4)。



更に、2の反応を同様に行ったところ、望む3環性縮環型エーテル10が生成した (Scheme 5)。10の立体化学はNOEにより決定した。また、一段階目の閉環で反応が停止した11も得られた。



以上のように、エポキシアルコールの新規endo型閉環反応を開発し、これを利用してジ-及びトリエポキシアルコールから2及び3環性縮環型エーテルをそれぞれ1-potで合成した。これは生合成推定経路に基づく連続閉環反応の初めての例である。また、エポキシテトラヒドロピラン5が得られたことから、本反応が酸触媒下、段階的に進行することが示唆された。

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
副 査	助教授	藤 原 憲 秀

学 位 論 文 題 名

Biomimetic Construction of Fused Polycyclic Ethers

(生合成推定経路を基盤とした縮環型ポリ環状エーテルの構築)

近年、渦鞭毛藻などの海洋性プランクトンによって産生される縮環型ポリ環状エーテル化合物が数多く単離され、その特異な構造と強力な生物活性の点から、多くの化学者の興味を集めている。これらの生体内における生合成過程は、中西、清水らによってポリエポキシドのカスケード反応を経由するとの提案がなされている。

本論文は、生合成推定経路に沿ったポリエポキシアルコールの段階的閉環反応により、縮環構造の構築を有機化学的に達成することを目的として研究展開したものをまとめたものである。すなわち、水の存在下ルイス酸としてランタントリフレートを使用することによって、分子内配位子としてメトキシメチル基を導入したエポキシアルコールを処理し、エンド型に制御された選択的閉環反応を初めて実現している。この条件をジエポキシアルコールやトリエポキシアルコールの連続閉環反応に応用した所、いずれの場合も首尾よく縮環型ポリ環状エーテル化合物が生成することを見出し、生合成推定経路の有機合成化学的実現に初めて成功している。

これを要するに、著者は、巨大分子としての数多くの縮環型ポリ環状エーテル化合物の生体における生成過程を化学的に再現するという天然物化学者の大きな夢をモデル化合物を用いて世界に先駆けて実現したものであり、天然物化学および有機合成化学の分野に対して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。