

学位論文題名

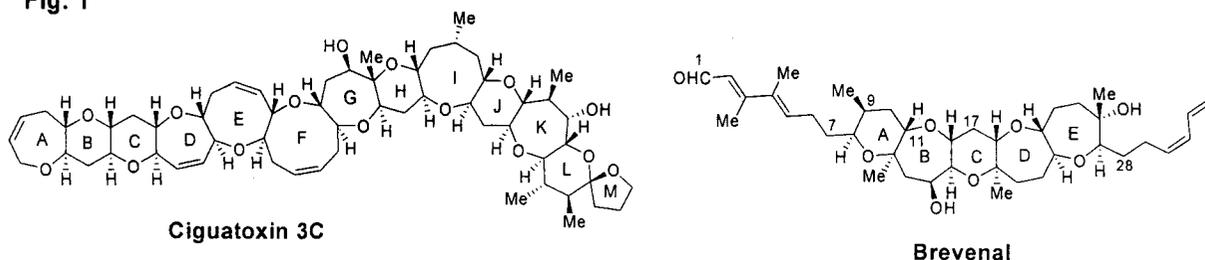
Synthetic Studies on *trans*-Fused Natural Polycyclic Ether Compounds

(トランス縮環型天然ポリエーテル化合物の合成研究)

学位論文内容の要旨

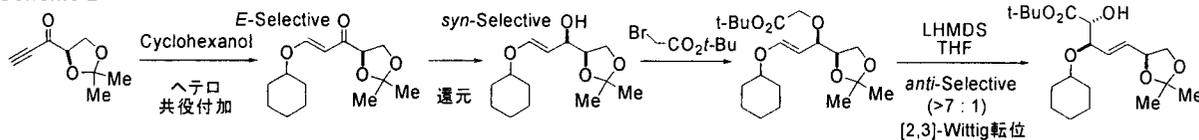
渦鞭毛藻を起源とするトランス縮環型天然ポリエーテル化合物のシガトキシン 3C (CTX3C)やブレベナルは興味深い生物活性を有することから、多くの科学者の興味を集めている (Fig.1)。しかし、これらの天然供給量が少ないため、その生物学的研究のためには合成化学的供給が必須である。また、これらは複雑な構造を有しているため、合成化学的な挑戦対象として注目を集めている。申請者はCTX3Cとブレベナルを標的として合成研究を展開した。

Fig. 1



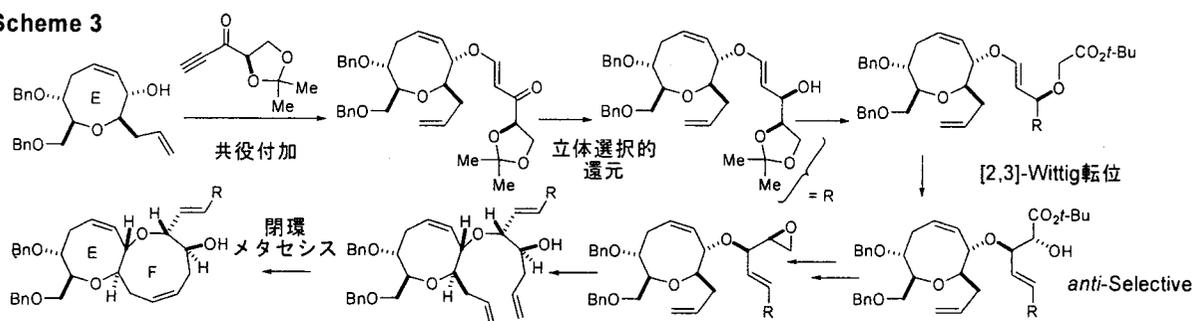
申請者はすでにCTX3CのABCDE環部セグメントの合成を完了しており、全合成へ向け残る課題はF環部の増築であった。そこで申請者はシグマトロピー転位を利用した鎖状2級エーテル構築法を新たに設計し、Ireland-Claisen転位反応続く閉環メタセシス反応を用いた方法を確立した。さらに、[2,3]-Wittig転位反応に着目し、*anti*選択的に鎖状2級エーテルを構築する方法を見出した。これにより効率的な*trans*-縮環エーテル系化合物構築への道が開けた (Scheme 2)。

Scheme 2



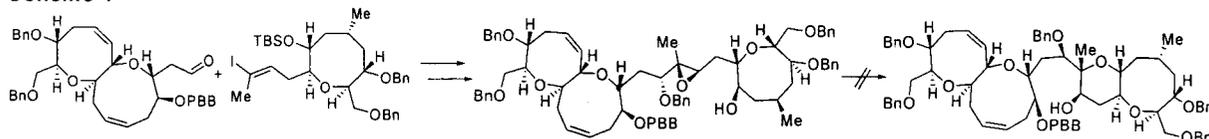
不斉転写型エノールエーテル-エノレート[2,3]-Wittig転位を利用して、CTX3CのE環部を出発物としたF環部の増築に成功した (Scheme 3)。すでに合成したABCDE環部にF環部を増築すれば、CTX3C合成に必要な左側セグメントの合成が可能となる為、この成功の意義は大きい。

**Scheme 3**



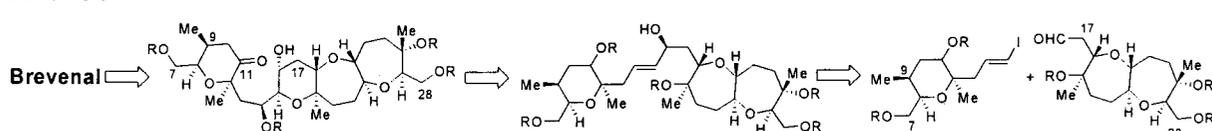
以上の結果をもとに、続いて申請者は当研究室滝沢の過去の合成例をもとに、EFGHI 環部セグメントの合成を計画しその検討を行った(Scheme 3)。中員環状エーテル増設法を用い合成した CTX3C の EF 環部セグメントを、I 環部セグメントと Nozaki-Hiyama-Kishi 反応により連結し、森本らにより報告された 6-endo 環化反応を検討したが環化体を得るには至らなかった。

**Scheme 4**



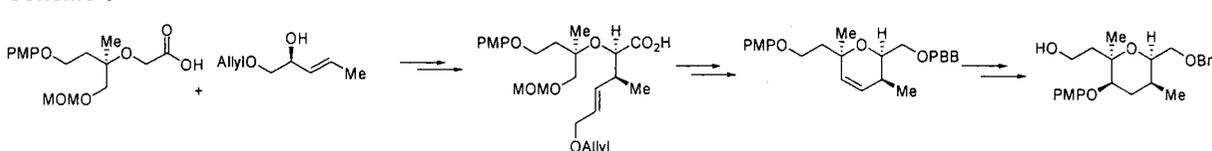
上記の研究と平行して、申請者はブレベナールの全合成研究を展開した。ブレベナールは、2つのオキサン環、3のオキセパン環、二つの不飽和側鎖を持つ5環性ポリエーテル化合物である。ポリエーテル化合物としては小さいものの核間メチル基を含む4つのメチル基、及びその高度に置換された側鎖など合成化学的見地から非常にユニークな天然物である。申請者は以下 Scheme5 に示される逆合成解析に則りその基本フラグメントである A 環部セグメント及び DE 環部セグメントの合成の検討を行った。

**Scheme 5**



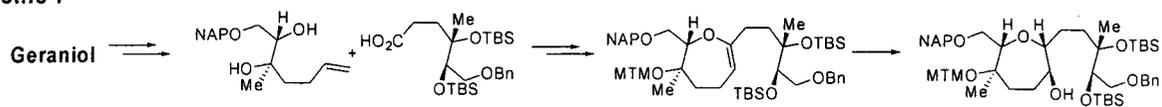
A 環部セグメントは、グリシドールより容易に調製されるアリルアルコールと 3-メチル-3-ブテン-1-オールより調製したカルボン酸から合成した(Scheme 6)。Ireland-Claisen 転位反応により C8,9,12 位の立体化学を揃え、閉環メタセシス反応よりジヒドロピラン環を合成した。ここで新規に開発したフェノキシ基の転位反応を利用し A 環部セグメントを合成を達成した。

**Scheme 6**



また、DE 環部セグメントは Geraniol より容易に調整できるジオール、と適当なカルボン酸より合成することとした。縮合した後にジエンとし、RCM を行ったが目的の D 環部を得ることができなかった。そこで最近 Rainier により報告された低原子化チタンを用いた方法を行ったところ環化体を得ることに成功した。

**Scheme 7**



以上、申請者は CTX3C の合成研究過程で新たな中員環エーテル増築法を開発し、それを応用して EF 環部の合成に成功した。また、ブレベナールの全合成を目指した検討を行い、A 環部セグメント及び D 環部セグメントを合成した。

## 学位論文審査の要旨

主査	教授	鈴木孝紀
副査	教授	及川英秋
副査	教授	谷野圭持
副査	教授	坂口和靖
副査	准教授	藤原憲秀

学位論文題名

### Synthetic Studies on *trans*-Fused Natural Polycyclic Ether Compounds

(トランス縮環型天然ポリエーテル化合物の合成研究)

学位申請論文「Synthetic Studies on *trans*-Fused Natural Polycyclic Ether Compounds」は、渦鞭毛藻を起源とした海産天然物に見られるトランス縮環ポリエーテル類の新規構築法の開発と、その方法論を利用したシガトキシン、ベブレベナールの合成研究に関するものである。申請者はトランス縮環ポリエーテルの合成前駆体となる鎖状二級エーテルが、Ireland-Claisen 転位や[2,3]-Wittig 転位といったシグマトロピー反応を利用することで効率よく合成できることを見出し、シガトキシンのE環セグメントに9員環エーテルであるF環部分を増築する合成に利用できることを示した。また、核間メチル基を有する5環性縮環ポリエーテル、ブレベナールの骨格構築に対しても本方法が有効であることを、A環セグメントの合成によって示した。さらにD環セグメントの効率合成にも成功した。以上は合成有機化学および天然物有機化学分野において非常に高く評価される成果である。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。