HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Studies toward the Enantioselective Total Synthesis of Tubiferal A [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	平松, 孝啓
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第11474号
Issue Date	2014-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/55720
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Takahiro_Hiramatsu_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称　博士（理学）　氏名　平松 孝啓

審査担当者
主査　教授　及川 英秋
副査　教授　谷野 圭持
副査　教授　鈴木 孝紀
副査　教授　伊藤 肇

学 位 論 文 題 名

Studies toward the Enantioselective Total Synthesis of Tubiferal A
（ツビフェラール A の不斉全合成研究）

自然界には、興味深い生物活性を示す天然有機化合物が広く存在しており、植物・動物・微生物など様々な生物資源が探索の対象とされている。発見される生物活性天然物の多くは複雑な分子構造を有し、それらの全合成研究が新反応開発を中心とする有機合成化学の発展を促してきた。こうした学術的背景のもと著者は、新たな生物資源として注目を集める変形菌（粘菌）から見出された天然物ツビフェラールＡを対象に選び、その全合成研究を展開した。本論文は、この成果を以下の４章にわたって述べたものである。

まず序章では、自然界から見出される生物活性天然物を概観し、新たな生物資源として注目される変形菌について紹介している。次いで、標的化合物ツビフェラールＡの生物活性と構造的特徴を説明している。続く第１章では、当研究室で達成されたソラノエクレピンＡの不斉全合成に着想を得て、ツビフェラールＡの CDE 環部合成法を開発した経緯を述べている。すなわち、市販化合物から 8 工程で得られる光学活性ビシクロエノンとビニルセリウム試薬の 1,2-付加反応によりアリルアルコールを合成し、エポキシドへの立体選択的酸化とセミピナコール転位反応を経てトランス 6-5 縮環構造を構築している。次いで、5 員環ケトンのトランスポジションを経てγ－ラクトンを構築し、ホモプレニル側鎖を導入して CDE 環セグメントの合成を達成している。

第２章では、第１章の CDE 環セグメント合成に再検討を加え、より効率的な第二世代合成法を開発している。まず、市販化合物から 4 工程で合成した 6 員環エノンの共役付加反応を詳細に検討し、隣接する四級不斉炭素を有するケトンの立体選択的合成に成功した。次に、それら不斉炭素上に導入されたアルデヒド側鎖とオレフィン側鎖のエン反応により４連続不斉中心を含む 5 員環を構築し、第一世代より 10 段階短い高効率的 CDE 環セグメントの合成を達成している。

第３章では、モデル化合物を用いてツビフェラールＡ分子左側の ABC 環部の立体選択的構築法を開発している。すなわち、Sharpless 不斉ジヒドロキシル化反応と分子内向山アルドール反応を経て 6 員環を構築し、アリルアルコールの Johnson-Claisen 転位反応を経て A 環セグメントを不斉合成している。このものを、別途合成した光学活性 C 環セグメントと連結した後、α－シアノカルバニオンの分子内アルキル化反応を用いて B 環部 7 員環が高収率で構築された。次に、δ位にシアノ基を有す

るアリルアセテートの LDBB 還元反応を行い、共役二重結合部を有する ABC 環モデル化合物の合成に成功している。

これを要するに著者は、興味深い生物活性を示しながら未合成の天然物ツビフェラールを対象に、その全合成に必要な多環性骨格構築法を開発した。すなわち、分子右側の不斉合成に成功した後、より実用性の短工程合成法を改めて確立した。残された分子左側の立体選択的構築についても、シアノ基の特性を生かした独自の方法論を確立し、モデル化合物の合成に到達している。これらの成果は、世界初のツビフェラールAの全合成に道を拓くものとして高く評価されると共に、多環性骨格を有する多くの天然物の全合成に新たな方法論を提供するものであり、精密有機合成化学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。