

学位論文題名

Studies on the Stereochemistry of Gymnopilins, the Poisonous Principles of *Gymnopilus spectabilis*.

(オオワライタケの毒成分ジムノピリン類の立体化学に関する研究)

学位論文内容の要旨

本論文は幻覚性の毒キノコオオワライタケの苦味成分として単離されたジムノピリン類の立体化学、特に連続した 1,5-ポリオール部分の立体化学について、得られた研究成果をまとめたものである。本研究は、当研究室で海産性ポリエーテルの全合成研究の際に見出された VO(acac)₂ を用いるビスホモアリアルアルコールのエポキシ化反応を、ジムノピリン類のポリオール部分の構築に適用して種々の異性体を合成し、それらと天然物とを比較して立体化学を決定することを目的として行なわれた。従って、研究の遂行においては、立体化学を明確にすることを最重要課題に取り上げ、立体化学の確立された合成法を採用することとした。そこで合成方法論の確立と異性体間の分光学的な区別法を確立するため、まず初めに簡単なモデル化合物の合成を行なった。その際、イソプレノイドの生合成を考慮に入れ、ジムノプレノールの連続的な 1,5-ポリオール構造は全て同一の立体配置を有しているものと想定して、all-syn の立体化学を有する化合物の合成を中心に研究を行った。また、それらの結果から、新たに三級水酸基にも導入可能な光学活性な保護基の必要性に迫られ、キラルなエーテル化剤を開発した。この試薬の有用性について検討を加える一方、天然物の誘導体にこの試薬を反応させ、合成品との比較から、最終的に天然物の立体化学を推定した。本論文は、序章と 5 章からなる本文により構成されている。

序章では、ジムノピリン類についてこれまで報告されている研究の概要を述べると共に、この化合物の有用性並びに立体化学を決定する意義および必要性について触れた。

第 1 章では、天然物の抽出について記した。以前、当研究室朝倉により抽出方法は既に確立されているが、合成研究に先立ち抽出を行なった。朝倉の方法に若干の改良を加え、また、HPLC を用いた分析も併せて行ない、報告通り炭素数の違う物質が存在することを確かめるとともに、それらを分離精製した。

第2章では、ジムノピリン類を加水分解して得られるジムノプレノールについて、その逆合成と合成の方法論について論じた。1,5-ポリオール部の構築には、前述のようにビスホモアリルアルコールのエポキシ化反応と、生成したエポキシアルコールの位置選択的還元反応を鍵反応として用いることとした。本合成法の利点は、数多くの反応例からエポキシドの立体化学を容易に推定できること、また、それらに対応する五員環エーテルへ誘導することにより、生成物の立体化学を容易に確認でき、確実に1,5-ジオール部の立体化学を決定できることである。逆合成については、ジムノプレノール骨格を炭素数15または10のユニットに切断し、三級不斉アルコール部分の導入を行ないながら順次炭素鎖の延長を行なうという方法を立案した。

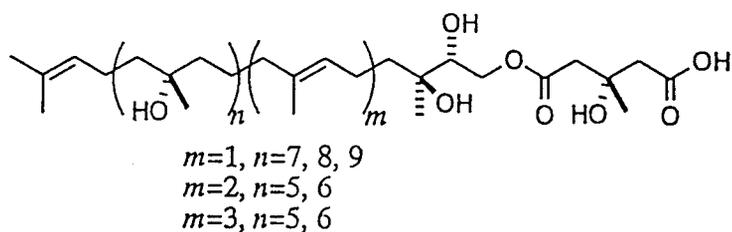
第3章では、天然物よりも炭素鎖の短いモデル化合物の合成に関する詳しい説明を記載した。第2章で示した方法論に沿い、合成を行なったが、この際原料となる炭素数15および10のユニットは、それぞれ容易に入手可能なファルネソールおよびゲラニオールから数工程を経て調製した。すなわち、最初にファルネソールユニットを合成し、2個のキラルな三級水酸基を構築した後、ゲラニオールユニットを結合させて炭素鎖を延長し、炭素数25のセグメントを合成した。この化合物に再び、新たな三級水酸基を導入した後、末端のトリオール部を結合して、炭素数40からなるモデル化合物8種類の異性体を合成した。それらに対応するMOMエーテル体へ誘導したが、これらは¹H-NMRおよび¹³C-NMRスペクトル等では全く区別ができず、また、高速液体クロマトグラフでも分離できないことが判明した。

第4章では、第3章の異性体区別の問題をさらに掘り下げ、三級アルコールが2個結合した化合物を二種類合成して種々検討した結果と、その研究の途上で発見した新たな光学活性試薬の有用性について記した。異性体の区別に関しては、先ず市販の保護基を種々検討してみたところ、アセチル基、ベンゾイル基等のエステル系の保護基は何れも複雑な混合物を与えることがわかった。さらに、天然物の構造決定に利用されているMTPAも同様に複雑な生成物を与えた。一方、ベンジル基、MOM基、BOM基等のエーテルおよびアセタール系の保護基は収率よく導入できることが判明し、さらにベンジル基、MOM基の場合にはジムノプレノールの全ての水酸基がこれらに置き代わった化合物を与えることがわかった。次にキラルな保護基の導入による立体化学の区別を試みた。前述のように、アセタール型の保護基は三級水酸基にも導入できることが判明したので、光学活性なMTPAをアセタール化剤に変換して導入を検討した。モデル化合物の1,5-syn-ジオールを有する化合物と、1,

5-anti-ジオールを持つ化合物に適用したところ、BOM基の時と同様に1,5-ジオール部分のみ保護された生成物が得られた。これらの¹H-NMRおよび¹⁹F-NMRスペクトルを比較検討したところ明らかな差異が認められ、この方法で初めて異性体を区別できることが判明した。これまでMTPA試薬については、その有用性は広く知られているものの、複雑な三級水酸基に直接導入した例は殆ど報告されていなかった。これに対し、新たに開発した試薬は、三級水酸基に直接かつ高収率で導入できるため、今後天然物の構造決定に広く寄与するものと期待される。

第5章では、天然のジムノピリン類の構造推定とその根拠となる各種スペクトルデータについて記載した。天然物のジムノプレノールから誘導した化合物に第5章で開発した試薬を反応させ、得られた生成物と化学合成した8種類の異性体の¹H-NMRおよび¹⁹F-NMRスペクトルを比較することにより、ジムノピリン類の立体化学を推定した。

以上、本論文ではオオワライタケの毒成分の本体であるジムノピリン類の立体化学について、以下に示すような結論に到達することができた。



Gymnopilins

学位論文審査の要旨

主査 教授 宮下正昭
副査 教授 村井章夫
副査 助教授 中村英士
副査 講師 松田冬彦

学位論文題名

Studies on the Stereochemistry of Gymnopilins, the Poisonous Principles of *Gymnopilus spectabilis*.

(オオワライタケの毒成分ジムノピリン類の立体化学に関する研究)

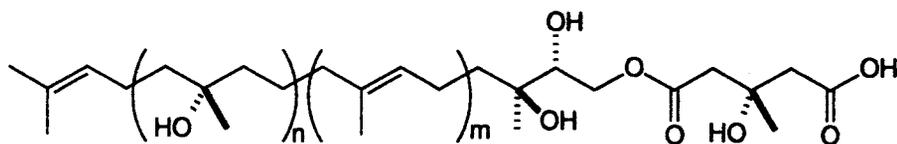
本論文は総ページ数146の英文論文であり、幻覚性の毒キノコ、オオワライタケの毒成分として単離されたジムノピリン類の立体化学、特に連続した1,5-ポリオール部の立体構造の決定について論述したもので、別に参考論文2編が添えられている。

近年の微量分析技術の飛躍的發展により、古くから注目されてきた毒キノコ類の重篤な中毒症状や異常な幻覚症状を引起こす毒成分の化学構造や作用機序が相次いで明らかにされている。オオワライタケの毒成分の本体であるジムノピリンは、これまで7種類の類縁体が単離されているが、何れも複数(5~9)個の1,5-ポリオール構造とプレニル構造が連続的に結合した炭素数45~60から成る直鎖状のポリプレノール誘導体である。それらの立体構造に関しては、末端のトリオール部の絶対構造が明らかにされているのみで、肝心の1,5-ポリオール部の立体化学については全く解明されていない。これは、孤立した三級水酸基の絶対配置を決定する有効な方法が未だ開発されていない上、ジムノピリン類のポリオール部にはこの様な孤立した三級水酸基が数多く存在するためである。

申請者針ヶ谷弘子は、有機合成的手法によるジムノピリン類の1,5-ポリオール部の立体化学の解明と孤立した三級水酸基の絶対配置決定法の開発を目指して、本研究に着手した。先ず始めに、8種類の異なった立体構造を有する炭素数40の光学活性なプレノール類、即ち4個の三級水酸基が炭素5個を隔てて連続的に結合した8種類のテトラオール類を合成し、それらの化合物の保護基の違いによ

る立体化学の識別を詳細に検討した。その結果、エステル系の保護基は三級水酸基固有の立体障害のために何れも利用できないことが明らかになる一方、エーテル系の保護基は種々のタイプの三級水酸基に収率よく導入できることが判明した。そこで上記の8種類のテトラオール類に同一の汎用エーテル保護基を導入して、それぞれの誘導体の識別を最先端のNMR装置やHPLC分析装置を用いて検討したが、立体異性体の識別は全くできなかった。多くの実験を積み重ねた結果、最終的にキラルなエーテル系保護基が有効であることを突きとめた。そして新たにフッ素を含む2種のキラルなエーテル化剤、(R)及び(S)-1-メトキシ-1-トリフルオロメチル-1-フェニルエチルトリメチルシリルエーテル ($C_6H_5C(OCH_3)(CF_3)CH_2OSi(CH_3)_3$)を開発し、これらの試薬を用いて合成した化合物の ^{19}F NMRスペクトルにより、始めて8種類の立体異性体の識別が明確にできることを発見した。これらの知見を基に、5個のプレノール構造を含む天然のジムノピリンから誘導したペンタオールと新たに合成した8種類の光学活性なペンタオール類との ^{19}F NMRスペクトルおよび比旋光度との比較から、これまで不明であったジムノピリン類の1,5-ポリオール部の立体化学は全て同一で、 α -シンの立体構造を有しているという結論に達した。

本研究で開発されたキラルなエーテル化剤及び立体化学の識別法は、これまで困難とされてきた三級水酸基の絶対配置の決定法に道を拓くものであり、有用性を含めて高く評価される。審査員一同は、本論文の提出者針ヶ谷弘子が博士(理学)の学位を受けるのに十分な資格を備えているものと認定した。



Gymnopilins

m=1, n=7, 8, 9
 m=2, n=5, 6
 m=3, n=5, 6