

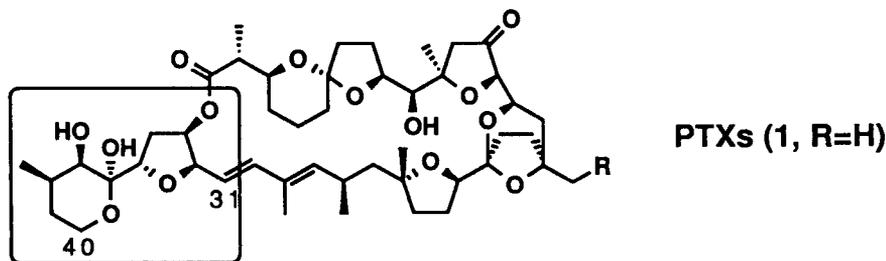
学位論文題名

Synthetic Studies on Pectenotoxins

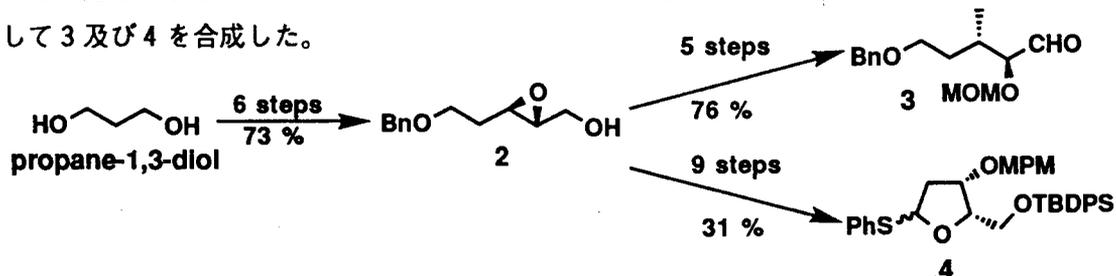
(ペクテノトキシン類の合成研究)

学位論文内容の要旨

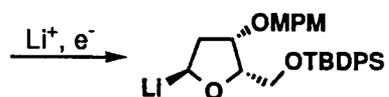
近年、毒のある渦鞭毛藻を摂取する貝を食べることによっておこる下痢性貝毒が世界各地で発生し問題になっている。その毒成分としてペクテノトキシン類 (PTXs) が安元らによって青森県陸奥湾のホタテガイ *Patinopecten yessoensis* の消化腺から単離された。そのうちの1つであるペクテノトキシン-2 (1) は、最近、肺、結腸、乳ガン細胞に対する殺細胞活性があることが報告され、抗腫瘍物質として注目されている。しかし、天然からは微量しか入手できないため、化学合成による供給が求められている。そこで申請者はペクテノトキシン類の全合成を目指して研究を開始した。



逆合成的にはエステル結合とジエン部で切ることが可能なため、まずペクテノトキシン類に共通の C 31-C 40 フラグメントの合成を検討した。最初に、1, 3-プロパンジオールを出発物として不斉のエポキシアルコール (2) を誘導した。次いで、2 を共通の原料として 3 及び 4 を合成した。



次に 3 と 4 のカップリングを試みた。4 a をリチウムジ-*tert*-ブチルピフェニリド (LiDBB) で処理してアニオンとし、次いで 3 を加えたところ 4 種類のジアステレオマーの混合物 (5) となった。これらは NOE 差測定により主要な 2 つのジアステレオマーがテトラヒドロピラン環の α 、 α' 位において望みのトランス体であることがわかった。4 b を用いても選択性は変わらなかった。



以上のように申請者は α -テトラヒドロフランリチウムの立体選択的な生成を鍵段階として、ベクテノトキシン類のC31-C40フラグメントの合成を達成した。このような *trans*-2,5-アルキル置換テトラヒドロフラン誘導体の立体選択的な構築法はこれまで例が無く新規性があると考えられる。

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 助教授 中村英士

学位論文題名

Synthetic Studies on Pectenotoxins

(ペクテノトキシン類の合成研究)

近年、有毒渦鞭毛藻を摂取する貝を食べることによって起こる下痢性貝毒が世界各地で発生し、社会的に大きな問題となっている。青森県陸奥湾のホタテガイから貝毒成分として単離され、ペクテノトキシンと命名された6種の類縁化合物は、その特異な生物活性と極めて複雑な構造上の特徴、さらには天然から微量にしか得られないため毒性発現機構の解明上、合成化学的に大量に供給することが急務である。

本論文は、このような現況にあるペクテノトキシン類の合成研究において、6種すべてに共通の構造部分であるC31-C40フラグメントの効率的合成を目標として展開された結果をまとめたものである。中心的課題は、このフラグメントに含まれる2,5-トランス置換のテトラヒドロフラン骨格の効率的合成である。すなわち、置換テトラヒドロフランの α -フェニルチオアセタール誘導体から2段階でのラジカル還元によって生ずるアニオンの立体化学に及ぼす置換基効果を綿密に検討している。その結果、2,3-シス位に官能基を有する場合に4:1~8:1の選択性で、望みの2,5-トランスアルキル置換化合物を優先的に生成することを見い出している。さらにその反応機構について、中間体であるアルコキシラジカルの段階で平衡関係の存在を確認し、続くアニオンの段階では平衡関係がないことを実験的に初めて証明している。以上の研究結果を基にペクテノトキシンのうち6個の不斉炭素を有するC31-C40フラグメントの22工程での効率的合成を世界に先駆けて達成している。

これを要するに、著者は、立体制御が困難とされていたトランス-2,5-置換5員環状エーテルの新しい構築法を確立したものであり、ペクテノトキシンの全合成への道を初めて開拓したのみならず、広く置換5員環状エーテルの化学に新しい知見を得たものとして、合成化学上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。