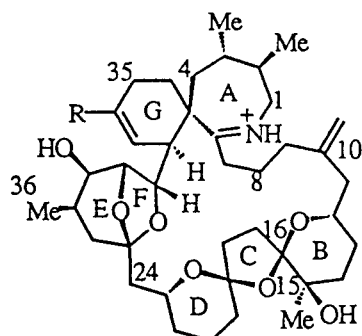


Synthetic Studies on Pinnatoxins

(ピンナトキシン類の合成研究)

学位論文内容の要旨

ピンナトキシン類は、*Pinna muricata* より単離された化合物で、タイラギ貝中毒の原因物質であることが示唆されている。フグ毒に匹敵する毒性と、特異な構造から、世界中の注目を集めている。構造決定は上村らにより行われた。なお、研究開始当初、この化合物の絶対配置は決定されていなかった。



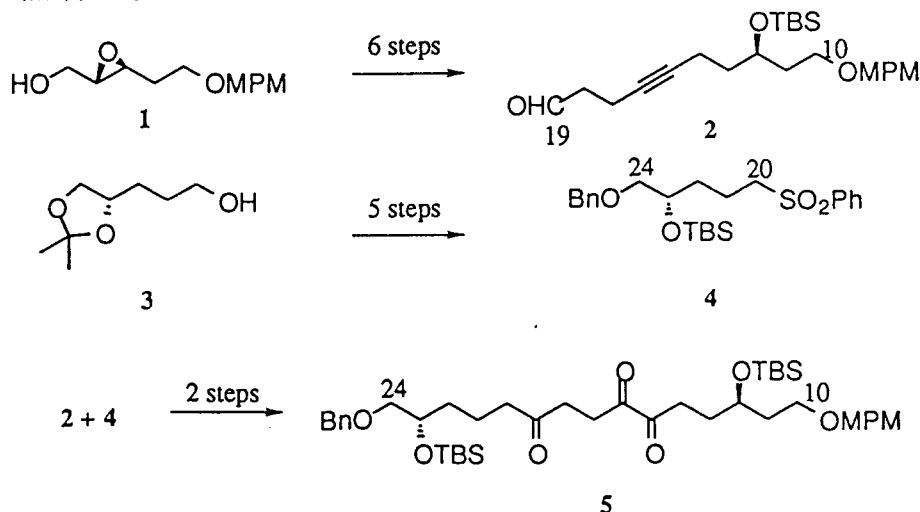
Pinnatoxin A: R= $-\text{COO}^-$

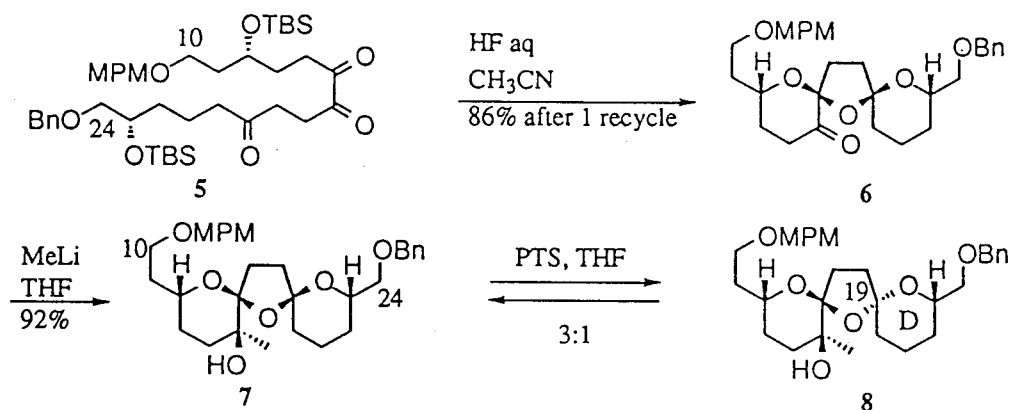
Pinnatoxin B: R= $-\text{CH}(\text{OH})\text{COO}^-$

Pinnatoxin C: R= $-\text{CH}(\text{OH})\text{COO}^-$

申請者は、特異なトリオキサジスピロアセタール構造を持つピンナトキシン類に興味を持ち、絶対構造の決定と全合成を目的に研究に着手した。

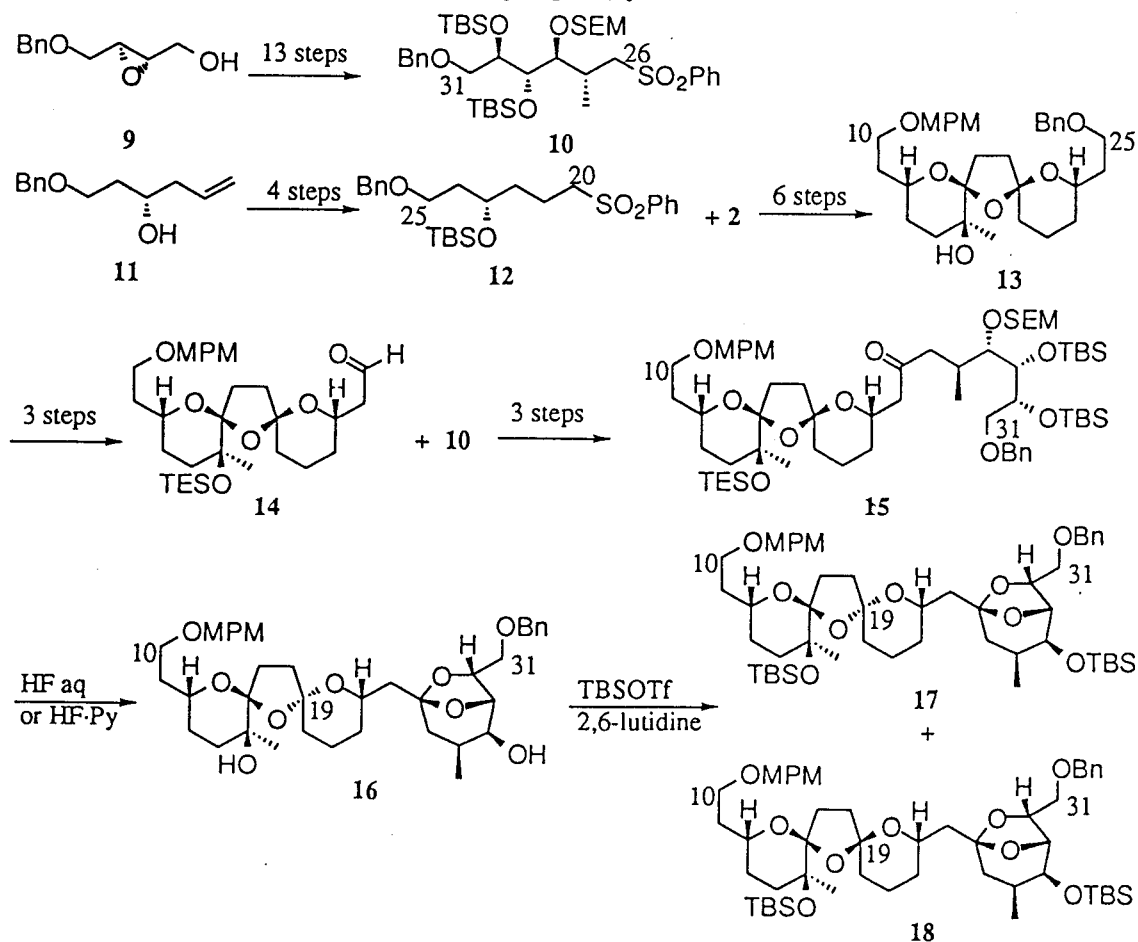
文献既知の化合物1及び3から、それぞれC10-C19フラグメント2、C20-C24フラグメント4を合成し、それらをカップリング、酸化する事により、環化前駆体5を得た。環化反応に於いては位置選択的、立体選択的に望む6を得ることができた。続くメチル化も立体選択的に進行し、B,C,D環部の合成に成功した。得られた7は、酸性条件下、C19位に於ける異性化を起こし、8と平衡状態に達した。また、その原因は3級水酸基とD環部のエーテル酸素の分子内水素結合形成によると結論する事ができた。ただし6に於いてはこのような現象は見られなかった。





次に、文献既知の9よりE,F環部(C26-C31)10を合成した。また、先の4に代え、文献既知の11より誘導した12を用い、B,C,D環部(C10-C25)13を合成した。13をアルデヒド14とした後10とのカップリングを行い15を得た。シリル系保護基の除去と共にアセタール化を行い16を得た。詳細な構造解析の結果、16は天然型の立体化学に対しC19エプimerであることが分かった。ここでもまた、2つの水酸基間、又は水酸基とエーテル酸素間の分子内水素結合形成が非天然型の異性体を安定化すると考えられる。16をTBSOTfにて処理すると天然型の立体配置を持つ17と、その19位異性体18が約1:1の割合で得られた。17から18への異性化も可能であった。

以上、申請者は、ピンナトキシン類B,C,D環部の立体選択的合成に成功し、また、その異性化に関する興味深い現象を解明できた。さらに、E,F環部の合成を行い、B,C,D環部とカップリングする事により、C10-C31フラグメントを合成した。ピンナトキシン類の全合成に向け、極めて有用な合成経路を示すことができたと考えられる。



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	教 授	丸 岡 啓 二
副 査	講 師	藤 原 憲 秀

学 位 論 文 題 名

Synthetic Studies on Pinnatoxins

(ピンナトキシン類の合成研究)

ピンナトキシン類は、タイラギの1種であるイワカワハゴロモガイから単離された極微量のポリエーテル貝毒物質であり、すでに単離構造決定されている4種の類縁物質の中で特にピンナトキシンBの毒性はフグ毒に匹敵すると報告されている。構造的にはA B C D E F Gと命名される7環部を有する前例のないマクロ環から成り、合成化学的に極めて興味深い化合物群であり、これらの合成研究が国内外を問わず盛んに行なわれている。本論文の著者の研究開始当初より極めて最近に至るまで、これら天然物の絶対配置は決定されておらず、著者は合成的に絶対配置を決定するべく研究を展開した。

本論文では、ジスピロアセタール構造を有するB C D環部を世界に先駆けて構築し、それらの立体配座解析を行なって、これら部分の安定配座について検討している。次にビシクロアセタール部位E F環部の構築を完成させ、さらにこれら5環の連続したB C D E F環部の効率的合成を成功させている。以上の結果、ピンナトキシンA、B、Cに共通する14～15個の不斉炭素のうち、10個の不斉炭素の構築に成功している。極めて最近、ハーバード大学の岸らはピンナトキシンAの非天然型の全合成を発表し、これら一連の天然物の絶対配置を確定した。本論文の著者は、天然物の全合成には至らなかったものの、この分野での先導的な新知見を得たものであり、ピンナトキシン類のより効率的、一般的な合成方法論を確立する上で、極めて大きな貢献をしたものと認められる。

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。