

## 学位論文題名

## Studies toward Total Synthesis of Pectenotoxin 2

(ペクテノトキシン2の全合成研究)

## 学位論文内容の要旨

帆立貝などの食用二枚貝が食物連鎖により毒化し、麻痺性貝中毒や下痢性貝中毒を引き起こすことが知られている。これら食中毒の発生は、その世界規模かつ恒常的な発生から公衆衛生上のみならず、水産養殖業においても重要問題化している。1985年、安元らにより帆立貝 *Patinopecten yessoensis* の消化腺より単離されたペクテノトキシン類 (PTXs) は、34員環大環状ラク톤を母核に、その内部に多数の酸素官能基を有する非常に複雑な構造を有している (Figure1)。元来、下痢性中毒の原因物質として同定された化合物群であるが、近年、これら類縁体の内PTX2に関し、ヒト癌細胞に対する選択的な細胞毒性や強力なアクチン重合阻害活性を持つことが報告され、生物活性の面からも注目を集めている。私は、PTX2の持つ複雑な分子構造及び興味深い生物活性に着目し合成研究を展開してきた。

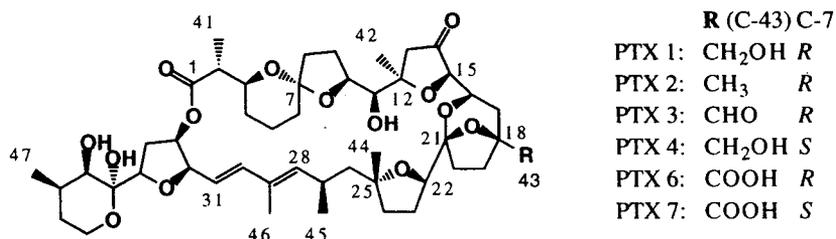
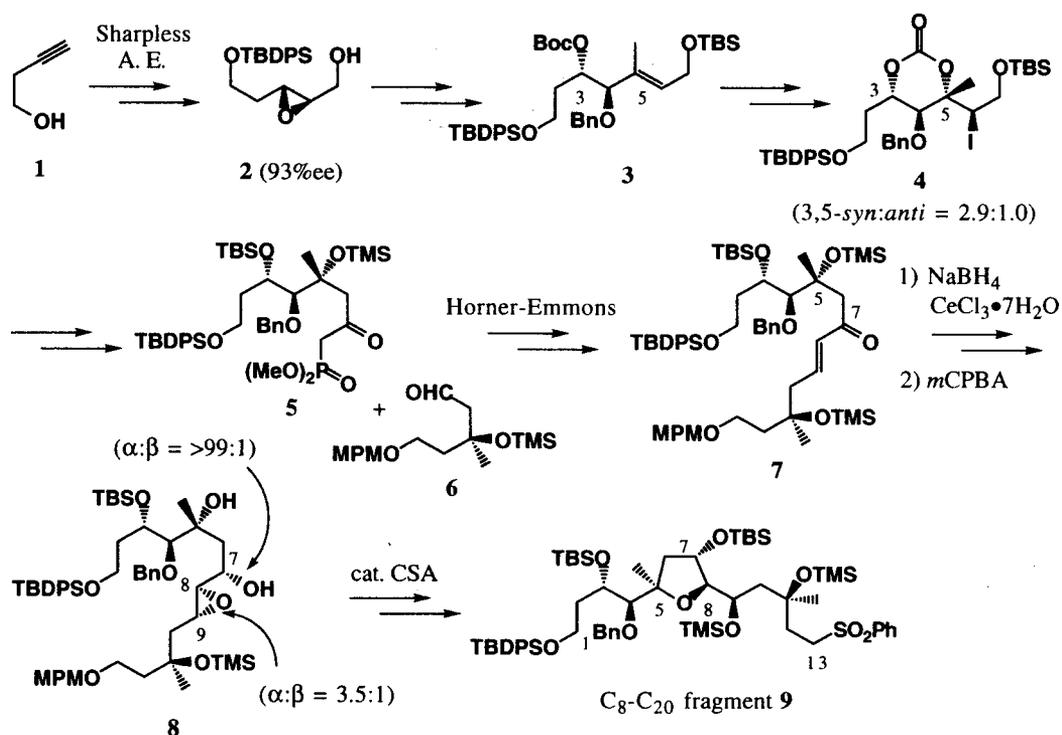


Figure 1.

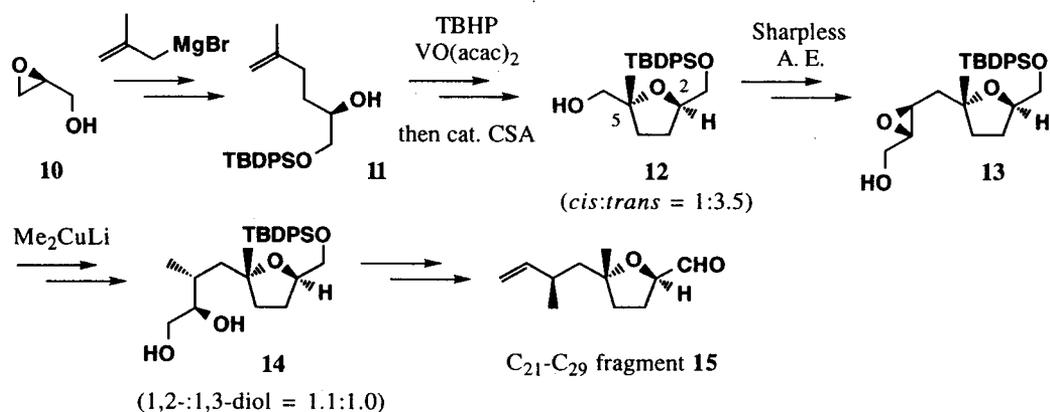
合成研究を開始するに当たり、PTX2の母核を構成する34員環ラク톤をC<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>、C<sub>21</sub>-C<sub>29</sub>の3個のフラグメントに分割し合成を行った。まず、C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>フラグメントの合成では、3-ブチン-1-オールを出発原料に用い、Sharpless不斉エポキシ化を行いエポキシド**2** (93%ee) を得た (Scheme1)。**2**よりエポキシドの位置選択的開環反応などを経て**3**へ変換した後、IBrで処理すると、分子内付加反応が進行し、3,5-*syn*-ジオール**4**を優先的に得た (3,5-*syn:anti* = 2.9:1.0)。**4**より誘導したケト-ホスホネート**5**と別途合成したアルデヒド**6**とのHorner-Emmons反応では、(E)-エノン**7**を単一の幾何異性体として得た。C<sub>7</sub>位ケトンの還元的面選択性はC<sub>5</sub>位に存在する3級水酸基に強く影響され、水酸基をTMS基で保護した**7**をLuche条件下で還元すると、 $\alpha$ -アルコールを単一生成物として得た ( $\alpha$ : $\beta$  => 99:1)。アリルアルコールの*m*CPBA酸化により得た**8**をCSAで処理すると、環化は位置選択的に進行し、望むテトラヒドロフランの構築に成功した。最後に13位水酸基のフェニルスフォン基への変換を行いPTX2のC<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>フラグメントの合成を完了した。

続いてC<sub>21</sub>-C<sub>29</sub>フラグメントに相当するテトラヒドロフラン**15**の合成を行った (Scheme2)。(S)-グリシドール**10**と塩化メタリルマグネシウムの反応で得たビスホモアリルアルコール**11**をVO(acac)<sub>2</sub>存在下、TBHPで酸化し、更に酸処理すると2,5-*trans*-THF**12**を優先的に得た (2,5-*cis:trans* = 1.0:3.5)。**12**の5位側鎖の増炭を行った後、Sharpless酸化によりエポキシドを導入し、**13**を得た。これをMe<sub>2</sub>CuLiで処理したところ、メチル化の位置選択性は高くないものの望む1,2-ジオール**14**を得、更に側鎖の変換を行いPTX2のC<sub>21</sub>-C<sub>29</sub>

フラグメント**15**の合成を完了した。

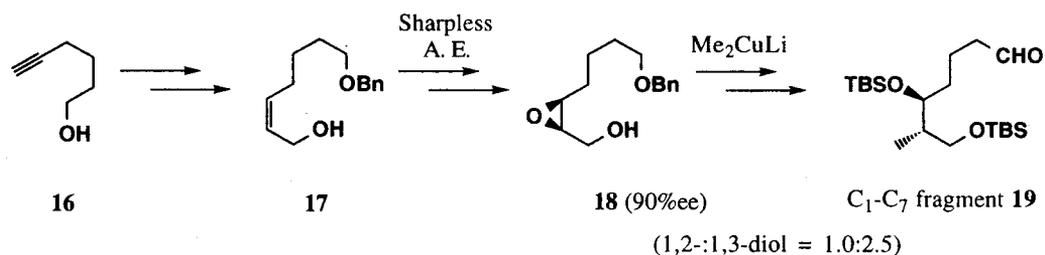


Scheme 1.



Scheme 2.

最後にC<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>フラグメントの合成を行った (Scheme3)。5-ヘキシシン-1-オール**16**から、増炭を行った後、Sharpless酸化により**18**を得た。**18**をMe<sub>2</sub>CuLiを用い、メチル化した後、側鎖の変換を行いPTX2のC<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>フラグメントに相当するアルデヒド**19**を得た。これによりPTX2のマクロラクトン部の合成に必要な全てのフラグメントを揃えることができた。



Scheme 3.

# 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 藤 原 憲 秀

学 位 論 文 題 名

## Studies toward Total Synthesis of Pectenotoxin 2

(ペクテノトキシン2の全合成研究)

近年、海産由来生物から複雑かつ珍奇な構造を有する微量毒が各地で単離構造決定され、有機化学のみならず、周辺分野の生物学、薬理学、病理学等の領域にも多大なインパクトを与えている。1985年に帆立貝の消化腺から単離された下痢性貝食中毒原因物質ペクテノトキシン類は、15個もの不斉炭素を有する含多酸素官能基34員環状マクロラクトンを主たる母核とする非常に複雑な構造の巨大分子である。これらは2種のスピロアセタール、3種の置換テトラヒドロフラン、6員環状置換ヘミアセタール等の多様な官能基を数多く有し、社会的にもそれらの毒性発現機構の解明が待たれ乍ら、自然界から得られる量的制約の為に人工での合成的な大量供給が強く望まれている。しかし、有機合成化学者の大きな注目を受けながら、その構造の複雑性ゆえに未だに全合成の報告はなく、当研究室での合成展開に関する報文1報が発表されているに過ぎない状況にある。

本論文は、これらの中でヒト癌細胞に対する選択的な細胞毒性や強力なアクチン重合阻害作用を有する等、周辺学術領域にも多くの興味を抱かせている特異な生物活性を有するペクテノトキシン2を対象化合物に選び、その全合成を目的として研究を展開したものをまとめたものである。すなわち、Sharpless不斉エポキシ化反応を多用する一貫した綿密な合成戦略のもとで、大部分の母核となる34員環状マクロラクトンに注目し、3つのフラグメントに分割して構築することを計画した。そして、極めて合成の難解とされたこれらすべてのフラグメントの効率的合成に成功した。これらを互いに結合することによって、近い将来にペクテノトキシン2の初の完全合成が可能となる立体選択的な合成経路を確立した。

これを要するに、著者は、貝毒ペクテノトキシン2の完全合成を可能とする合成戦略を具体化し、効率的合成経路の確立に新知見を得たものであり、複雑な構造の生物活性有機化合物の完全合成に道を拓いたものとして、有機合成化学における多段階合成分野および天然物有機化学分野に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。