

学 位 論 文 題 名

Synthetic Studies on Biologically Active Natural Products Based on the Stereospecific Construction Methodologies for Acyclic Organic Molecules

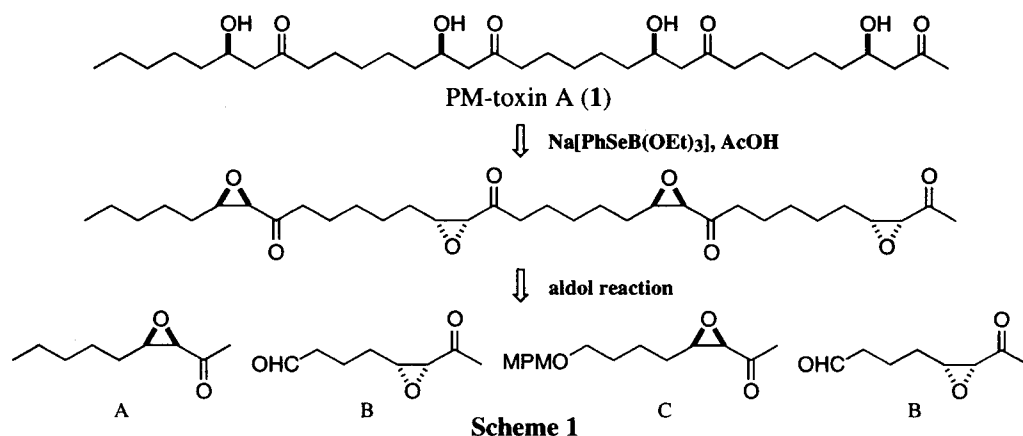
(立体特異的鎖状有機分子構築法を機軸とする
生理活性天然物の全合成研究)

学位論文内容の要旨

鎖状有機分子にメチル基や水酸基が隣接した構造は、医薬品を始め農薬、テルペン系化合物、昆虫フェロモン、生体関連物質など自然界が産生する多様な生理活性物質に共通して見出される構造であり、これら鎖状分子を立体特異的に作り分ける精密有機合成手法の開発は、現代有機化学の重要な課題である。申請者は、立体特異的鎖状有機分子構築法を機軸とし、トウモロコシの宿主特異的毒素である PM-toxin A の最初の全合成を達成するとともに、海産マクロライド Misakinolide A の全合成研究を行った。また、以下に述べる 2 種の新規鎖状分子構築法を開発した。

1. トウモロコシの宿主特異的毒素 PM-toxin A の立体選択的全合成

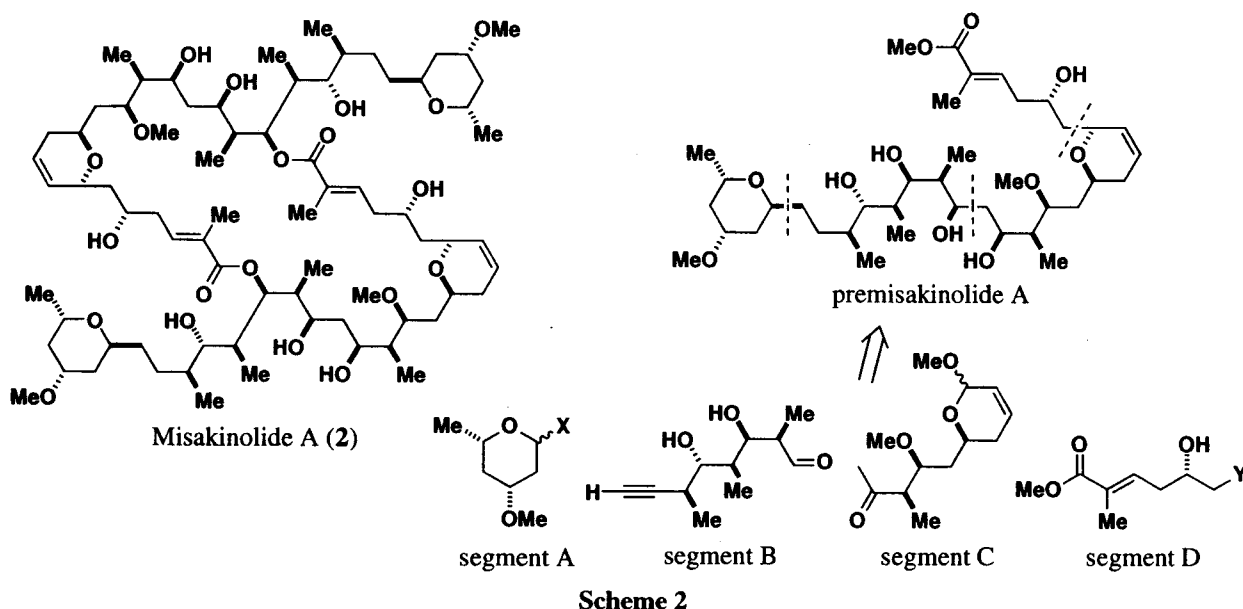
PM-toxin A (1)は、優良品種である T-corn にのみ特異的に寄生する *Phyllosticta maydis* というカビが生産する宿主特異的毒素で、トウモロコシ黄色ゴマ葉枯れ病の主要毒素である。PM-toxin は炭素数 33 あるいは 35 からなる直鎖状化合物であり、中でも PM-toxin A (1)は 4 組の特徴的なアルドール構造を含むユニークな植物毒素である。特異な生理活性と化学構造を有することから植物病理学者や有機合成化学者から注目されてきたが、化学的に不安定なアルドール構造を多く含むため、PM-toxin 類の全合成はこれまで達成されていなかった。申請者は、PM-toxin の特異な生理活性と構造に興味を持ち、化学合成を通じて植物病理学に資することを目指し 1 の全合成に着手した。



全合成を進める上で、化学的に不安定なアルドール構造をいかに構築するかという点が最重要課題となるが、4組のアルドール構造を全てエポキシケトンとしてマスクし、合成の最終段階で有機セレン還元法を用いてアルドール構造を一挙に構築する合成ルートを立案した。また、鍵中間体となるテトラキスエポキシケトン、乳酸メチルからそれぞれ立体選択的に合成した3つのフラグメントA~Cをアルドール反応によって連結し、PM-toxin A (1)の最初の立体選択的全合成を達成した (Scheme 1)。

2. 海産天然物 Misakinolide A の立体選択的全合成研究

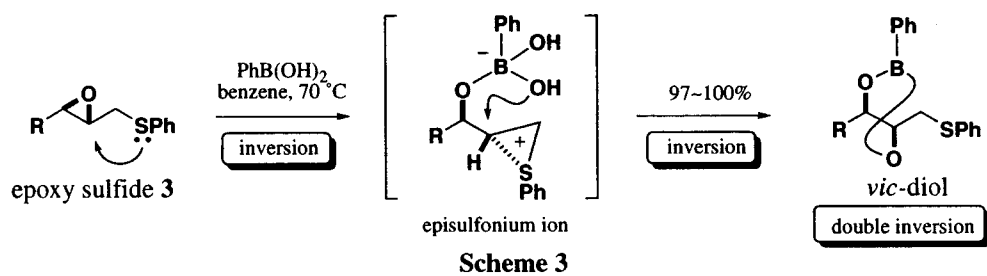
Misakinolide A (2)は、沖縄の海綿 *Theonella* から単離、構造決定された40員環二量体マクロライドである。2は、アクチンの脱重合に基づく強力な抗腫瘍活性ならびに細胞毒性を有することが明らかにされ、内外の科学者から注目を集めている。2は premisakinolide A が特異な二量体大環状構造を形成したもので、全体で30個の不斉中心を有する。申請者は2の特異な生理活性とユニークな化学構造に興味を持ち全合成研究に着手した。2のような複雑な多連続不斉中心を有する巨大分子を合成するためには、収束的な合成ルートの立案が不可欠である。そこで、実質的な標的化合物となる premisakinolide A を4つに分割し、それぞれのセグメントを立体選択的に合成した後に連結する収束的な合成ルートを立案した (Scheme 2)。



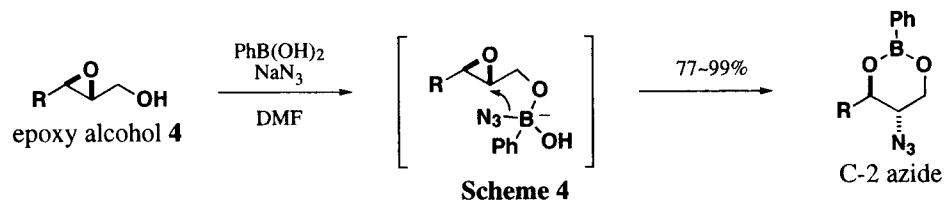
多連続不斉中心を含むポリプロピオネート構造をトリメチルアルミニウム-水系による立体特異的メチル化反応ならびに有機セレン還元法を駆使して構築し、セグメントA, B, Cの高立体選択的合成を達成した。

エポキシドの位置および立体選択的開環反応を機軸とする立体特異的鎖状分子構築法の開発

立体特異的鎖状分子構築法の開発は、現代有機化学の重要な研究課題である。申請者は、エポキシドの位置および立体選択的開環反応を機軸とする立体特異的鎖状分子構築法の開発を目指し、新たにエポキシスルフィド3を基質とし、二重立体反転を伴う立体特異的 vic-ジオール合成法を開発した (Scheme 3)。



さらに、エポキシアルコール **4** の先例のない C-2 位選択的アジド化反応を開発した (Scheme 4)。



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	教授	辻孝
副査	教授	辻康之
副査	助教授	谷野圭持

学位論文題名

Synthetic Studies on Biologically Active Natural Products Based on the Stereospecific Construction Methodologies for Acyclic Organic Molecules

(立体特異的鎖状有機分子構築法を機軸とする
生理活性天然物の全合成研究)

鎖状有機分子にメチル基や水酸基が隣接した構造は、医薬品を始め農薬、テルペン系化合物、昆虫フェロモン、生体関連物質など自然界が産生する多様な生理活性物質に共通して見出される構造であり、これら鎖状有機分子を立体特異的に作り分ける精密有機合成手法の開発は、現代有機化学の重要な課題である。本論文の著者は、新しい立体特異的鎖状有機分子構築法を利用することにより、これまで化学合成が非常に困難とされていたトウモロコシの宿主特異的毒素で黄色ゴマ葉枯れ病の主要毒素であるPM-トキシシンAの最初の不斉全合成を達成し、PM-トキシシン類の化学構造を合成的に証明するとともに、トウモロコシの宿主特異的毒素の化学合成法を確立し、植物病理学の進展に大きく寄与した。

また極めて複雑な鎖状立体構造を有する海産天然物ミサキノライドの全合成研究に挑戦し、新規鎖状分子構築法を機軸として26個の連続不斉中心の高立体選択的構築を達成し、ミサキノライドの全合成への道を拓いた。これらの生理活性天然物の全合成研究に加え、全く新しい2種の立体特異的鎖状有機分子構築法を開発し、有機合成化学に大きく貢献した。

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。