HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Total Synthesis of Pectenotoxin-2 and Synthetic Studies on its Stable Analogue [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	鈴木, 悠記
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第11584号
Issue Date	2014-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/57521
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Yuki_Suzuki_abstract.pdf, 論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

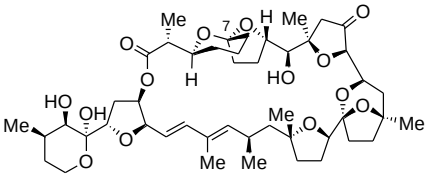
学 位 論 文 内 容 の 要 旨

博士の専攻分野の名称　　博士（理学）　　氏名　鈴木　悠記

学 位 論 文 題 名

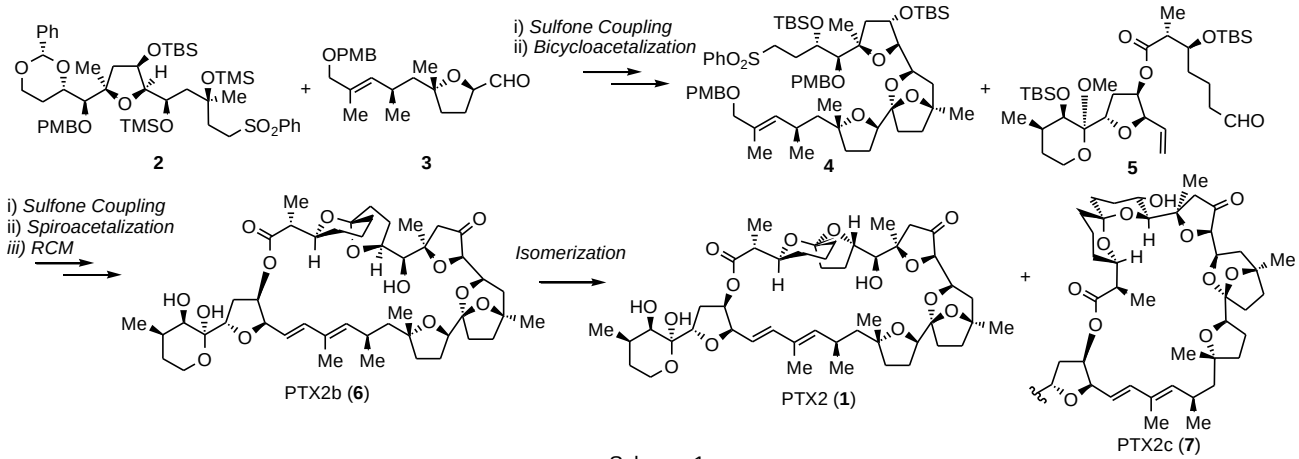
Total Synthesis of Pectenotoxin-2 and Synthetic Studies on its Stable Analogue
（ペクテノトキシン２の全合成とその安定化アナログの合成研究）

渦鞭毛藻 *Dinophysis fortii* が産生するペクテノトキシン２（PTX2, **1**, Fig.1）は、アクチン脱重合活性と強力な癌細胞増殖抑制活性を示し、新規抗癌剤リード化合物として注目されている。また、構築困難であるノンアノマー型[5,6]-スピロアセタール構造が 34 員環マクロラクトン組込まれた特徴的な分子構造を持つ。この比較的大きな分子サイズと非常に複雑な構造を持つ**1** は多くの有機合成化学者の関心を集めており、多くの合成研究が展開されてきたが、その全合成は未達成であった。また、構造活性相関に関する合成研究もほとんど行われて来なかった。本学位論文では、**1** の全合成法の確立とその合成法に基づいて調製した人工アナログによる構造活性相関研究、および安定性の獲得が期待できる新規アナログの合成研究について述べている。



Pectenotoxin-2 (PTX2, **1**)
Figure 1

1 の全合成にあたり、より合成容易なアノマー型[5,6]-スピロアセタール構造の PTX2b を全合成の鍵前駆体に設定した（Scheme 1）。PTX2b のビシクロおよびスピロアセタール部は、共通の手法で構築した。即ち、スルホンカップリングによる連結、生じた水酸基の酸化、SmI_2 による還元的脱スルホニル化、アセタール形成である。スピロアセタールの形成ではアノマー型生成物が単一で得られ、閉環メタセシス（RCM）を経て PTX2b の合成に成功した。酸性条件下でのスピロアセタールの異性化反応を綿密に調査した結果、ノンアノマー／アノマー間の異性化は速やかに進行する一方、安定型の[6,6]-スピロアセタールの PTX2c が優先する平衡状態への到達は非常に遅いことが判明した。そこで、短時間で異性化反応を打ち切ることで選択的に PTX2 の全合成を達成することができた。また平衡の達成による PTX2c の選択合成にも成功した。通常は不安定なノンアノマー型[5,6]-スピロアセタール構造が、マクロラクトン構造に組込まれることで興味深い異性化挙動を示すことは、注目すべきことである。



Scheme 1

PTX2 の合成法を応用し、種々のアナログを合成して、PTX2 の構造活性相関研究を展開した。これまで、天然類縁体を用いた構造活性相関研究は報告されているが、有機合成化学を基盤とした活性研究としては最初の例となる。青森県立保健大の乗鞍助教との共同研究として、全合成に成功した PTX2、2b、2c と併せてアナログの活性評価をヒト肝癌細胞 HepG2 およびヒト結腸癌細胞 Caco2 に対して調査した。

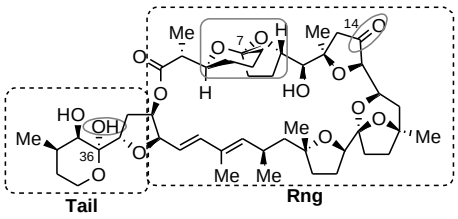
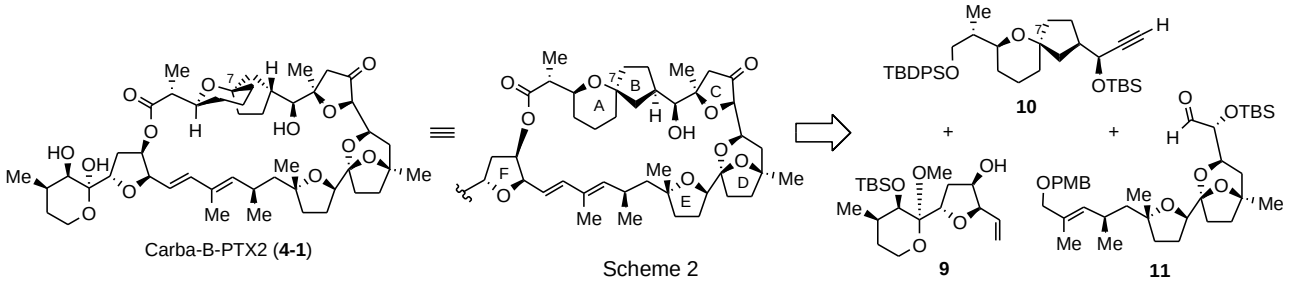


Figure 2

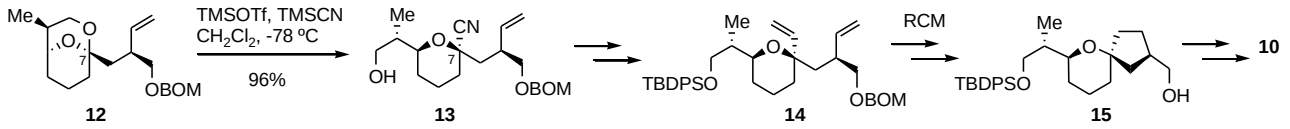
結果、活性強度はスピロアセタールの構造に大きく依存し、C14、C36 位官能基も活性強度に影響することが判明した（Fig. 2）。また、活性発現には Ring 構造と Tail 構造の共存が必須であることも明らかになった。以上より、C14 位ケトンと Tail 部が Ring に支えられて適切な空間配置をとることが活性発現に重要であることが示唆された。

一方、PTX2 は酸性条件下で容易に低活性体である PTX2b、2c へと異性化する性質があり、この性質は PTX2 の活性を保持し続けることにとって大きな問題となる。そこで、安定性の獲得と活性の保持を目的として、スピロアセタールのオキソラン環酸素原子を炭素原子に置換した Carba-B-PTX2（**8**）を設計した（Scheme 2）。**8** の合成上、スピロ環部の立体選択的な構築が課題となる。モノオキサスピロ環は安定であり、合成初期からの構築が可能であるため、既に合成法が確立された **9** を含む、**10**、**11** の３つをセグメントとする収束的合成経路を計画した。



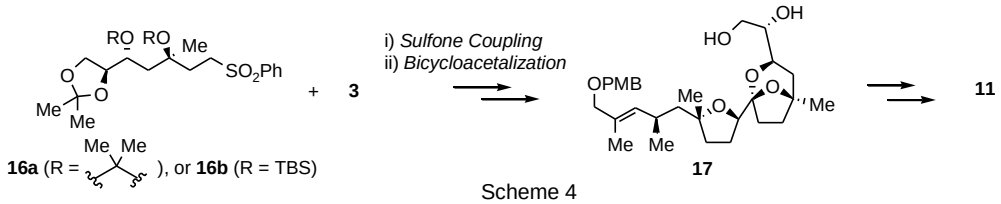
Scheme 2

10 のスピロ環は C7 位の立体中心構築後、RCM を経て形成しようと考えた。ビシクロアセタール **12** に対し、低温下、触媒量の TMSOTf と TMSCN を作用させると、アセタールが開裂して生じたオキソカルベニウム中間体に、求核付加反応が速やかに進行し、高収率・高立体選択的に C7 位の立体中心を構築できた（Scheme 3）。**13** をジエン **14** に変換し、RCM と Pearlman 触媒によるオレフィンの接触還元・BOM 基の加水素分解を経て、目的のモノオキサスピロ環を有する **15** の合成に成功した。さらにエチニル基を導入して **10** の合成を達成した。



Scheme 3

11 の合成については、全合成で用いたスルホンカップリングによる連結とアセタール化を適応して、**16** と **3** からの合成を計画した。しかし、TBS 保護された **16b** では付加反応が進行せず、カップリングには保護基による立体障害が大きく影響することが判明した。そこで、保護基を立体障害の少ないアセトナイドとした **16a** を用いると、良好な収率で付加体を得ることができた。酸処理によるビシクロアセタール形成を経て、**11** の合成に成功した。



Scheme 4

以上、申請者は、PTX2、PTX2b、PTX2c の選択的な全合成に成功し、その合成手法を用いて PTX2 の構造活性相関を調査した。この知見を基に新規安定アナログとして、ほぼ全ての分子構造を維持した Carba-B-PTX2 を設計した。この合成に向け、課題であったスピロ環の立体選択的合成を行い、全てのセグメントの合成を完了した。