HOKKAIDO UNIVERSITY

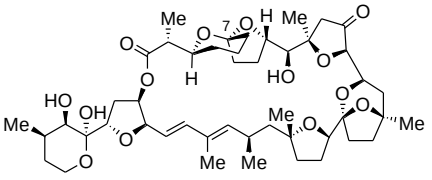
Title	Total Synthesis of Pectenotoxin-2 and Synthetic Studies on its Stable Analogue [an abstract of entire text]
Author(s)	鈴木, 悠記
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第11584号
Issue Date	2014-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/57522
Type	doctoral thesis
File Information	Yuki_Suzuki_summary.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

Total Synthesis of Pectenotoxin-2 and Synthetic Studies on its Stable Analogue

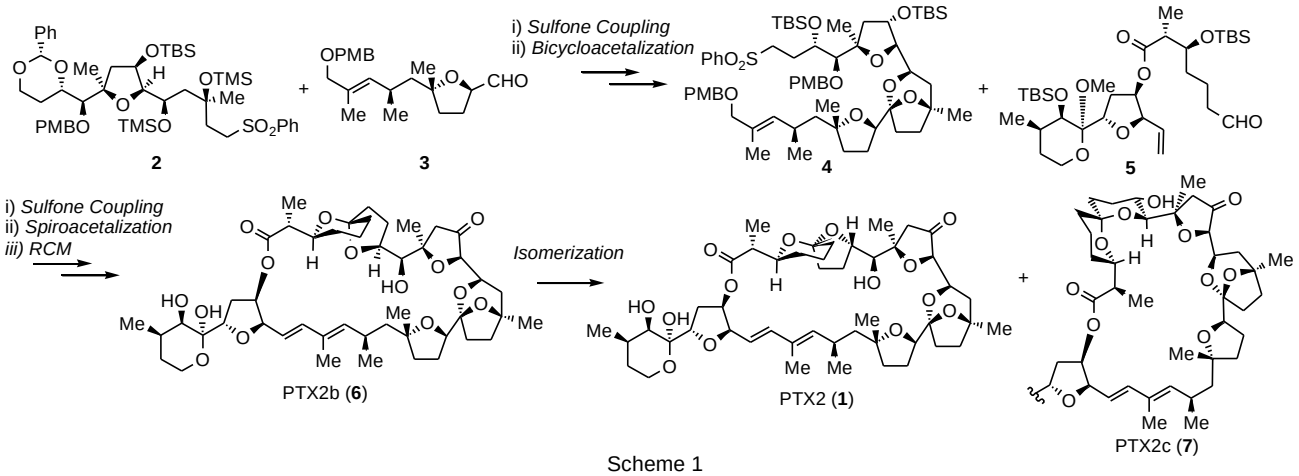
（ペクテノトキシン２の全合成とその安定化アナログの合成研究）

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。結果、活性発現に重要となる部分構造の特定に至った。

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、新規アナログを設計した。さらに、この新規アナログは、申請者が行った構造活性相関研究の知見に基づくと、活性の保持が期待できる。現在までに、新規アナログの全てのセグメントの合成を完了した。