

氏名・(本籍)	た なか しんいちろう 田 中 慎一郎
学位の種類	博 士(理 学)
学位記番号	理博第1860号
学位授与年月日	平成13年3月26日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科, 専攻	東北大学大学院理学研究科(博士課程)化学専攻
学位論文題目	シガトキシンABCD環部の高立体選択的合成
論文審査委員	(主査) 教授 平間 正博 教授 山本 嘉則, 吉良 満夫

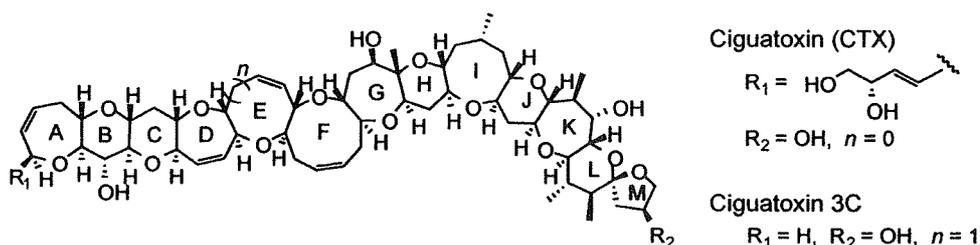
論 文 目 次

- 第一章 序論
- 第二章 ABC環部の合成
- 第三章 CD環部の合成
- 第四章 溝呂木-Heck反応によるA環側鎖導入の試み
- 第五章 ABCD環部の高立体選択的合成
- 第六章 モノクローナル抗体調製への試み
- 第七章 結論

論 文 内 容 要 旨

第一章 序論

珊瑚礁周辺の魚介類により引き起こされる“シガテラ中毒”は、自然毒食中毒としては現在世界最大規模である。毎年2万人以上もの中毒患者が発生する現状で、免疫化学的手法による毒魚検定法、および、中毒治療法の開発が期待されている。主要原因毒シガトキシンは、天然から極微量しか採集できないので、シガトキシンの部分構造をハプテンとし、それを特異的に認識する抗体を調製するのが得策と考えた。シガトキシンに特有の構造であるA環側鎖およびABCD環部に着目し、これにリンカーを導入したハプテンを設計した。



第二章 ABC環部の合成

ABC環部骨格**1**-(5*S*)をD-グルコースから不斉合成した。まず、C環部を立体選択的共役付加反応により構築した。次にアリルスズ-アルデヒドの分子内環化反応によりA環部を立体選択的に構築した。しかし、**1**-(5*S*)を合成した直後にシガトキシンの絶対配置が(2*S*, 5*R*)であると決定されたため、**1**-(5*S*)のハプテンの合成と抗体調製を断念した。

第三章 CD環部の合成

天然型(2*S*,5*R*)配置のハプテンを用いて抗体調製を検討するために、ABCD環部モデルの合成を検討した。すでに合成法が確立されていた7員環エーテルをD環部として、順にC,B,A環部を構築するルートを計画した。

メソ体7員環ジオールから、リパーゼを用いたアセチル化により光学活性なD環部を得た。増炭し、9段階で環化前駆体を合成した。続く、パラジウム-ジエチル亜鉛を用いた立体選択的環化反応によりCD環部**2**を合成した。

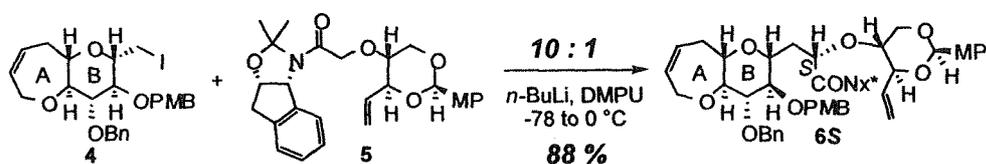
第四章 溝呂木-Heck反応によるA環側鎖導入の試み

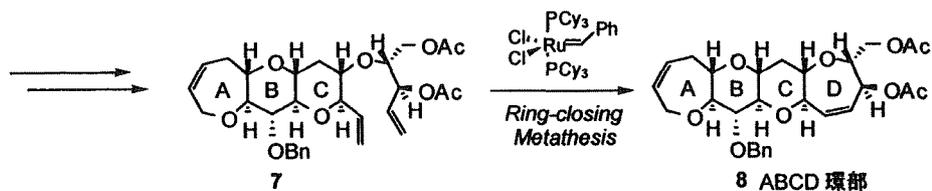
側鎖を有するシガトキシンA環部を短段階で構築するため、溝呂木-Heck反応によるカップリングを試みた。ビニルエーテル(AB環部)とヨウ化ビニル(側鎖部)を、パラジウム触媒を用いて反応させたところ、C5位のエピマー**3S**が低収率で得られた。反応の面選択性を逆転すべく、不斉配位子として(*R*)-BINAPを用いた場合でも**3S**が優先した。溶媒、反応温度、添加剤(銀塩)の効果を検討したが、5位の立体化学を制御できなかった。



第五章 ABCD環部の高立体選択的合成

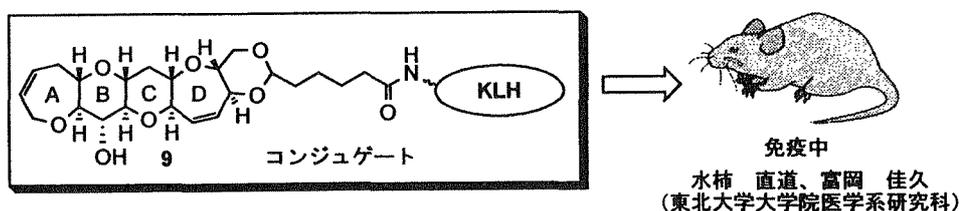
アルキル化と閉環メタセシス反応を組み合わせたエーテル環連結法を利用して、ABCD環部の合成を検討した。ヨウ化物**4**と*t*-ブチルグリコレートとのアルキル化では、非天然型が優先し(*S* : *R* = 1 : 10), 収率も低かった(43%)。そこで、不斉補助基としてアミノインダノールを導入したアמיד**5**を合成し、立体選択的アルキル化を試みた。反応条件を種々検討した結果、塩基に*n*-BuLiを用い、DMPUを添加することで、選択性を100倍改善し、天然型のカップリング体**8S**を高収率で得ることに成功した。続いて、ラクトン化によりC環を構築後、ビニル基を導入し、環化前駆体**7**とした。閉環メタセシス反応によりD環を構築し、シガトキシン3C型ABCD環部**8**を合成した。





第六章 モノクローナル抗体調製への試み

ハプテン **8** から KLH-コンジュゲート **9** へ変換後、マウスに免疫した。抗体調製と抗体価測定は本学大学院医学系研究科の水柿、富岡の協力を得た。別途合成した BSA-コンジュゲートを用い、ELISA 法により抗体価を測定した。その結果、シガトキシン 3C 型 ABC 環部を認識する抗体がマウス血清中に存在することを確認した。



第七章 結論

(1) シガトキシン類の ABC 環部骨格 **1** を立体選択的に合成した。(2) D 環部 7 員環エーテルから、 π -アリルパラジウムの極性転換反応により C 環部を高立体選択的に構築し、CD 環部 **2** を合成した。(3) 溝呂木-Heck 反応により A 環側鎖の導入を試みたが、収率が悪く、5 位のエピマーが優先した。(4) アミノインダノールを不斉補助基として用いることで、AB 環部と D 環部との高立体選択的アルキル化に成功した。(5) アルキル化の後、不斉補助基を除去しながらラクトン化させ、C 環部を構築した。D 環部はメタセシス反応により閉環させ、高立体選択的にシガトキシン 3C の ABCD 環部 **8** を合成した。(6) シガトキシン 3C 型 ABCD 環部をハプテンとした KLH のコンジュゲート **9** を用い、抗体調製した。抗体価測定の結果、シガトキシン 3C 型 ABC 環部を認識する抗体の存在を確認できた。

論文審査の結果の要旨

田中慎一郎の論文は、海産毒シガトキシンの ABCD 環部の立体選択的合成に関する七章から構成されている。シガテラ中毒は、年間 2 万人以上が中毒する世界最大規模の自然毒食中毒である。原因毒シガトキシンは、5 から 9 員環エーテルが梯子状に 13 個連結し、33 個の不斉中心を有する分子量 1110 の大分子である。単離された量が極めて微量であり、人工合成によって供給が可能になれば、中毒治療や検出法の確立、神経生理学等、関連分野の発展に大きく貢献すると期待される。著者は、特に ABCD 環部の効率的合成を検討し、不斉アルキル化反応を用いた高立体選択的合成法を開発した。更に、人工合成ハプテンによってシガトキシンの特異的抗体調製を検討するに至り、シガトキシ関連研究の進展に多大な貢献をした。

第一章では、シガトキシンの構造と化学、生物活性、および抗体関連合成研究について概説した。

第二章では、D-グルコースから簡便にシガトキシンの ABC 環骨格を合成する手法を開発した。

第三章では、環拡大法を用いた高立体選択的 CD 環合成に成功した。

第四章では、溝呂木-Heek 反応による A 環側鎖と AB 環部連結法を開発を検討した。

第五章では、グリコール酸エステル誘導体の分子間アルキル化、閉環メタセシス反応を駆使して、シガトキシンの 3C (CTX3C) の ABCD 環部の合成を検討した。アミノインダノール不斉補助基として用いて立体選択性を百倍改善し、天然型を選択的に、しかも 96% の高収率で得る方法を開発した。従来の関連するアルキル化反応において常に立体選択性と収率が低いことが問題であったが、著者はこの問題を解決した。

第六章では、第五章で合成した ABCD セグメントと BSA や KLH タンパク質とのコンジュゲートをマウスに免疫し、CTX3C の ABC 環部を認識するポリクローナル抗体の生成を確認した (東北大学大学院医学研究科の水肺研究室との共同研究)。

第七章では、著者の研究成果を総括した。

以上、本研究は、天然物合成化学の分野に画期的な貢献をするもので、著者が自立して研究活動を行うに必要な高度の研究能力と学識を有することを示している。従って、田中慎一郎提出の論文は、博士(理学)の学位論文として合格と認める。