

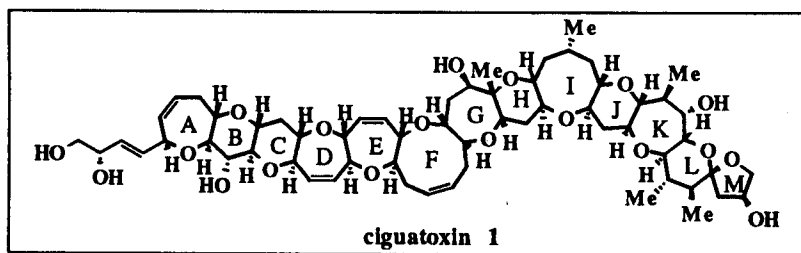
学 位 論 文 題 名

# Synthetic Studies on Ciguatoxin

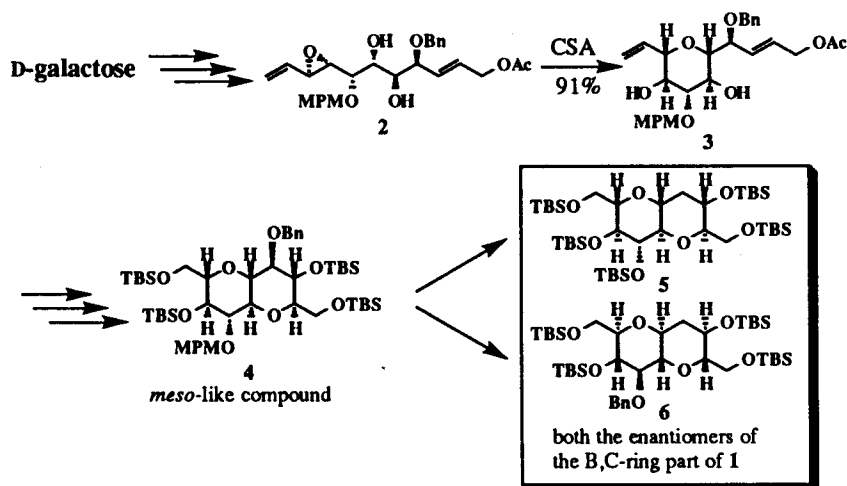
(シガトキシンの合成研究)

## 学位論文内容の要旨

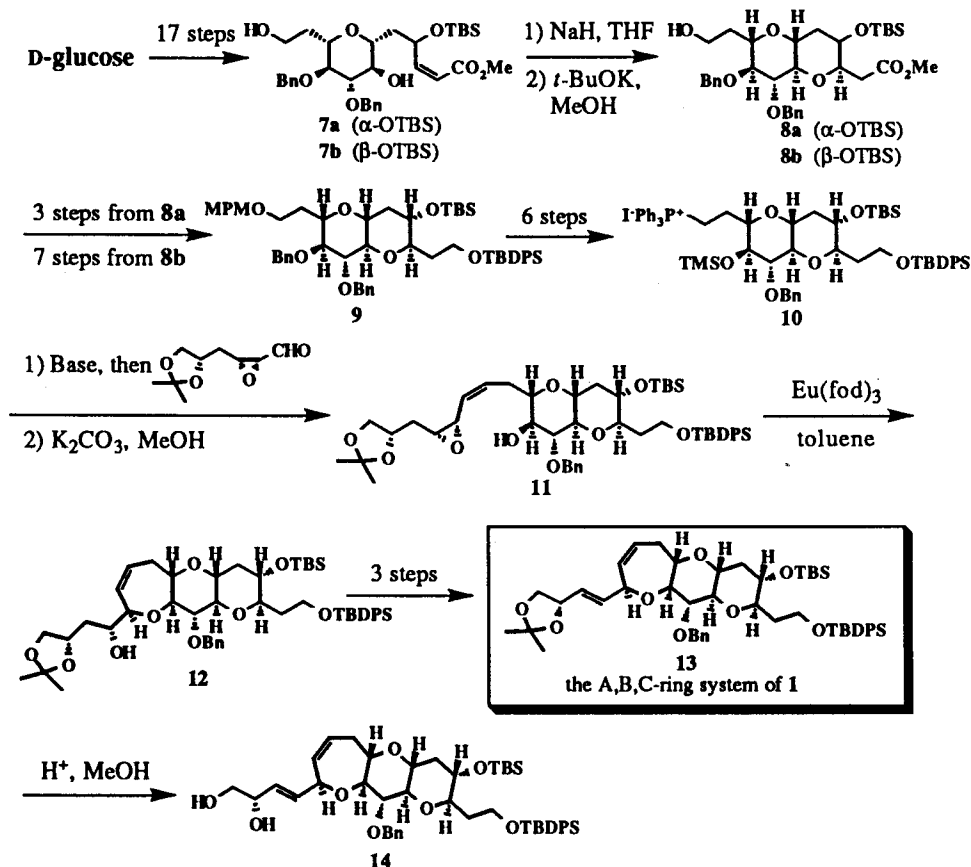
珊瑚礁周辺の毒化した魚介類による食中毒シガテラは広範囲に起こり、年間約2万人が被害を受けている。死亡率は低い、下痢、嘔吐やドライアイスセンセーション（水に触れると強い冷痛を感じる）等が長期間続き、通常の生活が営めなくなるので社会的に非常に問題になっており、シガテラ中毒の解明と治療が望まれている。ハワイ大学のScheuerらは、その毒の本体を単離し“ciguatoxin”と名付けた。東北大学の安元らは、毒ウツボ（*Gymnothorax javanicus*）約4トンから摘出した内臓125kgからシガトキシン（1）を350μg単離、相対構造を決定し、1996年には絶対構造を決定した。その構造は5-9員環エーテルが13個縮環した非常に興味深い構造をしている。わずか約70ngの経口投与でシガテラ中毒を引き起こすシガトキシン（1）の毒性は、パリトキシンを超えており、現在知られている非タンパク性天然物では、マイトトキシンに次ぐ猛毒である。このように強力な生物活性を持ち、シガテラ中毒解明のために、これ以上自然界からの入手が困難であり、人工合成による供給が望まれている。よって申請者はこの様な状況と構造上の興味からシガトキシンの合成研究に着手した。



研究開始当時、シガトキシン（1）の絶対構造はまだ不明であった。よって、両鏡像体を効率よく合成できる方法の妥当性について研究を行った。申請者は（1）のB,C環部に着目した。すなわち、C環部のメチレンにβ水酸基を置いたメソ様化合物（4）を、安価なD-ガラクトースを出発原料として構築し、選択的な脱酸素化によってB,C環部の両対掌体（5）及び（6）の合成を達成した。この研究上、鍵となる化合物（2）において、多くの反応点の存在に関わらず高収率、高位置選択及び立体特異的に化合物（3）への環化反応が進行することを見出した。B,C環部は、（1）の類縁体CTX-4BやCTX-3Cにも共通する部分であり、メソ様化合物を経由するこの合成方法論は他の同様の構造を持つ化合物に応用可能であると考えられる。



シガトキシン (1) の絶対構造が決定された後、申請者は (1) の全合成研究の一貫として全合成に利用可能な全ての置換基を備えた天然型A,B,C環部の合成に着手した。出発原料として安価なD-グルコースを用い、分子内共役付加反応によってB,C環部に相当する二環性化合物 (9) を合成した。その後官能基変換及び増炭を行い、ビニルエポキシアルコール (11) を合成した。化合物 (11) の7-exo閉環反応について種々検討したところ、Eu(fod)<sub>3</sub>を用いたときのみ閉環生成物として望ましい三環性化合物 (12) を得ることに成功した。この化合物 (12) からシガトキシンA,B,C環部 (13) 及び (14) の合成を達成した。この合成過程は、大量合成が可能で柔軟、且つ効率的な方法を取っており、(1) の全合成を目指す上で極めて意義深い合成経路であると考えられる。



# 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 中 村 英 士

学 位 論 文 題 名

## Synthetic Studies on Ciguatoxin

(シガトキシンの合成研究)

シガトキシンは、珊瑚礁周辺の毒化した魚介類によって引き起こされる食中毒シガテラの毒の本体として、近年の天然物有機化学分野では極めて話題の中心となっている化合物である。そのきわめて強力な毒性と13環性の縮環型環状エーテルの構造上の興味から、この化合物の合成研究が国内外を問わず盛んに行なわれている。しかし、未だ全合成の報告は皆無である。

本論文は、このような現況にあるシガトキシンの合成研究において、ABC環部の立体選択的合成を目的としたものである。当初、絶対配置が決定される以前の段階では、D-ガラクトースから出発し、いずれの鏡像体の構築にも適用可能なメソ型の共通化合物を効率よく合成し、すべての官能基を備えたBC環骨格の両鏡像体を合成することに成功している。その後、絶対配置が確定された後は、市場から安価に入手可能なD-グルコースを出発原料とし、新たに開発した合成方法論をも取り入れ、すべての9個の不斉炭素すべてが揃ったABC環部の35工程での効率的な合成に世界に先駆けて成功し、極めて競争の激しいこの分野で一步先んじている状態にあると考える。これを要するに、著者は、シガトキシンのABC環部の構築についての新知見を得たものであり、この化合物の完全合成への道を開いたものとしてその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。