

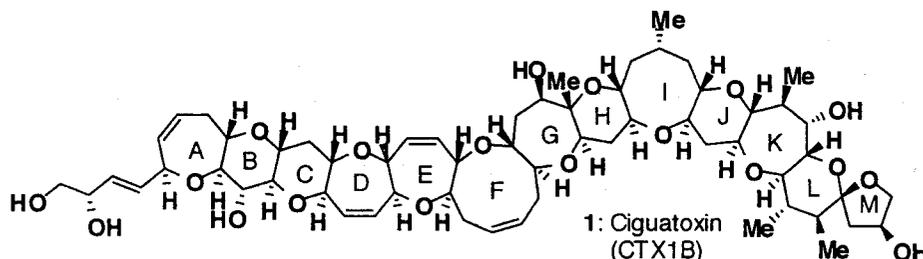
学 位 論 文 題 名

Studies toward Total Synthesis of Ciguatoxin CTX1B

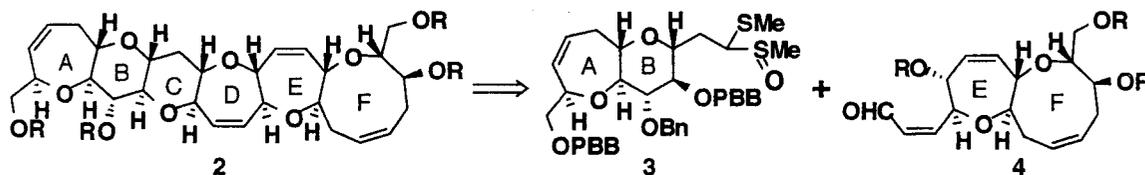
(シガトキシン CTX1B の全合成研究)

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

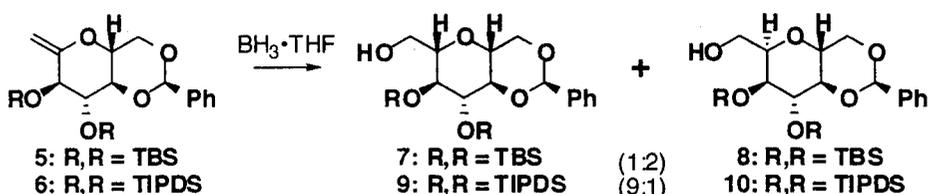
シガテラ中毒は珊瑚礁周辺の魚介類によって引き起こされる世界最大規模の自然毒食中毒である。年間2万人以上の患者が発生し、深刻な社会問題となっている。その主要原因毒であるシガトキシン CTX1B (1)の毒性は極めて強力で、神経生理学あるいは公衆衛生学などの多方面から注目を集めている。しかしながら、天然からの供給量は極めて限られているため、その治療法などに関する研究は現在立ち遅れており、合成化学的な試料の供給が待たれている。また、環状エーテルが梯子状に連なった巨大かつ複雑な化学構造は有機合成化学的にも興味を持たれている。申請者は簡便かつ効率的な1の全合成を目指し、研究に着手した。



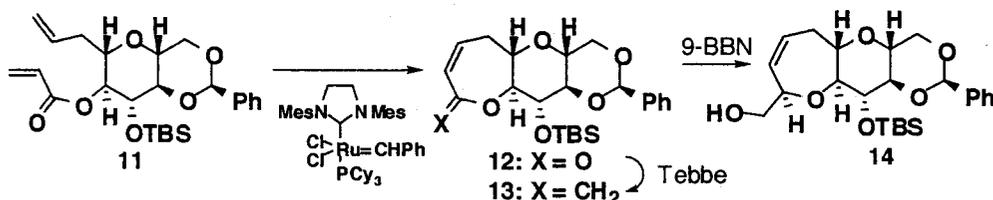
申請者の研究室では巨大分子の1を効率合成する方法として、アシルアニオン等価体を用いるカップリング反応と還元的環化を機軸とした収束的なセグメントの連結法を既に開発している。申請者はこの方法を用いて1の左半分であるABCDEF環部2を合成しようとして計画した。2はアシルアニオン等価体であるAB環部3とアルデヒドを有するEF環部4から構築出来ると考えた。AB環部3の合成は、ビニルエーテルに対するヒドロホウ素化を鍵反応として不斉エーテル炭素を効果的に導入することで、完了できた。さらに、この鍵反応を応用したEF環部4の効率合成経路を考案し、その可能性を検討した。以下この概要を述べる。



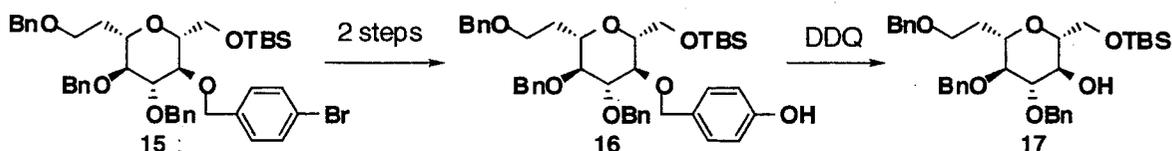
まず3のB環部の合成を行った。D-グルコースより誘導したラク톤をエキソメチレン化し、その後ヒドロホウ素化・酸化を行った。この時、保護基の選択によりヒドロホウ素化の選択性に差を生じた。TBSで保護されたエキソメチレン5では選択性が見られなかったのに対し、架橋型ジシロキサンであるTIPDSで保護された6からは選択的に9を得ることができた。また、9-BBNを用いると9を単一生成物として得ることができた。この選択性の違いはビニルエーテルの立体配座に起因する事が、詳細なNMRの解析から示唆された。



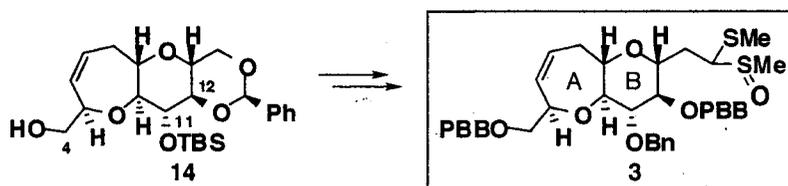
次に A 環部の側鎖の導入も同様の手法を用いた。11 を閉環メタセシスにより 7 員環不飽和ラクトン 12 とした後に Tebbe 試薬により共役ビニルエーテル 13 へと変換した。13 に対するヒドロホウ素化は、近傍に不斉な環境が無いのにも関わらず、位置及び立体選択的に進行し 14 を与えた。環状ビニルエーテルのヒドロホウ素化による不斉誘起が環状エーテルの合成法として有効であることを実証した。



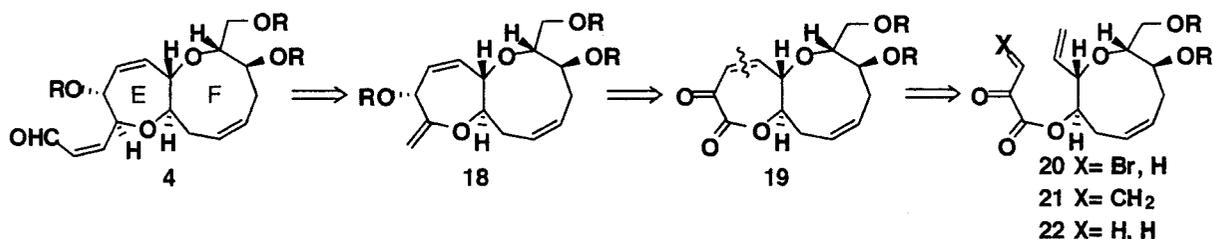
ポリエーテル化合物の合成には還元的エーテル化反応が利用される。そのルイス酸性条件に耐えうる保護基としてベンジル(Bn)基がよく用いられる。しかしながら、同様に酸への耐性を持ちベンジルと異なる条件で除去できる保護基は少ない。そこで *p*-プロモベンジル (PBB) 基の新たな除去条件を見出し、保護基としての有効性を実証した。



後の還元的環化に備えて 14 の C4 位と C12 位を PBB 基で、C11 位を Bn 基で保護した後に、ジチオアセタールモノ-*S*-オキソ誘導体へ変換し、AB 環部 3 の合成を達成した。



EF 環部 4 の合成には以下の計画を立案した。4 の E 環部の側鎖の不斉点は、A 環部と同様に環状ビニルエーテル 18 に対するヒドロホウ素化により導入する。18 はラクトン 19 より誘導しようと考えた。19 は分子内 Reformatsky 反応により 20 から、または閉環メタセシスにより 21 から構築できると考えた。



モデル化合物を用いた検討の結果、20 に相当するプロモピルビン酸エステルが極めて不安定であり、Reformatsky 反応による経路では合成中間体として不相当であることが判明した。一方、22 に対応するピルビン酸エステルは安定であり、これを経由して 21 に対応する 2-オキソ-3-ブテン酸エステルの合成の可能性を示すことが出来た。これにより閉環メタセシスを利用する経路が効率的 E 環部構築に有望であることを明らかに出来た。

学位論文審査の要旨

主査	教授	鈴木孝紀
副査	教授	宮下正昭
副査	教授	辻康之
副査	教授	澤村正也
副査	助教授	藤原憲秀

学位論文題名

Studies toward Total Synthesis of Ciguatoxin CTX1B

(シガトキシン CTX1B の全合成研究)

表題化合物のシガトキシン CTX1B は、南太平洋で年間 2 万人もの患者を出す世界最大の食中毒シガテラの原因物質であるが、天然からの供給量が極めて少ない為、中毒発生の機構解明や治療法の開発には合成的供給が不可欠である。

本論文では、12 個のエーテル環がはしご型に連結された特異な構造を有するこの物質の、A 環から F 環と名付けられた左半分構造を収束的に構築すべく合成研究を展開した。即ち、AB 環部と EF 環部の 2 つのセグメントを予め準備し、それらを連結しながら CD 環部を形成する方法を立案した。連結法については、共同研究者によって開発された方法論が採用できるため、ここでは如何に効率よくセグメントを不斉合成するかが重要課題となる。まず初めに、A 環部分の不斉合成を、鎖状ビニルエーテルの立体選択的ヒドロホウ素化反応を用いて達成した。その結果から、ビニルエーテルを環構造に固定することで、より容易に立体化学の制御が可能であるという考えを導いた。実際、D-グルコースより導いた環状ビニルエーテルから、非常に高いジアステレオ選択性で、天然型の立体配置を有する B 環部分を得ることに成功した。このものを閉環メタセシス等の変換反応により再度環状ビニルエーテルに導いた後、その立体選択的ヒドロホウ素化を鍵反応とすることで、すべての官能基と後の連結に必要な連結基を備えた AB 環の不斉合成を達成した。また連結反応に際して必要となる、p-bromobenzyl 基の選択的な脱着法についても新たな方法論を確立した。その後、AB 環部との連結パートナーとなる EF 環部の合成についても検討を加え、立体選択的ヒドロホウ素化反応を鍵とする E 環部分の構築法について有用な知見を得た。これらの結果は、シガトキシンの全合成にむけた大きな進歩であるとともに、有機合成化学分野の発展に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。