

Studies toward Total Synthesis of Ciguatoxin 3C

(シガトキシン3C の全合成研究)

学位論文内容の要旨

シガテラは、熱帯及び亜熱帯海域のさんご礁周辺に生息する毒魚によって引き起こされる食中毒である。シガトキシン類はその原因物質であるが、天然からの供給量は極微量であるため、その生物学的研究のためには合成化学的供給が必須である。また、多数の中員環状エーテルがトランス縮環しているという非常に特異な構造は、多くの有機合成化学者の興味を引き、魅力的な合成標的となっている。申請者はシガトキシンの類縁体の一種である、シガトキシン 3C を全合成研究の標的として研究を展開した。

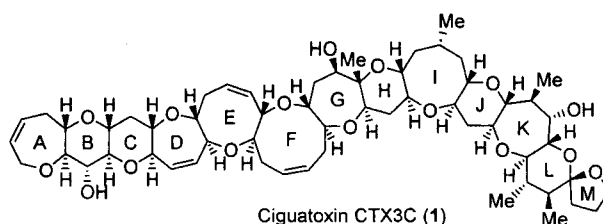
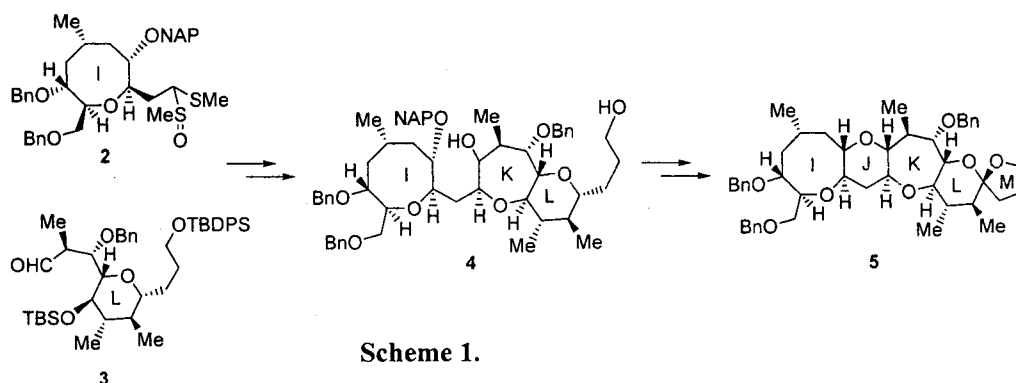


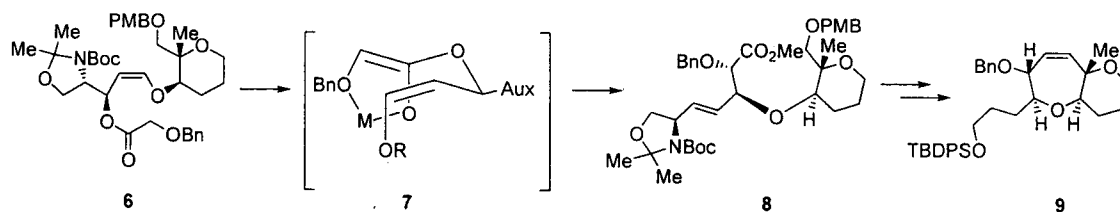
Figure 1.

シガトキシンのような巨大分子を合成する際には、分子をいくつかのフラグメントに分割し、それらを合成後、連結していく収束的な合成が適している。申請者は、右側のフラグメントである IJKLM 環部 5 の合成を行った (Scheme 1)。tri-*O*-acetyl-D-glucal を出発原料として I 環部 2、L 環部 3 を合成した。続いて、両者をアシルアニオン等価体を用いるカップリング反応により連結した後、還元的環化反応により、K 環を構築して 4 へ導いた。2 回目の還元的環化反応と、M 環のラジカル環化を経て、IJKLM 環部 5 の合成を完了した。



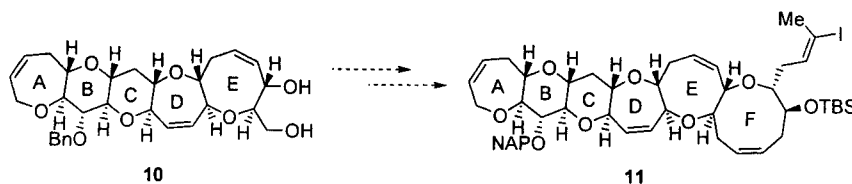
次に、左側フラグメントの ABCDE 環部と連結し、分子の中央部分 FGH 環を構築する方法論の開発を行った。その際、*anti*-1,2-ジアルコキシ構造をどのように構築するかが課題となった。申請者は Ireland-Claisen 転位を用いてその問題を解決しようと考え、研究を行った。その研究途上で、

Z-3-alkoxy-2-propenyl alkoxyacetate **6** を Ireland-Claisen 転位させると立体選択的に *anti*-2,3-ジアルコキシエステル **8** が合成できることを見出した (Scheme 2)。さらに数段階を経て、トランス縮環エーテル **9** に導いた。この方法論はシガトキシンのみならず、他のトランス縮環ポリエーテル化合物の合成にも応用できると期待される。



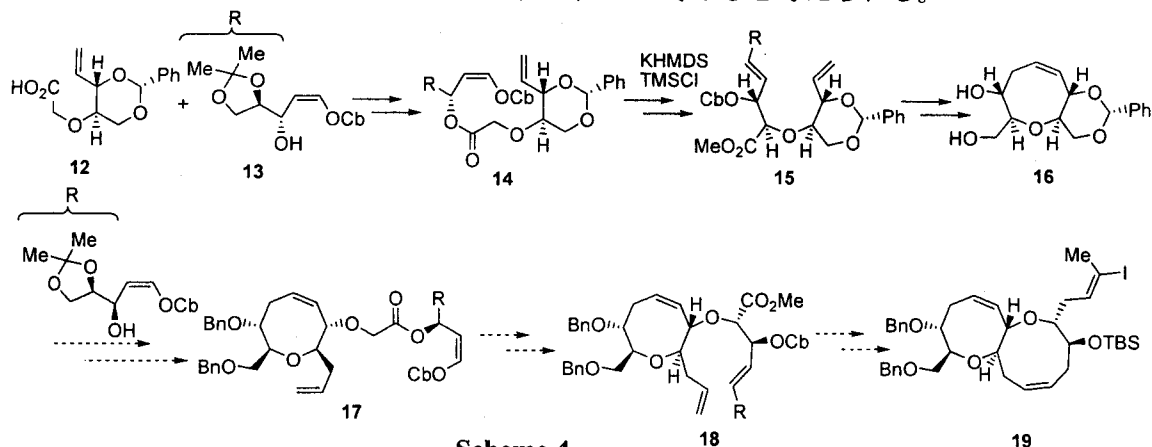
Scheme 2.

次に、申請者は左側セグメント ABCDEF 環部と右側セグメント IJKLM 環部を連結し、GH 環を構築することで、CTX3C の全合成を達成しようと考えた。その際、ABCDE 環上にすでに存在する E 環に F 環を増築する方法論の開発が必要であった (Scheme 3)。



Scheme 3.

そこで、申請者は上述の方法を応用して、E 環に F 環を増築することを計画し、モデル化合物 **19** の合成を目指して研究を行った (Scheme 4)。**12** と **13** の縮合により **14** へ変換後、**14** の Ireland-Claisen 転位により、立体選択的に **15** を合成することができた。**15** から数段階でジエンへ誘導し、閉環メタセシス、その後の官能基変換を経て、E 環部 **16** を効率的に合成することに成功した。以上、Ireland-Claisen 転位を応用して *anti*-1,2-ジアルコキシ構造を立体選択的に合成し、エーテル環を増築する方法論の有用性が確認された。この方法論のさらなる応用として、**16** を転位前駆体 **17** に導き、再度 Ireland-Claisen 転位を行うことで、**18** が得られると考えられる。また、官能基変換、閉環メタセシス、側鎖導入を経て、**19** へ導けると考えられる。



Scheme 4.

以上、申請者はシガトキシシン 3C の全合成研究の一環として、右側セグメントの合成を完了した。また、不斉転写型 Ireland-Claisen 転位を用いて、立体選択的に *anti*-2,3-ジアルコキシエステルを合成する方法を開発した。さらに、その手法を応用して効率的に E 環部を合成し、この方法論が環状エーテルの合成や、すでに存在するエーテル環への別のエーテル環の増築に非常に有用であることを実証した。

学位論文審査の要旨

主査	教授	鈴木孝紀
副査	教授	及川英秋
副査	教授	谷野圭持
副査	教授	坂口和靖
副査	准教授	藤原憲秀

学位論文題名

Studies toward Total Synthesis of Ciguatoxin 3C

(シガトキシン3Cの全合成研究)

学位申請論文「Studies toward Total Synthesis of Ciguatoxin 3C」は、熱帯、亜熱帯海域に発生する食中毒の原因物質である巨大ポリエーテル化合物シガトキシンの全合成研究に関するものである。申請者は、糖を出発物質として得たI環部及びL環部エーテルのカップリングと続く還元的環化反応を利用して、右側セグメントであるIJKLM縮環セグメントの合成を達成した。すでに合成が達成されているABCDEセグメントとの連結に必要なF環部分の効率的な増築方法の開発のため、Z-3-alkoxy-2-propenyl alkoxycetateを基質とした Ireland-Claissen 転位反応を検討し、閉環メタセシス(RCM)反応を組み合わせた方法がトランス縮環エーテル構築に有効であることを示した。本方法論は、環構築後の官能基を手がかりとして同反応を繰り返すことで、連続した縮環構造構築が可能であるという特徴を持ち、シガトキシンのみならず他のトランス縮環ポリエーテル合成にも有効と考えられる。以上は合成有機化学および天然物有機化学分野において非常に高く評価される成果である。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。