

学位論文題名

Studies toward the Synthesis of the ABCDEF-Ring of
Ciguatoxin 3C

(シガトキシン 3C の ABCDEF 環の合成研究)

学位論文内容の要旨

シガトキシン 3C は、渦鞭毛藻 *Gambierdiscus toxicus* から単離された海産天然物であり、熱帯及び亜熱帯地域で頻発する自然毒食中毒・シガテラの一原因物質として強力な神経毒性を示す。しかし、渦鞭毛藻による産生量は極微量であるため、シガテラ中毒の予防と治療に関わる生物学的研究に必要な量を確保することは困難となっている。シガトキシン 3C は縮環状ポリエーテルに分類され、5~9 員環を含む 13 個の環状エーテルを有すること、LM 環を除く縮環部がすべてトランス配置であること、非ペプチド性分子としては分子サイズが巨大であること、などの構造的特徴を有する。この特異な構造は、有機合成化学的に極めて興味深く、難度の高い全合成の標的構造とされている。申請者は、シガトキシン 3C の全合成を目指して研究を展開した。

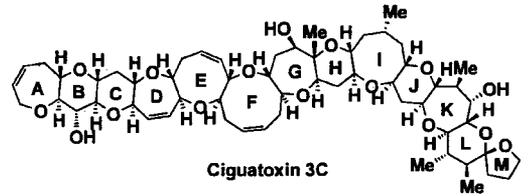


Figure 1

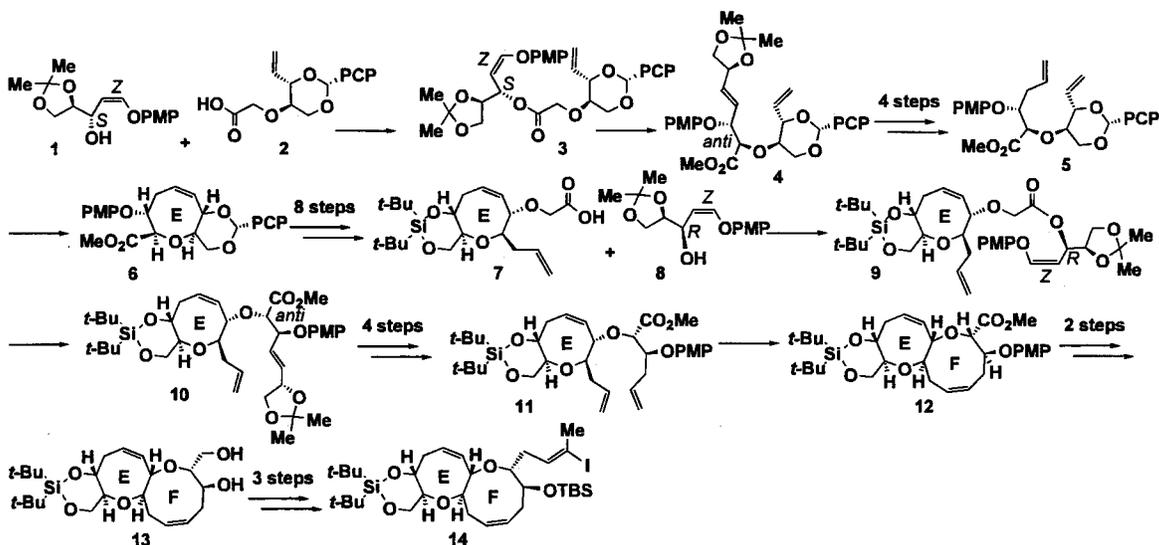
シガトキシン 3C のような巨大分子を合成するには、分子をいくつかの小フラグメントに分割し、それらをそれぞれ合成後、順次連結していく収束的な合成が適している。申請者は、この収束合成戦略に基づき、最後に左側セグメント ABCDEF 環と右側フラグメント IJKLM 環を連結し、GH 環を構築することで、シガトキシン 3C の全合成を達成しようと考えた。現在、ABCDEF 環の合成が課題であり、その解決には、8 員環である E 環に 9 員環である F 環を増築する方法論の開発が必要であった。

申請者は、(1) 不斉転写型アイルランド・クライゼン転位による Z-3-aryloxyprop-2-en-1-yl glycolate 誘導体からの *anti*- β -aryloxy ether 構造の高立体選択的構築、(2) 還元的転位によるオレフィン移動、(3) 閉環オレフィンメタセシス (RCM) による環構築の方法論を連続的に用いることで、E 環の構築次いで F 環の増築を実現する計画を立てた。

実際に Z-3-aryloxyprop-2-en-1-yl alcohol **1** と glycolic acid 誘導体 **2** を縮合して Z-3-aryloxyprop-2-en-1-yl glycolate 誘導体 **3** を合成し、これをアイルランド・クライゼン転位に付すと、再現性良く高収率で高立体選択的 (>20:1) に *anti*- β -aryloxy ether 構造を有する転位体 **4** を得ることができた。オレフィン移動を含む 4 段階で divinyl 誘導体 **5** に導き、RCM で E 環に相当する 8 員環エーテル **6** を収率良く構築できた。

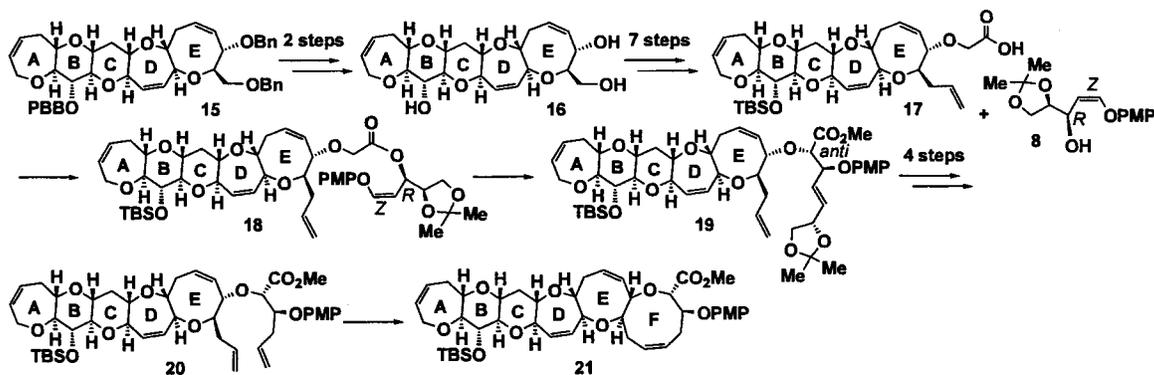
更に、この 8 員環エーテルを数段階で 8 員環エーテルを含む glycolic acid 誘導体 **7** に変換後、Z-3-aryloxyprop-2-en-1-yl alcohol **8** と縮合して Z-3-aryloxyprop-2-en-1-yl glycolate 誘導体 **9** に導いた。これを先と同様な条件でアイルランド・クライゼン転位に付したが、立体選択性が大きく低下した。種々検討の末、嵩の小さい塩基を用いることで高立体選択的 (>20:1) に *anti*- β -aryloxy ether 構造を有する転位体 **10** が得られることを見出した。得られた転位体を同様に 4 段階で divinyl 誘導体 **11** に導き、RCM で 9 員環エーテルを構築し、EF 環 **12** の立体選択的合成に成功した。

EF 環 13 は、全合成上の重要中間体であり、合成法の確立している AB 環部分と連結して ABCDEF 環の合成に利用する予定である。また、この EF 環に、I 環との連結器となる E-ヨードオレフィン部を導入することにも成功しており、将来的な IJKLM 環との連結への準備も整えることができた。



Scheme 1

次に申請者は、上記の方法論を応用して、当研究室ですでに合成されている ABCDE 環 15 に対する F 環増築を検討した(Scheme 2)。ABCDE 環上の 3 つのベンジル系保護基を全て脱保護した後、数段階で glycolic acid 誘導体 17 に変換し、8 と縮合して Z-3-aryloxyprop-2-en-1-yl glycolate 誘導体 18 に導いた。これを上記の F 環時と同様な条件でアイルランド・クライゼン転位に付したところ、ほぼ単一のジアステレオマー (>20:1) として転位体 19 が得られた。これをオレフィン移動を含む 4 段階で divinyl 誘導体 20 に導き、RCM を行うことで、最終的に望む ABCDEF 環 21 と同じ分子質量を持つ化合物を合成できた。立体化学などの詳細は現在解析中である。



Scheme 2

以上、申請者はシガトキシシン 3C の全合成を目指し、重要中間体の EF 環の合成に成功した。また、その合成方法論を ABCDEF 環の合成に展開した。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 及 川 英 秋
副 査 教 授 鈴 木 孝 紀
副 査 准教授 仙 北 久 典

学 位 論 文 題 名

Studies toward the Synthesis of the ABCDEF-Ring of Ciguatoxin 3C

(シガトキシン 3C の A B C D E F 環の合成研究)

シガトキシン 3C は、渦鞭毛藻 *Gambierdiscus toxicus* から単離された海産天然物であり、熱帯及び亜熱帯地域で頻発する自然毒食中毒・シガテラの一原因物質として強力な神経毒性を示す。しかし、渦鞭毛藻による産生量は極微量であるため、シガテラ中毒の予防と治療に関わる生物学的研究に必要な量を確保することは困難となっている。シガトキシン 3C は縮環状ポリエーテルに分類され、5~9 員環を含む 13 個の環状エーテルを有すること、LM 環を除く縮環部がすべてトランス配置であること、非ペプチド性分子としては分子サイズが巨大であること、などの構造的特徴を有する。この特異な構造は、有機合成化学的に極めて興味深く、難度の高い全合成の標的構造とされている。申請者は、シガトキシン 3C の全合成を目指して研究を展開した。

シガトキシン 3C のような巨大分子を合成する際には、分子をいくつかの小フラグメントに分割し、それらをそれぞれ合成後、順次連結していく収束的な合成が適している。申請者は、この収束合成戦略に基づき、最後に左側セグメント ABCDEF 環と右側フラグメント IJKLM 環を連結し、GH 環を構築することで、シガトキシン 3C の全合成を達成しようと考えた。現在、ABCDEF 環の合成が課題であり、その解決には、8 員環である E 環に 9 員環である F 環を増築する方法論の開発が必要であった。

著者は、(1) 不斉転写型アイルランド・クライゼン転位、(2) 還元的転位によるオレフィン移動、(3) 閉環オレフィンメタセシスという 3 工程を連続的に用いる新たな方法論により、E 環部に F 環骨格を増築する手法を開発した。またその手法を用い、ABCDE 環部に F 環骨格を増築し、右側セグメントの合成を完了した。

本論文の内容は、海産天然物全合成研究における大きな進展であると共に、有機合成化学分野の発展に寄与するものである。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。