博士（理　学）　瀧　澤　鮎　美

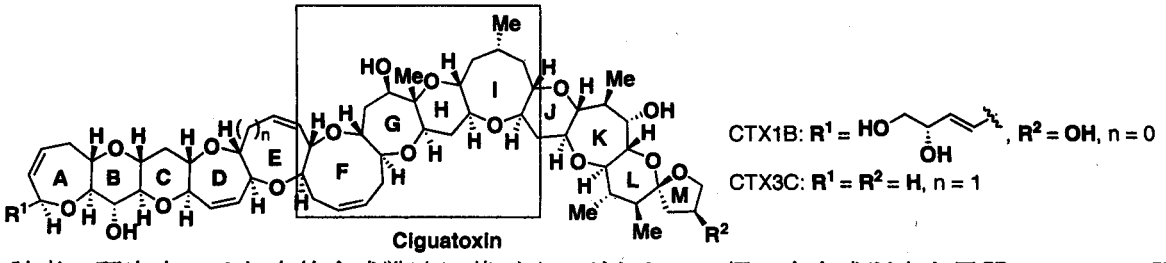
学 位 論 文 題 名

Synthesis of the Common FGHI-ring Part of Ciguatoxins

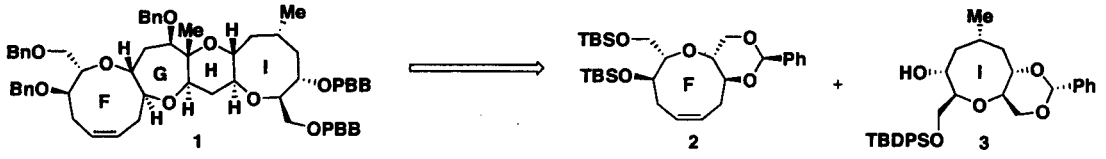
（シガトキシン類に共通する FGHI 環部の合成）

学位論文内容の要旨

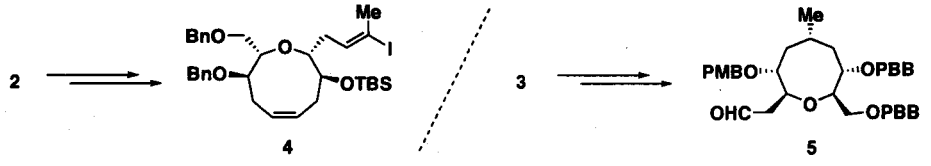
シガトキシン類は、珊瑚礁海域の不特定の魚介類による食中毒「シガテラ」の原因物質である。その食中毒被害は世界的規模で起こり、シガテラの予防と治療および毒素の判別法の確立は急務とされている。しかし、強力な神経毒性を示す一方毒化魚介内の含量が極めて少ないため、上記要請に応える研究に必要量を天然から供給することは困難となっており、合成化学的供給が必要とされている。また、シガトキシン類は多数の中員環エーテルが *trans* 縮環した梯子状の複雑な構造を有しており、合成化学的な挑戦対象として注目を集めている。



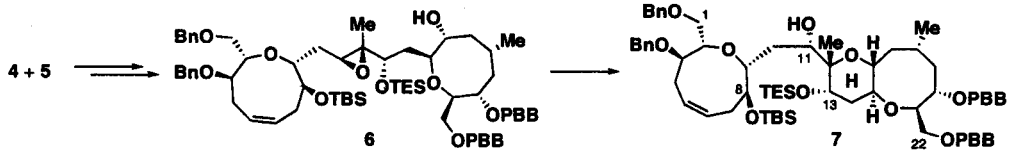
申請者の研究室では収束的合成戦略に基づくシガトキシン類の全合成研究を展開している。既に AB、EF、I、及び L 環部セグメントの合成は完了し、また CD、JK 環部でセグメントを連結する方法も確立されている。しかし、中央に位置する GH 環部の構築法の開発が課題として残されていた。GH 環部は縮環部位のメチル基を中心とした三連続不斉中心を有しており、その合成には困難が予想された。この中央部分の効率的構築法の開拓を目指し、申請者は既知の F 環部 **2** と I 環部 **3** よりシガトキシン類の共通部位である FGHI 環部 **1** の合成を検討した。以下概要を述べる。



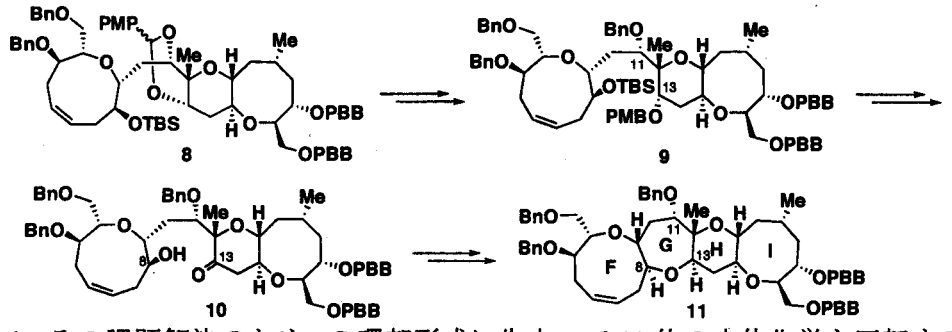
縮環部のメチル基導入を考慮して、セグメント間の連結には三置換ヨードオレフィンを用いた野崎—檜山—岸 (NHK) 反応を採用した。原料となるヨードオレフィン **4** とアルデヒド **5** は、**2** 及び **3** からそれぞれ合成した。



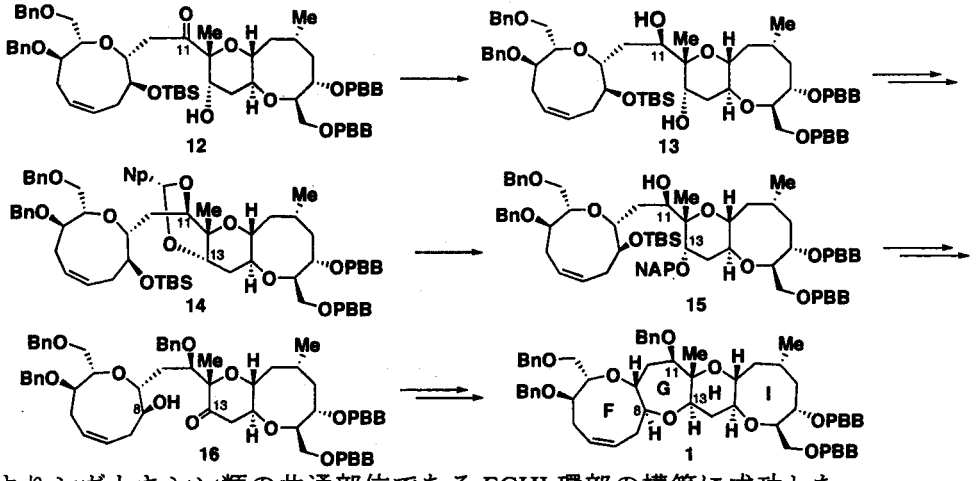
NHK 反応による **4** と **5** の連結は高収率で進行し、生じたアリルアルコールの位置及び立体選択的エポキシ化反応、保護基の変換を経てエポキシアルコール **6** が得られた。これを酸触媒で 6-*exo* 環化することにより、望む立体化学の縮環部を有する F–HI 環部 **7** の合成に成功した。



次に、G 環構築と 11 位の立体化学の反転が課題になった。まず、先に G 環部の構築を検討した。**7** の 11 位の水酸基は反応性に乏しく直接的な保護は困難なため段階的な保護を要した。いったん TES 基を除去したジオールからアニシリデンアセタール **8** に誘導し、還元開裂後ベンジル保護体 **9** を得た。しかし、この方法では位置選択的な保護が出来ず、これが課題として残った。**9** の PMB 基の除去を経て **10** に誘導し、還元的環化によって 11-*epi*-FGHI 環部 **11** を得ることが出来た。G 環部の構築方法は見出したものの、保護の選択性と 11 位の反転が解決すべき課題として残った。



そこで、その課題解決のため、G 環部形成に先立って 11 位の立体化学を反転する経路を検討した。種々検討の結果、**7** の酸化と脱保護により誘導した **12** を還元すると、望む 11 位の立体化学を有するジオール **13** が優先することを見出した。次いでナフチルメチレンアセタール化したところ単一の **14** が得られ、その還元開裂は選択的に **15** を与えた。これにより前経路で生じた課題を解決出来た。続いて、ケトアルコール **16** に誘導後、還元的エーテル環化により標的化合物 **1** の合成に成功した。



これによりシガトキシン類の共通部位である FGHI 環部の構築に成功した。

以上、シガトキシン類に共通する FGHI 環部の構築を **4** と **5** から 17 段階で達成し、シガトキシン類の中央部の新たな収束的構築法を開発することが出来た。

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　　及　川　英　秋

副　査　　教　授　　坂　口　和　靖

副　査　　助教授　　藤　原　憲　秀

学 位 論 文 題 名

Synthesis of the Common FGHI-ring Part of Ciguatoxins

（シガトキシン類に共通するFGHI環部の合成）

本論文は、シガテラ食中毒の原因物質、シガトキシン類の全合成研究に関するものである。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発生の機構解明や治療法の開発には、この毒素そのものを用いた研究が必要であるが、天然からの供給量が極めて少ない為に予防衛生的な研究は立ち後れており、有機合成的にこの毒素を供給することが急務となっている。また、そのような観点を離れても、Ａ環からＭ環と名付けられた１３個のエーテル環が梯子型に連結されたこのような巨大分子は、合成有機化学分野での標的分子として極めて魅力的なものである。このものの効率的全合成を行うためには、いくつかのセグメントを予め準備し、それを連結するという収束的合成法が有利であると著者は考え、全合成の最終段階で左右２つのパートの連結する合成ルートを立案した。本ルートの有効性は、シガトキシン類縁体の共通骨格である中央部分の効率的な構築の可否にかかっており、著者はそのモデルとなるFGHI環部を実際の標的分子として定めて合成研究を行い、最終的にその立体選択的な合成を達成した。即ち、Ｆ環部およびＩ環部の左右セグメントの連結には野崎－檜山－岸反応を用い、酸化－還元を利用した２級水酸基の立体選択的構築や選択的な保護基の脱着を利用し、ケトアルコールからの還元的エーテル環化による段階的なＨ環およびＧ環の構築を経て、３連続不斉中心を含むFGHI環部の合成を達成した。本論文の内容は、シガトキシン類縁体の全合成への道を拓くと共に、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。