

氏名・(本籍)	しょう じ みつる 庄 司 満
学位の種類	博士(理学)
学位記番号	理博第1697号
学位授与年月日	平成11年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科, 専攻	東北大学大学院理学研究科(博士課程)化学専攻
学位論文題目	Synthetic Study of Ciguatoxin: Ring Extension Strategy and the IJKLM Segment (シガトキシンの合成研究: 環拡大法並びに IJKLM セグメント)
論文審査委員	(主査) 教授 平間 正博 教授 山本 嘉則, 吉藤 正明 講師 大石 徹

論 文 目 次

- Chapter 1. Introduction
- Chapter 2. ynthesis of the D and F Ring Moieties Based on Ring Extension Strategy
- Chapter 3. Synthesis of the LM Ring Moiety
- Chapter 4. Synthesis of the IJKLM Segment
- Chapter 5. Conclusion

論文内容要旨

第1章 序論

主に南方海域の魚介類の摂取によって引き起こされるシガテラ中毒は、年間2万人以上が中毒する世界最大規模の自然毒食中毒であり、重症になると、下痢、嘔吐、感覚異常等が数か月間も続くため、社会的問題となっている。現在、中毒治療法及び毒魚検定法の確立が切望されているが、その主要原因毒であるシガトキシン(CTX,1)は、天然から微量しか得られず、培養による生産も困難なので、有機合成による手法が唯一の現実的調達手段と考えられる。CTXは、フグ毒テトロドトキシンの100倍もの毒性(マウスに対し $LD_{50} = 0.35 \mu g/kg$)を有し、13個の環状エーテルが梯子状に連なった、分子量1110の大分子であり、細胞膜にある電位依存性ナトリウムチャンネルのサイト5と呼ばれる部位に特異的に結合してその活性を発現すると考えられている。また、配座自由度のあるF環部で分子が曲がるのが毒性発現に関与しているとも考えられているが、詳細な作用機構は依然不明のままである。5から9員環エーテルが梯子状に連結し、33個の不斉中心を有する大分子CTX1の全合成をより効率的に行うために、1を各フラグメントに分割し、それらを合成した後に連結する収束型合成を計画した(Scheme 1)。AB環部2とI環部7は既に当研究室の大栗、前田により合成されているので、D環部3、F環部4及びIJKLMセグメント6を合成することにした。研究開始当初は1の絶対配置が未決定であったため、両対掌体を合成可能な柔軟性のあるルートを計画した。すなわち、1のD、F環部が潜在的メソ型構造を有することに着目し、それぞれ対応するメソ型7、9員環エーテル3、4を合成後、酵素反応により光学活性体へと変換することにし、これら中員環エーテルの合成には、共通の中間体であるエキソジエン5を経由した、環拡大反応を利用することにした。また、6は、I環部7とLM環部8のカップリングにより合成する計画を立てた。

第2章 D及びF環部の合成

フランと無水マレイン酸から鍵中間体であるエキソジエン5を合成し、[2+2]光環化反応により環開裂反応の前駆体であるシクロブタン9を合成した(Scheme 2)。これに対しオゾン酸化反応による環拡大、続く還元により7員環ジケトン10を得、更に立体選択的に還元し、望む立体化学を有するジオールを合成した。生じた水酸基をヨウ素に置換した後に脱離させて共役ジエンとし、これに対し1重項酸素を付加して、目的のメソ型D環部11を合成することに成功した。更に、5と無水マレイン酸とのディールスアルダー反応により縮環化合物13を合成し、これに対しオゾン酸化反応を試みたが、生成物は複雑な混合物であった。そこで、13を四酸化オスミウムと反応させてジオールとし、これに対し四酢酸鉛により酸化開裂させたところ、反応は速やかに進行し、高収率で望む9員環ジケトン12を合成することに成功した。これを還元し、ジエステルを加水分解して、ジカルボン酸14を構築することに成功した。14に対し、四酢酸鉛を用いた脱炭酸により二重結合を導入し、目的のF環部15を合成することに成功した。メソ体11、15をリパーゼ(アマノAK)によって不斉アセチル化し、高い光学純度の光学活性体12、16に変換することに成功した。

第3章 LM環部の合成

LM環部23のL環上の連続する不斉中心の立体化学は、光学活性なアリルアルコール17の2級水酸基の不斉を足掛かりとして、分子内反応により制御することとした(Scheme 3)。すなわち、小笠原らの方法によりD-マニトールから11段階で得られる17の2級水酸基をプロピオン酸エステルに変換し、続いてアイランドークライゼン転位反応により γ 、 δ -不飽和エステル18を優先して得た。更にヨードラクトン化反応によって19とし、アルカリ加水分解及び酸処理により、 δ -ラクトン20を合成した。20の保護基を変換

後、アリルマグネシウムブロマイドで増炭して、L環上の連続する全ての立体化学が制御されたヘミアセタール**21**を合成することに成功した。更に、**21**をメチルアセタール**22**に変換した。これらのオレフィンに対し当研究室で開発した不斉オスミウム酸化反応を検討した。ヘミアセタール**21**からは望む立体化学を有するアルコールを優先して得ることはできなかった。**21**の場合、試剤制御よりも基質による立体制御が優先している。ところが、メチルアセタール**22**に対し同様に反応させたところ、M環部の2級水酸基の立体化学を完全に制御することができた。これらの選択性発現に関しては、次のように説明することができる。まず、**21**及び**22**のNOEは、水酸基とメトキシ基がいずれもアキシアル配座であり、**21**ではC52-O結合とC53-C54結合がシンクリナルであるのに対し、**22**のそれはアンチペリプラナーであることを示唆した。**21**の場合、オレフィンの*re*面は立体的に混んでいるため、酸化剤はよりすいている*si*面から接近し、基質による立体制御が優先する。それに対し**22**では、ビニル基がメトキシ基とアンチ配座にあり、オレフィンの近傍は立体障害が軽減され、試剤制御が優先すると考えられる。得られたジオールを酸で処理したところ、望む立体化学を有するLM環部**23**を単一の生成物として合成することに成功した。

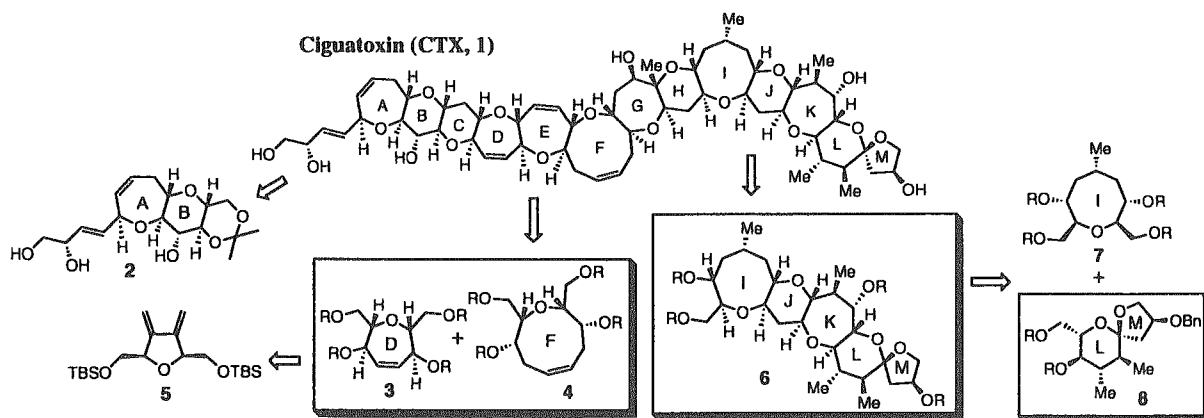
第4章 IJKLM セグメントの合成

既に合成が完了しているI環部**7**から誘導したヨウ化物**24**と、先に合成したLM環部**23**から数段階で得られるエステル**25**をLDAで処理してカップリングを試みたが、目的物**26**の収率は低く、再現性もなかった(Scheme 4)。そこで、アルキル化及びアルドール反応によるカップリングのモデル実験を行ったが、いずれも良い結果を与えなかった。

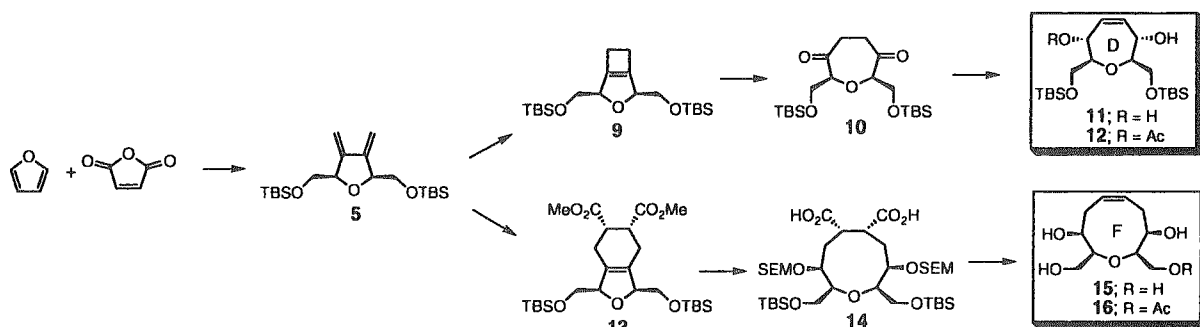
次に、閉環オレフィンメタセシス反応を鍵反応としたIJKLMセグメントの合成を検討した(Scheme 5)。LM環部**23**の保護基を変換し、アルコール**27**とした。**27**の1級水酸基を酸化してアルデヒドとし、これに対し光学活性なクロチルポロネートを作用させ、アルコール**28**を単一の生成物として得ることに成功した。**28**のビニル基を酸化開裂させてアルデヒドとした後、NaClO₂酸化によりカルボン酸**29**を合成した。これと(Z)-オレフィンを有するI環部**30**をDCCを用いてカップリングさせて、高収率でエステル**31**を合成することに成功した。**31**に対しTebbe試薬を用いた閉環オレフィンメタセシス反応を用いたところ、望む環状エノールエーテル**32**を良好な収率で合成することに成功した。**32**のヒドロホウ素化-酸化反応によって、天然型及び非天然型アルコールが得られた。これらを酸化して対応するケトンとし、それぞれの立体化学を、45位と46位のプロトンのカップリング定数と、分子力場計算から求めた最安定構造の2面角から推定した。すなわち、45位のカップリング定数は、天然型で2.0Hz、非天然型で9.5Hzであり、計算結果によるH45-C45-C46-H46のなす2面角は、天然型では75.6度、非天然型では-171度であった。また、非天然型では42位と45位にNOEが見られたが、天然型では有効なNOE情報は得られなかった。非天然型ケトンに対し、TMSブロマイドあるいはプロモカテコールボランによるMOM基の除去を試みたが、反応は進行しなかった。それに対し、天然型ケトン**33**をTMSBrで処理したところ、反応は速やかに進行し、系内で環化反応が進行したと考えられるヘミアセタール**34**を得ることに成功した。

第5章 結論

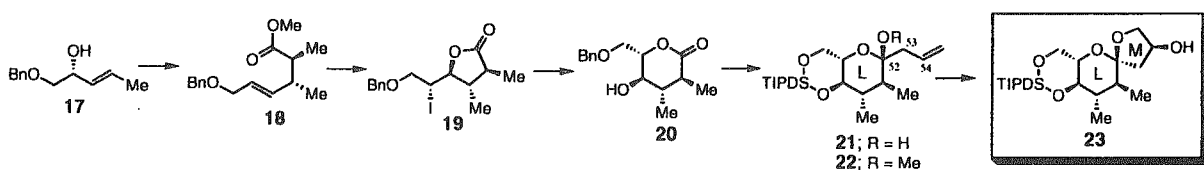
(1) 環拡大法によるメソ型の7及び9員環エーテルを合成した。更に、リパーゼを用いた不斉アセチル化により、これらの環状エーテルを光学活性体に変換し、シガトキシンのD及びF環部を合成した。(2) (R)-(E)-1-Benzyloxy-2-hydroxy-3-penteneの2級水酸基を足掛かりとした分子内反応を利用して、シガトキシンLM環部を立体選択的に合成した。(3) アルキル化及びアルドール反応によるI及びLM環部の連結は低収率であったが、エステル化による連結は高収率で進行した。(4) 閉環オレフィンメタセシス反応によりI環部を構築し、シガトキシンIJKLM環部の骨格構造を合成した。



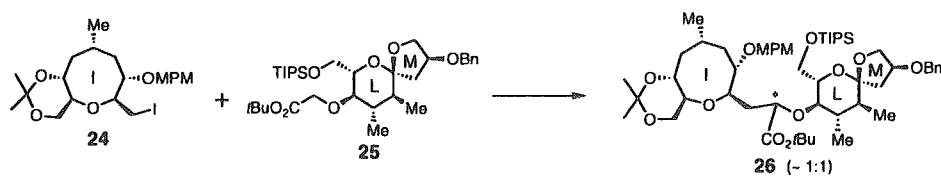
Scheme 1. Retrosynthesis of ciguatoxin.



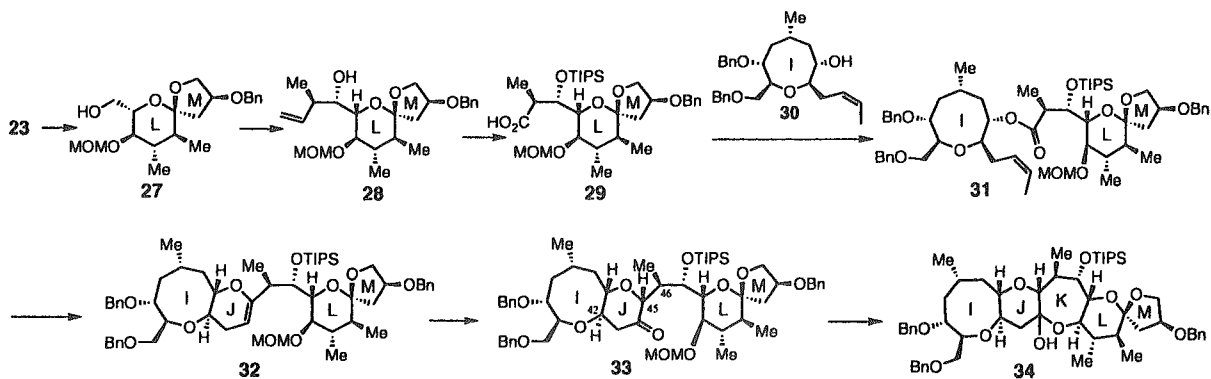
Scheme 2. Synthesis of the D and F ring moieties.



Scheme 3. Synthesis of the LM ring moiety.



Scheme 4. Coupling of the I and LM ring moieties by alkylation.



Scheme 5. Synthesis of the IJKLM segment.

論文審査の結果の要旨

庄司 満の論文は、海産毒シガトキシンの全合成研究に関する五章から構成されている。シガテラ中毒は、年間2万人以上が中毒する世界最大規模の自然毒食中毒である。原因毒シガトキシンは、ナトリウムチャンネルに作用して強力な神経毒性を示す。本化合物は、5から9員環エーテルが梯子状に13個(A-M環)連結し、33個の不斉中心を有する分子量1110の大分子である。単離される量が極めて微量であり、現代有機合成化学の非常に興味深い合成標的である。しかも、人工合成によって供給が可能になれば、中毒治療や検出法の確立、神経生理学等、関連分野の発展に大きく貢献すると期待される。著者は、徹底的環拡大法とメソ化合物の酵素化学的不斉化法を組み合わせた、中員環エーテルのエナンチオ選択的合成法を開発した。更に、オレフィンメタセシスを活用して五環性IJKLMセグメントの合成をほぼ確立し、シガトキシンの全合成研究の進展に多大な貢献をした。

第一章では、シガトキシン類の構造と化学、生物活性、および合成計画について概説した。

第二章では、徹底的環拡大法とメソ化合物の酵素化学的不斉化法を組み合わせた、中員環エーテルのエナンチオ選択的合成法を開発し、7員環(D,E環)や9員環(F環)の合成を達成した。

第三章では、LM環部の立体選択的合成を完成した。

第四章では、オレフィンメタセシス反応を駆使して、世界で始めて、シガトキシンの五環性IJKLMセグメントの合成をほぼ確立した。本セグメントは、シガトキシンの各環上の置換基や官能基をすべて備えている、全合成上の重要中間体になるものである。

第五章では、著者の研究成果を総括した。

以上、本研究は、有機合成化学および天然物合成化学の分野に画期的な貢献をするもので、著者が自立して研究活動を行うに必要な高度の研究能力と学識を有することを示している。従って、庄司 満提出の論文は、博士(理学)の学位論文として合格と認める。