

氏名・(本籍)	よし かわ けい た 吉 川 圭 太
学位の種類	博 士 (理 学)
学位記番号	理博第2355号
学位授与年月日	平成19年3月27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 HIJKLMN-Ring Fragment of Caribbean Ciguatoxin (カリビアンシガトキシンHIJKLMN環部の合成研究)
論文審査委員	(主査) 教授 平 間 正 博 教授 吉 良 満 夫, 甲 國 信 助教授 井 上 将 行

## 論 文 目 次

Chapter 1 Introduction  
Chapter 2 Attempted Construction of LM-Ring Fragment  
Chapter 3 Construction of LMN-Ring Fragment  
Chapter 4 Construction of HIJKL-Ring Fragment  
Chapter 5 Conclusion

## 論 文 内 容 要 旨

### 第1章 導入

カリビアンシガトキシン(C-CTX-1, 1, Scheme 1)はシガトキシン同族体で, カリブ海におけるシガテラ食中毒の主要原因毒である。1は太平洋産CTX類同様に電位依存性ナトリウムチャネルを活性化し, 強力な細胞毒性を示す。しかし, これまでに知られていたCTX類よりエーテル環が一個多く, 構造が大きく異なる。特にLMN環部は, 1,3-ジアキシャルの関係にある二つのメチル基を歪みの強い7員環上に有し, 合成化学的に極めて挑戦的である。カリブ海におけるシガテラ食中毒の予防と治療のため, 1に関する生物学的研究の発展が期待されている。しかし, 天然からの入手が極めて困難であり, 化学合成によるサンプル供給が必要である。私は, 1の全合成を視野に入れ, CTX類の中でも最も複雑なフラグメントであるHIJKLMN環部2の合成研究を行った。

### 第2章 LM環部構築の検討

まず, 2-D-deoxyribose 3より, 既知の手法を応用してL環部4を合成した(Scheme 1)。オゾン分解にてアルデヒド5へと変換した後, 立体選択的アリル側鎖の導入を検討した。結果, THF中, Grignard試薬と処理することで望みのアルコール6を優先的に得た。生じたアルコールをNAPで保護した後, PPTSを用いて

MPアセタール基を除去し、1,3-ジオール7を収率良く得た。1級水酸基選択的酸化を検討したところ、改良型Corey-Kim酸化は望みのモノアルデヒド8を与え、続くWittig反応は不飽和エステル9を良好な収率で与えた。Kセレクトリドにて対応する1,5-ジオールへと誘導した。数工程にてヒドロキシエポキシド11へと変換した後、7エンド環化によるM環部構築を試みた。しかしながら、種々の酸を用いて検討したが、望みのLM環部13は全く得られなかった。

一方、別途合成した14からの6エンド環化は望みの1,3-ジアキシャルの二つのメチル基を有する6員環を与え、さらに合成を進めてケトン15へと誘導した。6員環から7員環へのLewis酸存在下、TMSジアゾメタンを用いる環拡大反応を検討したが、望みの7員環16は得られなかった。

### 第3章 LMN環部構築

M環部構築の新たな手法として、ラジカル環化反応を用いる計画をたてた。まず、1,5-ジオール10からアセテート17へと変換した。オレフィン部位導入法として、エステルカルボニル基に対するWittig反応を検討したところ、望みの不飽和エステル18が高い位置選択性で得られることを見出した。TBS保護基を除去した後、Swern酸化にてアルデヒド19へと収率良く誘導した。二価のヨウ化サマリウムを用いたケチルラジカルによる分子内7エキソ環化を検討した結果、望みのLM環部21を初めて得ることに成功した。DIBAL還元、続くWittig反応にて必要な2つの炭素を導入した後、C52位の立体反転を検討した。Swern酸化にてC52位ケトンを得た後、DIBALと処理したところ、望みのアルコール22を立体選択的に得ることができた。さらに、アセトン中、スカンジウムトリフレートを用いた直接的アセトニド化は望みのN環部を立体選択的に構築でき、目的としたLMN環部23を合成した。

### 第4章 HIJKL環部構築

目的とするHIJKLMN環部2合成のためのモデル実験として、HI環部24とL環部25からのHIJKL環部構築を検討した(Scheme 3)。山口エステル化による24と25の連結は望むエステル26を定量的に与えた。さらに、低原子価チタン錯体を用いた分子内カルボニルオレフィン化はJ環部構築を果たした。さらに、立体選択的ヒドロホウ素化を含む数工程にてジチオアセタール27へと変換した。AgOTf, NaHCO<sub>3</sub>を用いた分子内ジチオアセタール環化は、望む環状O,S-アセタールを与え、続くラジカル還元によりK環部を構築し、HIJKL環部28の合成に成功した。

### 第5章 結論

HIJKLMN環部合成に向けた本研究のまとめを以下に示した。

- (1) L環部を6エンド環化にて構築した。
- (2) アセテートに対するWittig反応にて不飽和エステル部位導入を果たした。
- (3) 二価のヨウ化サマリウムを用いたラジカル環化反応にてM環部を構築した。
- (4) C-CTX-1の最も複雑な部位であるLMN環部構築を果たした。
- (5) HI環部とL環部の山口エステル化による連結、低原子価チタンを用いる分子内カルボニルオレフィン化、ジチオアセタール環化にてHIJKL環部を合成した。

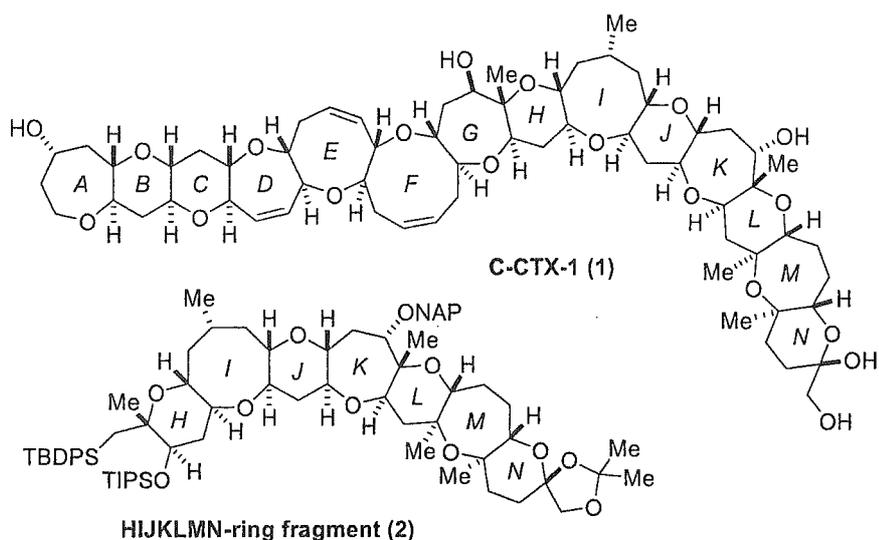
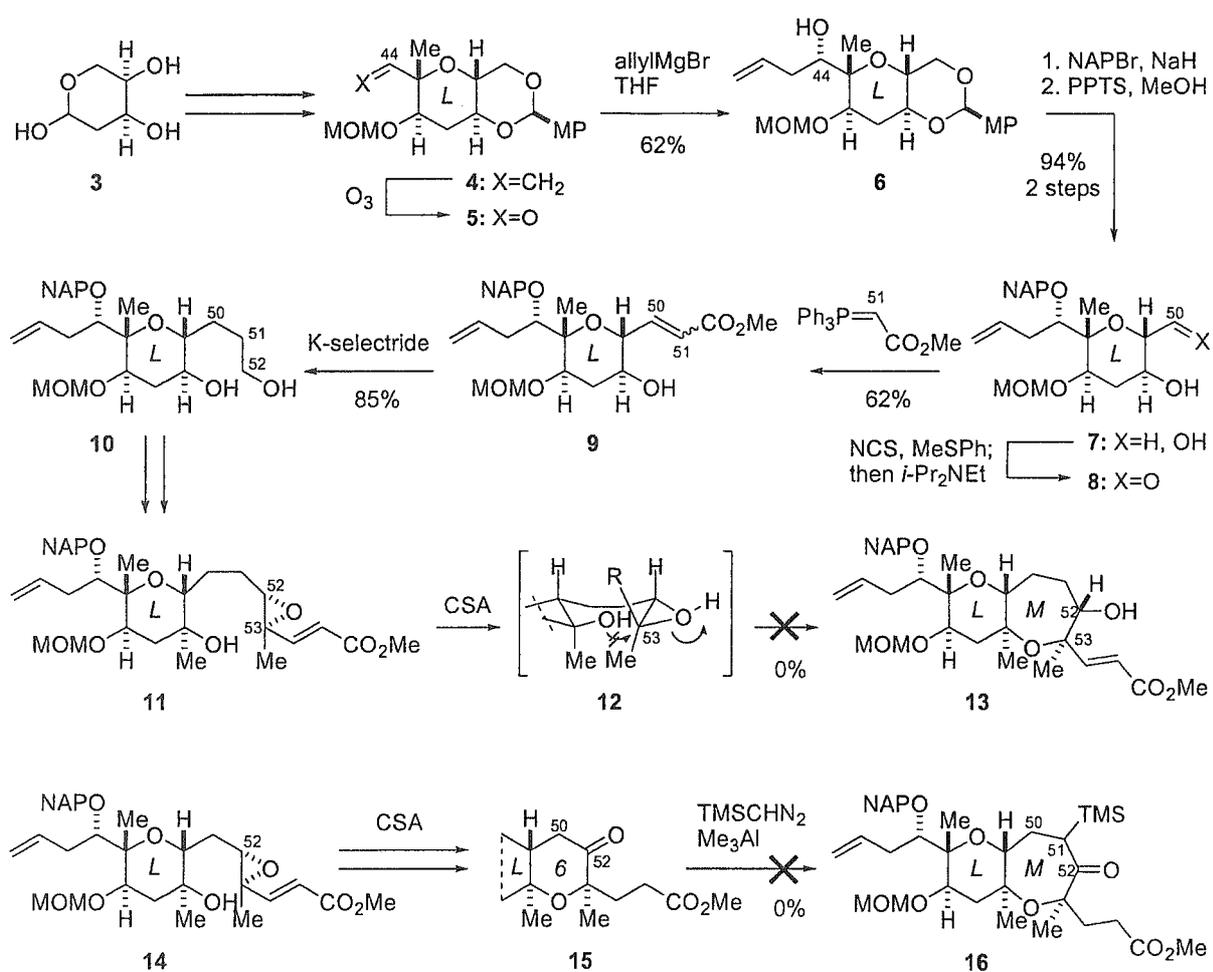
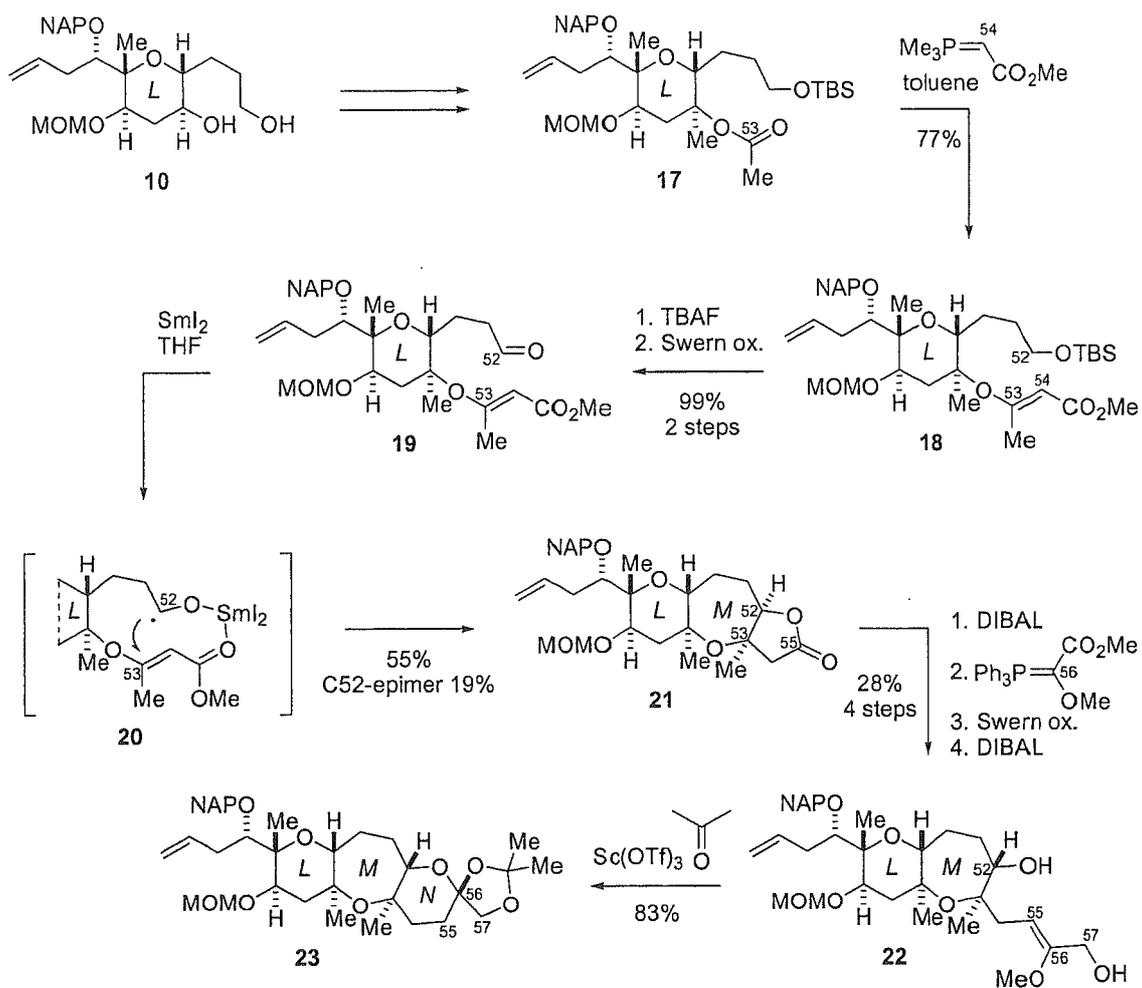


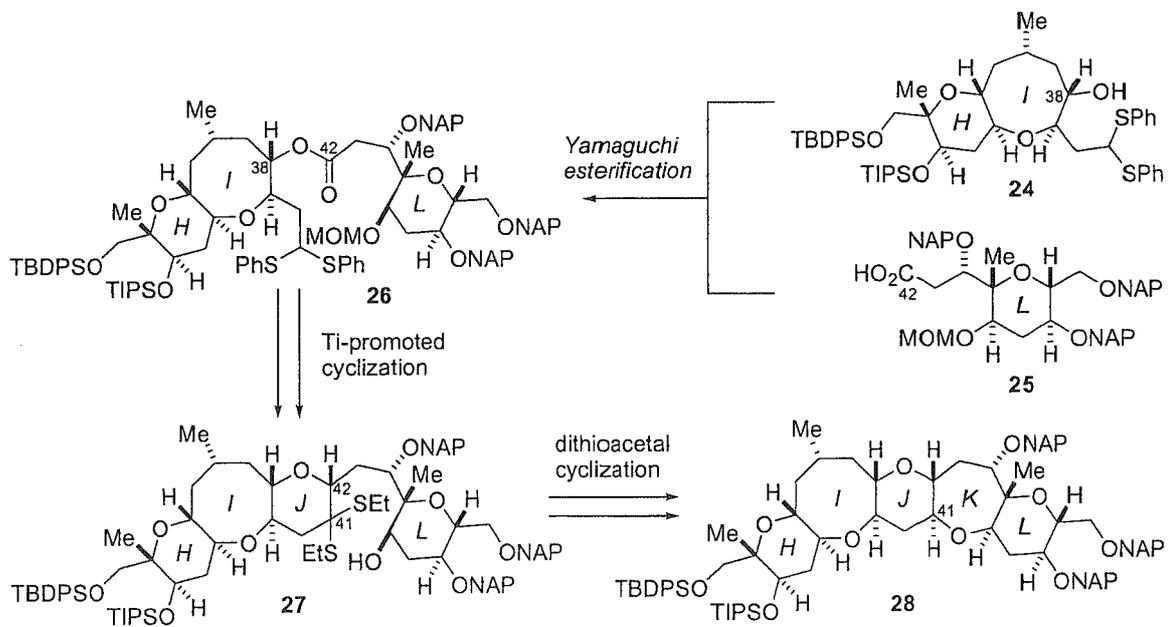
Figure 1. Structures of C-CTX-1 (1) and HIJKLMN-ring fragment 2



Scheme 1. Attempted construction of LM-ring fragment



**Scheme 2.** Construction of LMN-ring fragment



**Scheme 3.** Construction of HIJKL-ring fragment

## 論文審査の結果の要旨

吉川圭太の論文は、カリブ海におけるシガテラ食中毒の主要原因毒であるカリビアンシガトキシン(C-CTX)の合成研究に関する五章からなる。カリビアンシガトキシンは太平洋産シガトキシン類 (CTX) 同様の生物活性を持つが、エーテル環が一個多く、少し構造が異なっている。特にLMN環部は、ジアキシャルにある二つのメチル基を7員環上に有し、合成化学的に極めて挑戦的である。カリブ海におけるシガテラ食中毒の予防と治療を目的として、天然からの入手が極めて困難なカリビアンシガトキシンの全合成を開始し、特にHIJKLMN環部の合成を検討して顕著な成果を得た。

第一章では、カリビアンシガトキシン類の構造と化学、生物活性、および全合成上の問題点を整理し、合成計画について概説した。

第二章では、カリビアンシガトキシン類のLM環部構築を検討した。ヒドロキシエポキシドの酸触媒環化や6員環からの環拡大等を検討したが、目的とするM環は構築できなかった。

第三章では、ラジカル環化によってLMN環部を立体選択的に構築できる合成法を開発した。

第四章では、HIJKLMN環部合成のモデル実験として、まず、HI環部とL環部からHIJKL環部の合成を検討し成功した。すなわち、山口エステル化によりHI環部とL環部を連結し、さらに、低原子価チタン錯体を用いた分子内カルボニルオレフィン化によってJ環部を構築した。立体選択的ヒドロホウ素化を含む数工程にてジチオアセタールへと変換した。分子内ジチオアセタール環化によって環状O,S-アセタールを合成し、ラジカル還元によりK環部を構築した。これらの成果を踏まえて、HIJKLMN環部の合成を検討中である。

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、吉川圭太提出の論文は、博士(理学)の学位論文として合格と認める。