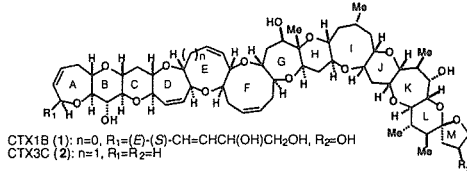


P401

シガトキシンの全合成研究

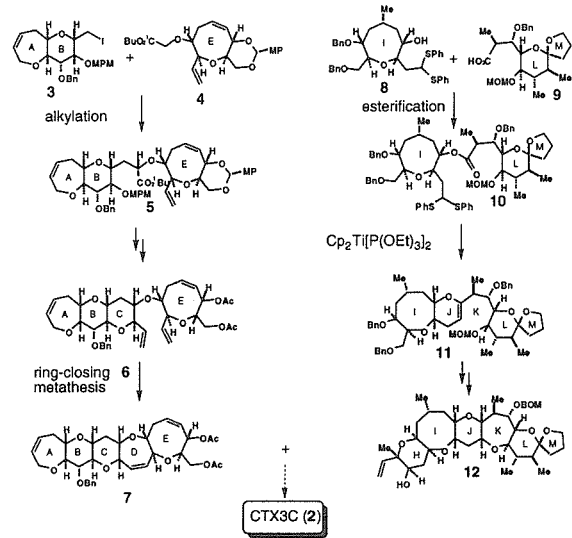
(東北大院理) ○大石 徹・大栗博毅・上原久俊・南雲陽子・丸山潤美・Le Brazidec J.-Y.・
庄司 満・前田賢二・今井浩人・平間正博

【目的】珊瑚礁周辺の魚介類によって広範囲に起こるシガテラ中毒は、年間2万人もの中毒患者が発生する世界最大規模の自然毒食中毒である。簡便な毒魚検定法の開発が切望されているが、原因毒であるシガトキシン¹⁾は天然から超微量しか得られないので、その研究開発が遅れている現状にある。またシガトキシンは、細胞に存在する電位依存性ナトリウムチャネルに結合し毒性を発現することが知られている。今回私達は、有機合成化学的にも非常にチャレンジングなターゲットであるシガトキシン(CTX3C, 2)の全合成へ向けて検討した結果について報告する。



【実験・結果】シガトキシンを左半分(ABCDE環)と右半分(HIJKLM環)の大きく2つに分け、それぞれのフラグメントを合成した後、カップリングする収束的な合成計画を立てた。E環部エステル4とAB環部ヨウ化物3とのアルキル化反応により5を得、ラクトンへと変換し、Grignard反応、続くシラン還元によりジエン6へと誘導した。6の開環メタセシス反応はスムーズに進行し、五環性化合物7の合成に成功した^{2a, 2b)}。次に、HIJKLM環部の合成を検討した。I環部アルコール8とLM環部カルボン酸9から合成したエステル10を低原子価チタンと処理すると、閉環反応が進行し環化体11を与えた。更に、ヒドロホウ素化、メチルアセタールのシラン還元等を経て、六環性化合物12を得ることに成功した^{2c)}。

以上、オレフィンメタセシス反応を鍵反応としたシガトキシンの各フラグメントの合成法を確立した。現在、全合成の最終段階を検討中であり、その結果についても合わせて報告する予定である。



【文献】1) (a) Murata, M.; Legrand, A. M.; Ishibashi, Y.; Fukui, M.; Yasumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4380, (b) Satake, M.; Morohashi, A.; Oguri, H.; Oishi, T.; Hiramata, M.; Harada, N.; Yasumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11325. 2) (a) Maeda, K.; Oishi, T.; Oguri, H.; Hiramata, M. *Chem. Commun.* **1999**, 1063, (b) Maruyama, M.; Maeda, K.; Oishi, T.; Hiramata, M. *Heterocycles*, in press. (c) Oishi, T.; Nagumo, Y.; Shoji, M.; Le Brazidec, J.-Y.; Uehara, H.; Hiramata, M. *Chem. Commun.* **1999**, 2035.

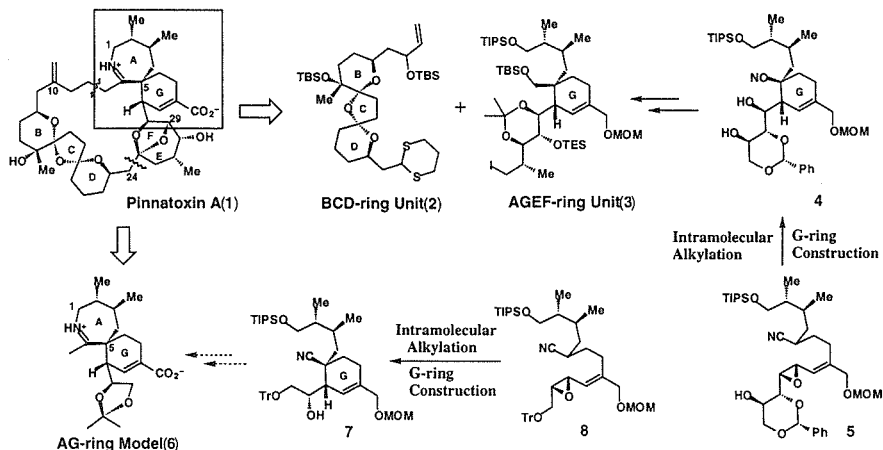
P402

新規海産毒ピナトキシンAの全合成研究

東北大学・大学院理学研究科 ○野田 毅・坂本 聡・鎌田 圭・王 瑾・平間正博

【目的】近年、海産毒ピナトキシンA(1)に代表される、強力な毒性と新規骨格を有する天然物が数種見いだされている。いずれの天然物も今までにない新規構造であるスピロ環状イミン部を持ち、この構造が生理作用発現に必須である。中でも、ピナトキシンA(1)は、テトロドトキシンと同等の強い毒性と、カルシウムイオンチャネル活性化作用を有することが報告されている。当研究室は有毒物質の化学構造と生理活性に興味を持ち、生理作用の発現機構の解明に向け、ピナトキシンAの全合成研究を開始した。2つのセグメント(2,3)の連結により全合成を完成させる、と共に活性発現に必要な最小単位の構造を見いだすべく、AG環モデル(6)を合成する計画である。既に、3環性ビススピロケタール(BCD環)部の合成と不斉4級炭素を含むシクロヘキセン(G環)部の選択的構築法を報告している。^{1, 2, 3)} 本研究では、我々が開発したG環構築法による、天然型の立体化学を持つ各セグメント(4,7)の合成を検討した。

【実験・結果・考察】ニトリルエポキシド(5,8)の分子内アルキル化によるG環構築を検討した。脱離基をエポキシドとする6員環構築例は極めて少ないが、いずれの場合も塩基としてKHMDsを用いることで、分子内アルキル化反応が好収率で進行することを見いだした。しかも、目的の立体化学を持つ4,7が単一生成物として得られた。



【文献】1) A. Ishiwata, S. Sakamoto, T. Noda, and M. Hiramata, *SYNLETT*, 692-694 (1999) 2) A. Nitta, A. Ishiwata, T. Noda, and M. Hiramata, *SYNLETT*, 695-696 (1999) 3) T. Noda, A. Ishiwata, S. Uemura, S. Sakamoto, and M. Hiramata, *SYNLETT*, 298-300 (1998)