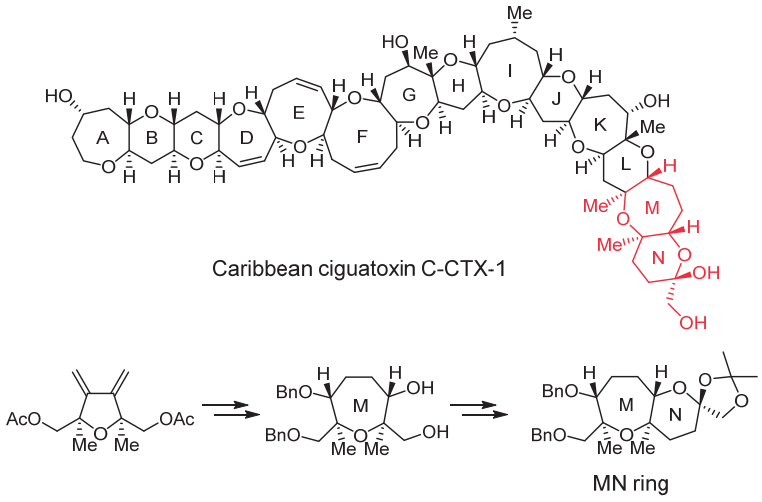
3　梯子状ポリエーテル海産毒の合成と抗体の開発	大石　徹

【目的】カリビアンシガトキシン C-CTX-1（C-CTX-1）は、カリブ海沿岸に生息する魚介類によって発生する食中毒シガテラの原因毒である。マウスに対し腹腔内投与で LD_{50}値 3.6 μg/kg と強い毒性を示す。C-CTX-1 の構造決定は Lewis らによって行われ、アセタールを含む 14 個のエーテル環および 31 個の不斉中心を有する分子量 1,140 の梯子状ポリエーテルであることが明らかとなった。食中毒の原因となる汚染された魚介類の毒素を特定するためには、C-CTX-1 の標品が不可欠であるが、天然からの供給量が限られていることが問題になっており、全合成による供給が世界的に望まれている。また、汚染された魚介類の識別法の開発や、食中毒の治療法の開発のためには、C-CTX-1 に対する抗体の調製が社会的に望まれている。本研究では、抗体調製に必要な部分構造として C-CTX-1 の MN 環部の合成を検討した。

【方法】C-CTX-1 の N 環部は、Horner－Wadsworth－Emmons（HWE）反応およびアセタール化を経由して構築することにし、M 環部はメソ体のテトラオールに対する非対称化反応により合成する計画を立てた。*trans*、*syn*、*trans*-構造を有するテトラオールはβ-ヒドロキシケトンからジアステレオ選択的還元を行うことで、その前駆体であるジケトンはシクロブテンからオレフィンの酸化開裂を経由する環拡大反応によって、シクロブテンは文献既知の *exo*-ジエンから光電子環状反応によって得ることにした。

【結果】文献を参考に合成した *exo*-ジエンに対してフローリアクターを用いた光反応を行った。すなわち、*exo*-ジエンのヘキサン溶液（0.02 M）を窓枠が石英ガラスでできた光フローリアクター（Photo Flow System T-1）に 5.0 mL/h で流し込みながら低圧水銀灯（10 W×4）を照射し、流出液を濃縮することでシクロブテンを高純度で得た。得られたシクロブテンに対しオゾン分解による環拡大を行うことでジケトンへと変換した。さらに、アセチル基の除去を塩基性固体触媒（Dowex1×4、MeO^- form）を用いたフロー条件で行うことで、高極性化合物である生成物を効率的に得ることができた。得られたβ-ヒドロキシケトンに対して Saksena–Evans 還元を行うことで、*trans, syn, trans*-テトラオールを単一のジアステレオマーとして得た。さらに、テトラオールに対し L-カンファー誘導体を用いたアセタール化を行うと、非対称化が高ジアステレオ選択的に進行し、モノアセタールを単一のジアステレオマーとして得ることに成功した。なお、生成物の絶対配置は *p*-ブロモベンゾエート変換した後、X 線結晶構造解析により決定した。ジオールをベンジルエーテルに変換後、アセタールの加水分解を行うことでM環部に相当する光学活性ジオールへと変換した。さらに、M 環部から Swern 酸化によるアルデヒドへの変換、HWE 反応によって得られたエノンの 1,4-還元、およびアセタール化を経由することで、カリビアンシガトキシン C-CTX-1 の MN 環部の合成に成功した。

カリビアンシガトキシン C-CTX-1 の MN 環部の合成



3. 梯子状ポリエーテル海産毒の合成と抗体の開発

大石　徹

九州大学 大学院理学研究院 化学部門

Key words：梯子状ポリエーテル，海産毒，食中毒，化学合成，抗体

緒　言

渦鞭毛藻と呼ばれる海洋性プランクトンの中には、有毒な有機化合物を産生するものが存在する。その有毒渦鞭毛藻の大発生により、魚介類の大量死を引き起こしたり、魚介類が毒化して食中毒を引き起こしたりすることが知られている。そのため、漁業や公衆衛生に多大な影響を与えており、大きな社会問題となっている。これらの渦鞭毛藻は、おもに熱帯・亜熱帯海域に生息しているが、地球温暖化に伴って生息域は拡大しており、健康被害が報告されている地域も広がっている。カリビアンシガトキシン C-CTX-1（C-CTX-1）は、カリブ海沿岸に生息する魚介類によって発生する食中毒シガテラの原因毒である（図 1 左）。マウスに対し腹腔内投与で LD_{50}値 3.6 μg/kg と強い毒性を示す。C-CTX-1 の構造決定は Lewis らによって行われ、アセタールを含む 14 個のエーテル環および 31 個の不斉中心を有する分子量 1,140 の梯子状ポリエーテルであることが明らかとなった［1］。食中毒の原因となる汚染された魚介類の毒素を特定するためには、C-CTX-1 の標品が不可欠であるが、天然からの供給量が限られていることが問題になっているため、全合成による供給が世界的に望まれており、平間ら［2〜4］、佐々木ら［5〜7］によって合成研究が報告されている。また、汚染された魚介類の識別法の開発や、食中毒の治療法の開発のためには、C-CTX-1 に対する抗体の調製が社会的に望まれている。本研究では、抗体調製に必要な部分構造として C-CTX-1 の LM 環部（**1**）の合成を検討した（図 1 右）。

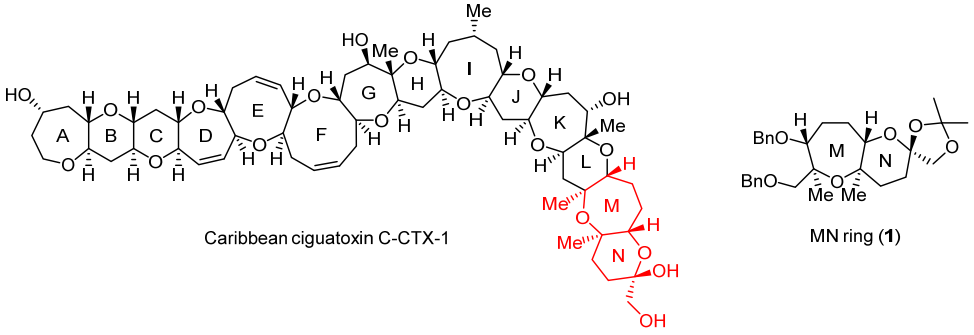


図 1. カリビアンシガトキシン C-CTX-1 および MN 環部（1）

カリビアンシガトキシン C-CTX-1 および（左）目的化合物である MN 環部（1）の構造式。

方　法

1. 合成計画

カリビアンシガトキシン C-CTX-1 の MN 環部（**1**）の合成計画を図 2 に示す。MN 環部（**1**）は、光学活性ジオール **2** から Horner–Wadsworth–Emmons（HWE）反応およびアセタール化を経由して合成できると考えた。光学活性ジオール **2** は、メソ体のテトラオール **3** に対して非対称化反応を行うことで、また、*trans, syn, trans*-構造を有するテトラオール **3** は、β-ヒドロキシケトン **4** からジアステレオ選択的還元を行うことで得られると考えた。ジオール **4** は非常に極性が高く、抽出や精製が困難であると予想されるため、その前駆体であるアセテート **5** に対する脱アセチル化

は固体触媒を用いたフロー条件で行うことにした。ジケトン **5** は、シクロブテン **6** からオレフィンの酸化開裂を経由する環拡大反応により得ることにした。シクロブテン **6** を *exo*-ジエン **7** から光電子環状反応によって得る方法が平間らにより既に報告されているが [3]、大量合成にも適用可能なフローリアクターを用いた条件を検討することにした。*exo*-ジエン **7** は、既知の方法［3］を踏襲することで **8** と **9** から合成することにした。

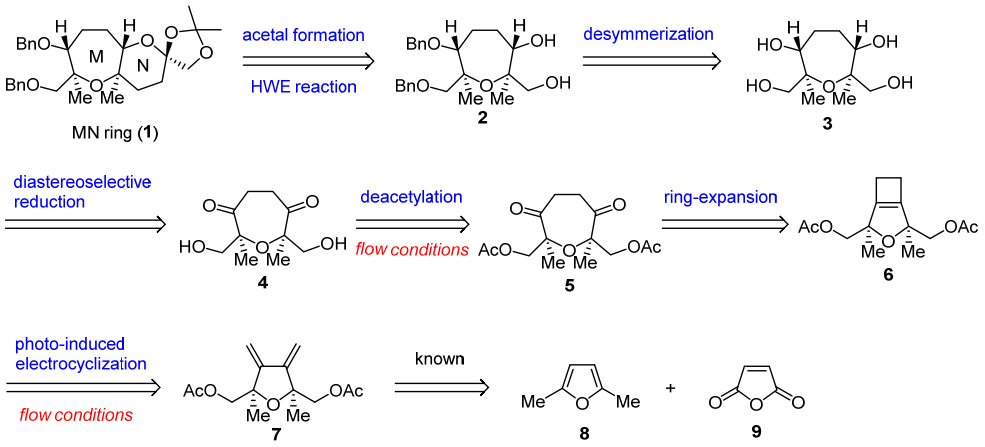


図 2. カリビアンシガトキシン C-CTX-1 の MN 環部（**1**）の合成計画

MN 環部（**1**）をメソ体の **3** から非対称化を経由して合成する。メソ体の **3** は既知の *exo*-ジエン **7** から光環化反応、環拡大反応、およびジアステレオ選択的な還元を経由して合成する。

2. フローリアクターを用いた光反応

光反応を効率的に行うため、フローリアクターを用いることにした（図 3a）。すなわち、*exo*-ジエン **7** のヘキサン溶液（0.02 M）を窓枠が石英ガラスでできた光フローリアクター（Photo Flow System T-1）に 5.0 mL/h で流し込みながら低圧水銀灯（10W×4）を照射し、得られた流出液を濃縮した。

3. 固体触媒を用いたフロー条件での脱アセチル化反応

極性化合物であるジオール **4** は、抽出や精製が困難であるため、その前駆体であるアセテート **5** に対する脱アセチル化は固体触媒を用いたフロー条件で行うことにした（図 3b）。陰イオン交換樹脂（Dowex1×4、Cl^- form）をカラム（φ5×10 mm）に詰め、水酸化ナトリウム水溶液およびメタノールで洗浄することにより塩基性固体触媒（Dowex1×4、MeO^- form）を調製した［8］。アセテート **5** のメタノール溶液（12 mM）を流速 1.0 mL/min で固体触媒に流し込み、得られた流出液を濃縮した。

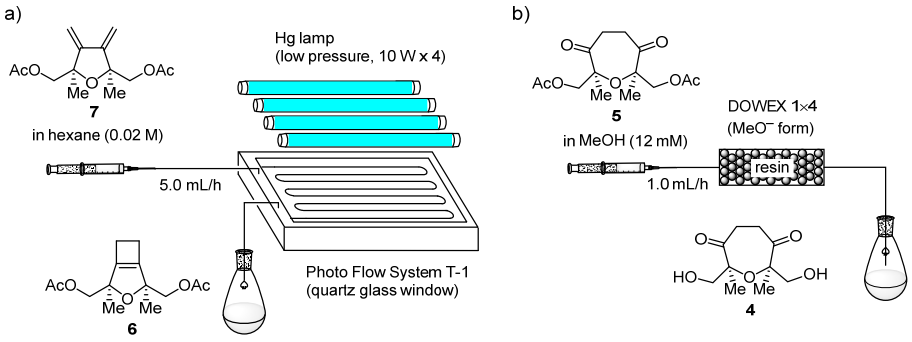


図3. フロー反応の装置図

a) *exo*-ジエン**7**のフローリアクターを用いた光環化反応装置の概略図。

b) アセテート**5**の固体触媒を用いたフロー系での脱アセチル化反応を行う装置の概略図。

結　果

1. メソ体テトラオールの合成

文献を参考に合成した *exo*-ジエン **7** に対してフローリアクターを用いた光反応を行いシクロブテン **6** へと変換した後、オゾン分解を行うことで環拡大を行い、ジケトン **5** を 2 段階収率 55%で得た（図 4）。アセチル基の除去によって得られるジオール **4** は高極性化合物であり、抽出・精製が困難であるため、固体触媒を用いたフロー条件で行った。得られた **4** に対して Saksena–Evans 還元を行うことで、テトラオール **3** を高ジアステレオ選択的に得ることに成功した。テトラオール **3** は高極性化合物であり、抽出・精製が困難であるため、アセチル化した後にカラムクロマトグラフィーによる精製を行った結果、テトラアセテート **10** を 3 段階収率 63%で得た。テトラアセテート **10** の脱アセチル化もフロー条件で行った。すなわち、**10** のメタノール溶液（0.1 M）を 0.1 mL/min で固体触媒に流し込み、得られた流出液を除媒することで純粋なテトラオール 3 を得ることに成功した。

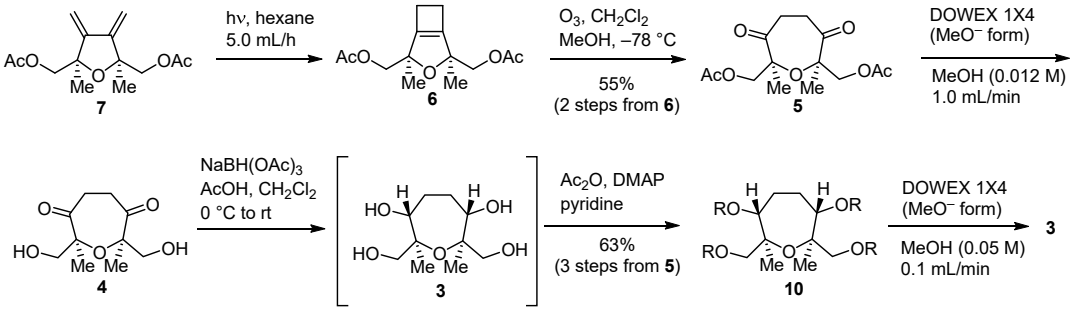


図 4. メソ体テトラオール **3** の合成

exo-ジエン **3** から光環化反応によるシクロブテン **6** への変換、*β*-ヒドロキシケトン **4** のジアステレオ選択的還元を経由してメソ体テトラオール **3** を合成した。

2. メソ体テトラオールの非対称化

次にメソ体テトラオールの非対称化を検討した（図 5）。テトラオール **3** に対し L-カンファー誘導体 **11** を用いたアセタール化を行った結果 [9]、非対称化が高ジアステレオ選択的に進行し、モノアセタール **12** を単一のジアステレオマーとして得ることに成功した（2 段階収率 63%）。なお、**12** の絶対配置は *p*-ブロモベンゾエート **14** に変換した後、X 線結晶構造解析により決定した。ジオール **12** をベンジルエーテル **13** に変換後、アセタールの加水分解を行うことで光学活性ジオール **2** を 2 段階収率 98%で得ることに成功した。

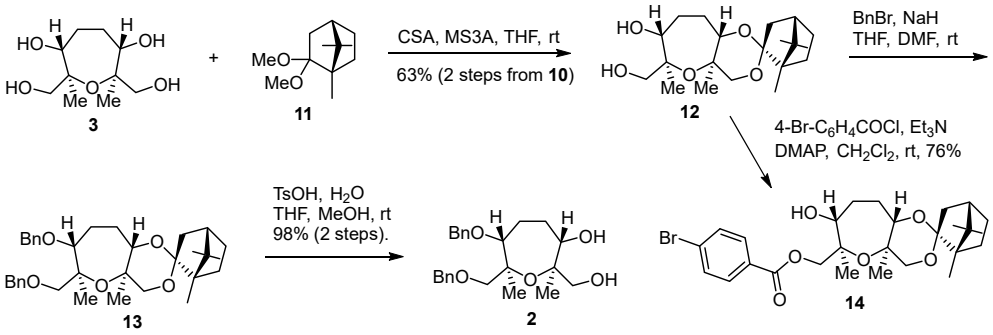


図 5. メソ体テトラオール **3** の非対称化

カンファー誘導体 **11** を用いたメソ体テトラオール **3** の非対称化を経由して光学活性ジオール **2** を合成した。ジオール **12** の絶対配置は誘導体 **14** の X 線結晶構造解析により決定した。

3. MN 環部の合成

光学活性ジオール **2** を TES 基で保護した後、得られた **15** に対して直接 Swern 酸化を行うことでアルデヒド **16** へと変換した（図 6）。ホスホネート **17** を用いた HWE 反応によりエノン **18** へと変換した後、Lipshutz の論文［10］を参考に銅触媒 **19** を用いた 1,4-還元を行うことでケトン 20 を得た。メタノール中、CSA を用いてシリル基の除去を行うとメチルアセタール **21** が得られ、さらに Sc（OTf）$_3$と処理することでカリビアンシガトキシン C-CTX-1 の MN 環部（**1**）を合成することに成功した。以上の結果を学術論文に投稿準備中である。

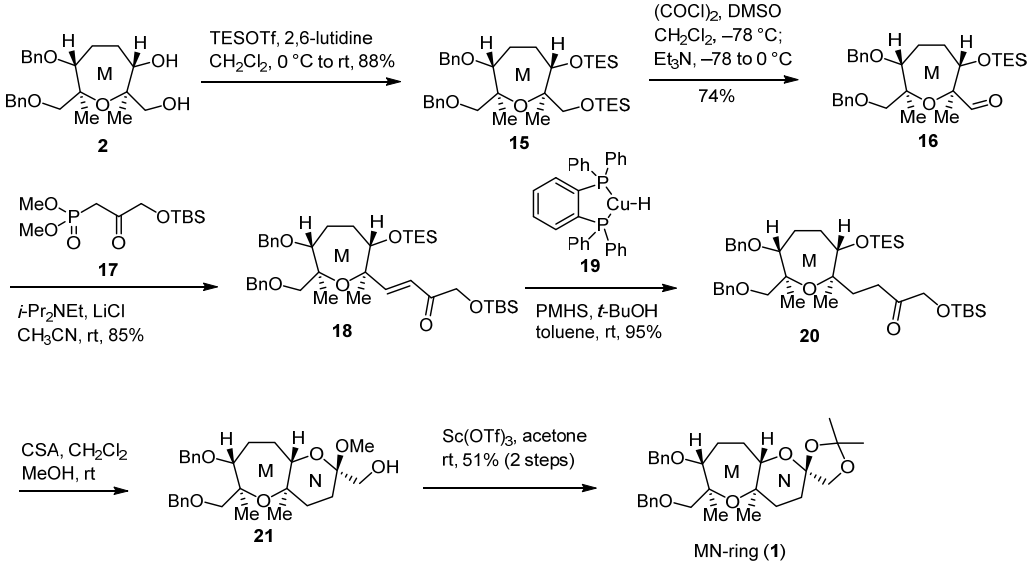


図 6. カリビアンシガトキシン C-CTX-1 の MN 環部（**1**）の合成

光学活性ジオール **2** から HWE 反応、エノン **18** の 1,4-還元、およびアセタール化を経由してカリビアンシガトキシン C-CTX-1 の MN 環部（**1**）を合成した。

考　察

メソ体テトラオール **3** の非対称化に関する考察を行った。得られたモノアセタール **12**（=A）、および可能なジアステレオマーB～C のエネルギー差を DFT 計算によって求めた結果（図 7）、B と D とのエネルギー差は大きいが、C とのエネルギー差はほとんどないことから、この反応は熱力学支配ではなく速度論支配の反応であることが推測された。

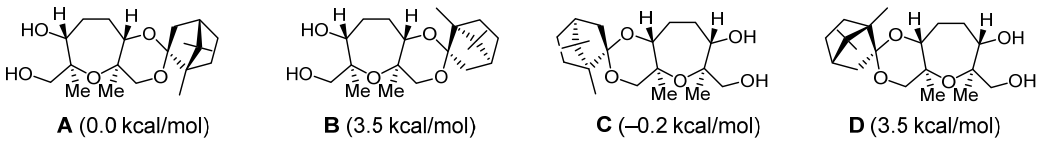


図 7. モノアセタールの可能なジアステレオマーのエネルギー

得られたジアステレオマーA と異性体 B～D、および A に対する相対的なエネルギー差。

共同研究者・謝辞

本研究を遂行する上でご協力頂いた九州大学大学院理学研究院生物有機化学研究室の保野陽子助教、また、X 線結晶構造解析を行って頂いた九州大学大学院理学研究院錯体化学研究室の酒井健教授、山内幸正助教に感謝の意を表する。

文　献

1) Lewis RJ, Vernoux JP, Brereton IM. Structure of Caribbean ciguatoxin isolated from *Caranx latus*. J Am Chem Soc. 1998 Jun 15;120(24):5914-5920. DOI: 10.1021/ja980389e

2) Inoue M, Saito F, Iwatsu M, Ishihara Y, Hirama M. Convergent synthesis of the ABCDE-ring fragment of the Caribbean ciguatoxin C-CTX-1. Tetrahedron Lett. 2007 Mar 19;48(12):2171-2175. DOI: 10.1016/j.tetlet.2007.01.102

3) Yamashita S, Iijima N, Shida T, Hirama M. Stereoselective synthesis of Caribbean ciguatoxin M-ring using [2+2] photocyclization. Heterocycles. 2010 Jul 27;82(1):761-774. DOI: 10.3987/COM-10-S(E)61

4) Yamashita S, Uematsu R, Hirama M. Stereoselective synthesis of the left wing of Caribbean ciguatoxin. Tetrahedron. 2011 Sep 2;67(35):6616-6626. DOI: 10.1016/j.tet.2011.05.080

5) Sasaki M, Iwasaki K, Arai K. Studies toward the total synthesis of Caribbean ciguatoxin C-CTX-1: Synthesis of the LMN-ring fragment through reductive olefin cross-coupling. Org Lett. 2018 Nov 16;20(22):7163-7166. Epub 2018 Oct 26. PMID: 30362358 DOI: 10.1021/acs.orglett.8b03102

6) Sasaki, M.; Iwasaki, K.; Arai, K.; Hamada, N.; Umehara, A. Convergent synthesis of the HIJKLMN-ring fragment of Caribbean ciguatoxin C-CTX-1 by a late-stage reductive olefin coupling approach. Bull Chem Soc Jpn. 2022, May 1;95(5):819–824. DOI: 10.1246/bcsj.20220070

7) Sasaki, M.; Seida, M.; Umehara, A. Convergent and scalable synthesis of the ABCDE-ring fragment of Caribbean ciguatoxin C-CTX-1. J Org Chem. 2023 Jan 6;88(1):403-418. Epub 2022 Dec 20. PMID: 36537759 DOI: 10.1021/acs.joc.2c02414

8) Katayama S, Koge T, Katsuragi S, Akai S, Oishi T. Flow synthesis of (3*R*)- and (3*S*)-(*E*)-1-iodohexa-1,5-dien-3-ol: Chiral building blocks for natural product synthesis. Chem Lett. 2018 Sep 1;47(9):1116-1118. DOI: 10.1246/cl.180475

9) Bruzik KS, Salmończyk GM. Synthesis of the enantiomeric 1,4,5,6-tetra-*O*-benzyl-*myo*-inositols. Carbohydr Res. 1989 Dec 21;195(1):67–73. DOI: 10.1016/0008-6215(89)85089-X

10) Baker BA, Bošković ŽV, Lipshutz BH. (BDP)CuH: A "Hot" Stryker's Reagent for Use in Achiral Conjugate Reductions. Org Lett. 2008 Jan 17;10(2):289-292. Epub 2007 Dec 20. PMID: 18092793 DOI: 10.1021/ol702689v