



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Synthesis of the ABCDEF-Ring of Ciguatoxin 3C [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	佐藤, たくと
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第12781号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/65425
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Takuto_Sato_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学 位 論 文 内 容 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士 (理学) 氏名 佐 藤 たくと

学 位 論 文 題 名

Synthesis of the ABCDEF-Ring of Ciguatoxin 3C

(シガトキシン 3C の ABCDEF 環の合成)

シガトキシン 3C (**1**)は渦鞭毛藻 *Gambierdiscus toxicus* から単離された海産天然物であり、熱帯・亜熱帯地域で頻発するシガテラ中毒の原因物質の一つとして、強力な神経毒性を示す。シガトキシン類は、天然産出量が極めて少ないため、生物学的研究のために合成的供給が望まれている。一方、シガトキシン 3C は、分子サイズが比較的大きく、5～9 員環を含む 13 個の環状エーテルが LM 環を除きすべて *trans* 縮環した複雑な構造を有するため、難度の高い合成標的である。現在までに数例のシガトキシン類の全合成が報告されているが、合成的供給には未だに課題が多い。このような背景から、シガトキシン 3C のより実用的な合成供給の実現を目指して、効率的な全合成法の開発研究を計画した。

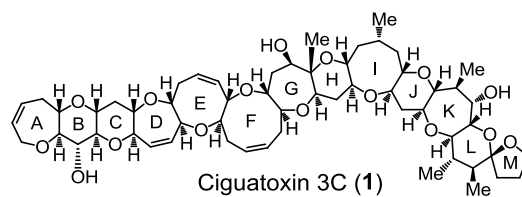
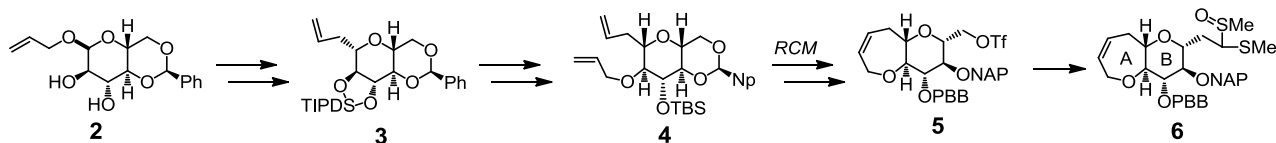


Figure 1

CTX3C は巨大分子であるため、ABCDEF 環と IJKL 環の 2 大セグメントに分割して合成し、最後にそれらを収束的に連結しようと考えた。申請者が所属するグループでは IJKL 環の合成方法を確立している。その一方で ABCDEF 環の合成については、既に合成方法が確立されている ABCDE 環に対して F 環を増築する方法が検討された。しかし、E 環上の保護基の選択的除去が問題となりその合成は困難であった。そこで申請者は AB 環と EF 環を連結し、間の CD 環を構築することでより収束的に ABCDEF 環を合成できると考えた。

AB 環 **6** の合成方法は申請者の所属する研究室で確立されていたため、まずその手法を大量合成向けに改良した (Scheme 1)。既知の D-グルコース誘導体 **2** から 6 段階でオキサン **4** へ誘導し、Grubbs 触媒を用いた閉環メタセシスによって 7 員環エーテルである A 環を構築した。この閉環反応条件を改良し、従来法と比べて溶媒量を 4 分の 1 に、触媒量を 10 分の 1 にまで低減することに成功した。

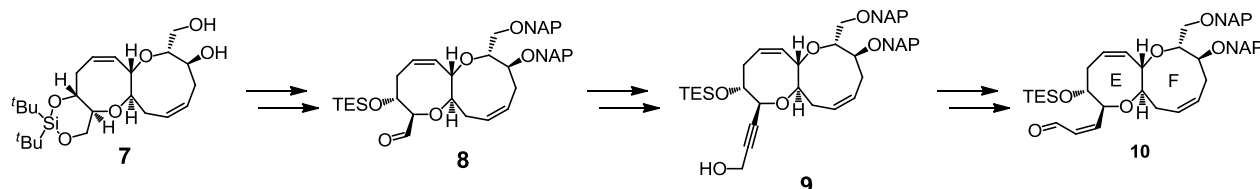


Scheme 1

その後、トリフラート **5** を経由してジチオアセタール部位を導入することで AB 環を合成したが、スケールアップに伴い **5** が精製中に分解し収率が激減した。そこで前反応の精製法を見直して **5** を精製せずに即座に次の反応へ

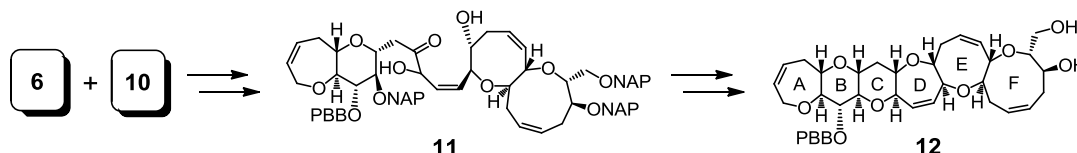
用いることで、数十グラムスケールの合成においても収率よく AB 環 **6** を合成できた。

次に、所属研究室で合成方法が確立されている化合物 **7** から、EF 環 **10** を合成した (Scheme 2)。各水酸基の保護基の変換および E 環部の一級アルコールの酸化を経由してアルデヒド **8** へと誘導したが、その後の(2Z)- α,β -不飽和アルデヒド側鎖の構築が課題となった。アルデヒドの(2Z)-選択的な Horner-Emmons 反応やアルキン **9** の Lindlar 還元では効率的な(2Z)-アルケンの導入は困難であったが、金ナノ粒子触媒を用いたアルキン **9** の水素化 (M. Stratakis et al. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 2384.) によって EF 環 **10** を合成できた。



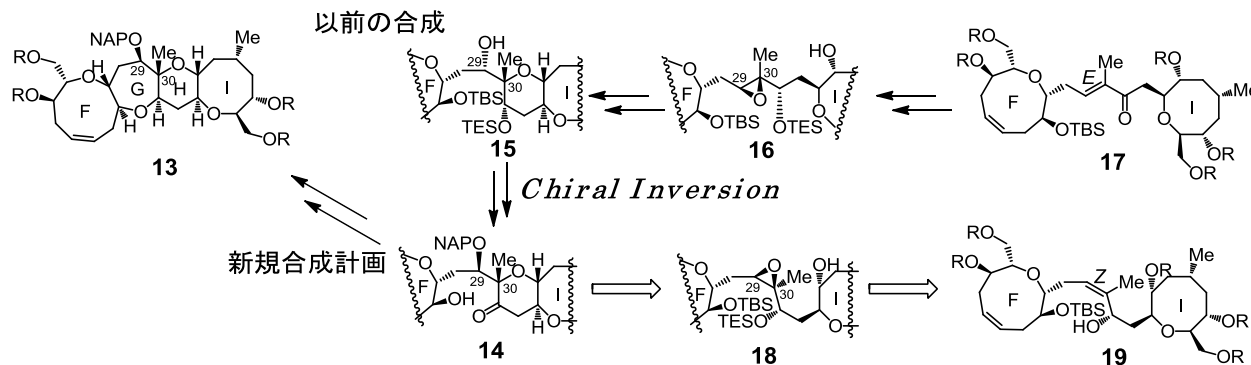
Scheme 2

続いて AB 環 **3** と EF 環 **4** から ABCDEF 環 **12** を合成した (Scheme 3)。AB 環 **6** から発生させたアシルアニオン等価体と EF 環 **10** のアルデヒドを反応させてカップリング体を得た。この付加体を酸性条件にてジチオアセタール部位とトリエチルシリル基を加水分解し α,ϵ -ジヒドロキシケトン **11** へ誘導した。その後、2 度の還元的エーテル化により D 環・C 環を順次構築し ABCDEF 環 **12** の合成を達成した。



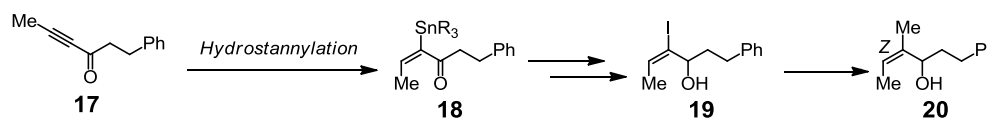
Scheme 3

また、ABCDEF 環と IJKL 環の連結を想定して、FGHI 環の収束合成を検討した。所属研究室で以前に開発した FGHI 環の合成方法は 29 位の水酸基の立体化学的反転が必要であり、効率性に問題が残った (Scheme 4)。



Scheme 4

そこで申請者は、この過程を必要としない新たな合成方法を考案した。29 位の立体化学の直接的な構築のためには、(2Z)-三置換アルケン **19** を中間体として利用する必要があり、その立体選択的合成が課題となる。申請者は、アルキニルケトンのヒドロスズ化反応に着目し、(2Z)-三置換アルケンの構築法を検討した。その結果、単純モデル **20** から(2Z)-アルケン **23** の合成を達成し、FGHI 環の新規収束合成の可能性を示すことができた (Scheme 5)。



Scheme 5

以上、申請者はシガトキシン 3C の全合成を目的として、その ABCDEF 環の合成を達成した。また、FGHI 環の新規合成方法の開発に向けて鍵中間体である(2Z)-三置換アルケンの構築法を検討した。