



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Synthesis of the Cyclohexene Segment of Portimine [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	齋藤, 崇史
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第13672号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74154
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Takafumi_Saito_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

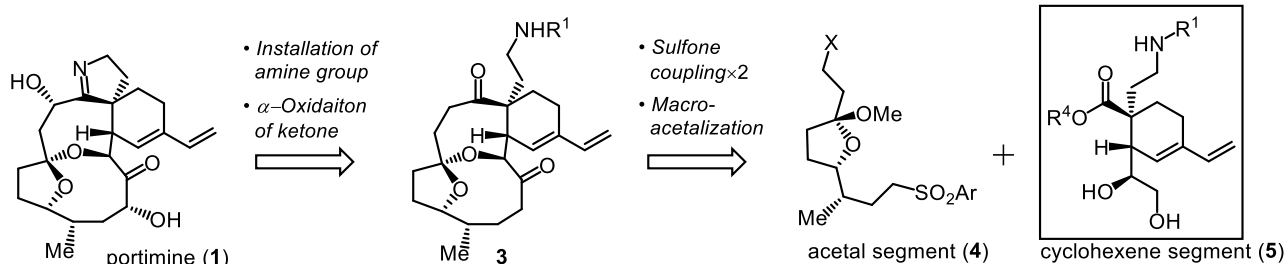
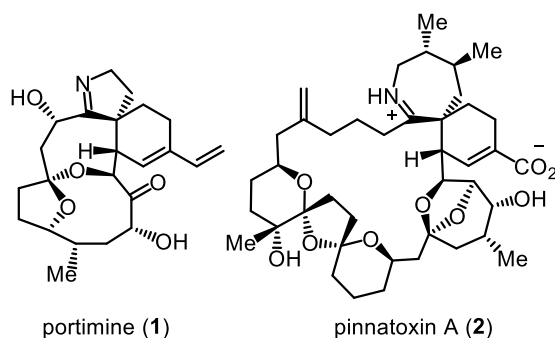
博士の専攻分野の名称 博士（理学）

氏名 齋藤 崇史

学位論文題名

Synthesis of the Cyclohexene Segment of Portimine (ポーチミンのシクロヘキセンセグメントの合成)

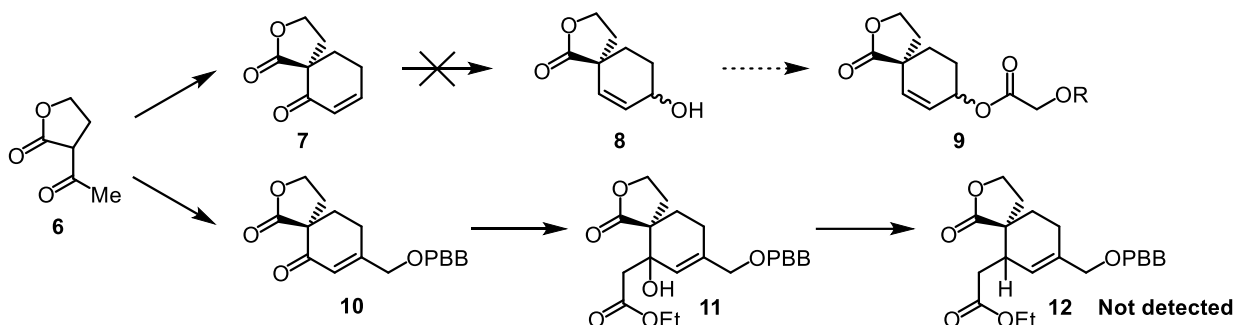
ポーチミン(1)は、2013年にSelwoodらによって渦鞭毛藻 *Vulcanodinium rugosum* から単離・構造決定された新規環状イミン毒であり、シクロヘキセン、環状イミン、環状アセタールを含むマクロ環状炭素骨格を特徴とする。また絶対配置は、類縁体であるピンナトキシシン(PnTX)類のシクロヘキセン部の立体化学からの類推に基づいている。1は哺乳類の細胞に対し強い細胞毒性を示す一方、マウスへの急性毒性は低い。これは、PnTx類含む一般的な環状イミン毒が高い急性毒性を示す反面、細胞毒性が低いことと対照的である。また、現在までに1の全合成及び合成研究の報告例は無い。申請者は、1の特異な構造と活性に興味を持ち、1の絶対配置の確定および合成品を用いた生物活性の再現を目的として効率的全合成研究を計画した(Scheme 1)。すなわち、全合成終盤で環状イミン部位やヒドロキシケトン構造を構築することとし、環状ジケトン3を設定した。3は2か所のケトン部位を連結点とする二度のスルホンカップリングおよび分子内アセタール化を経て、アセタールセグメント(4)とシクロヘキセンセグメント(5)から収束的に合成できると考えた。本学位論文では、5の合成経路探索および確立について述べている。



Scheme 1

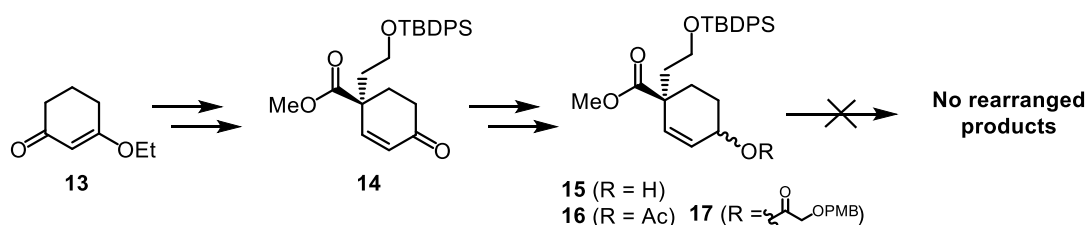
申請者はまず、類縁体合成研究で報告例の無いRobinson環化反応を用いて5の合成を試みた(Scheme 2)。アセチルラクトンによるRobinson環化により含四級炭素シクロヘキセノン7および10を収率よく合成することができた。しかし、Ireland-Claisen転位反応を行うため、7を9に変換する際、中間体である

シクロヘキセノール**8**の合成が困難であることが分かった。一方、**10**のケトン部位に対し有機金属試薬を1,2-付加させ、生じた第三級水酸基の除去も試みたが、反応性および選択性に問題が生じた。以上より、Robinson環化で得られたシクロヘキセノン構造は**5**への変換に不適であると判断した。



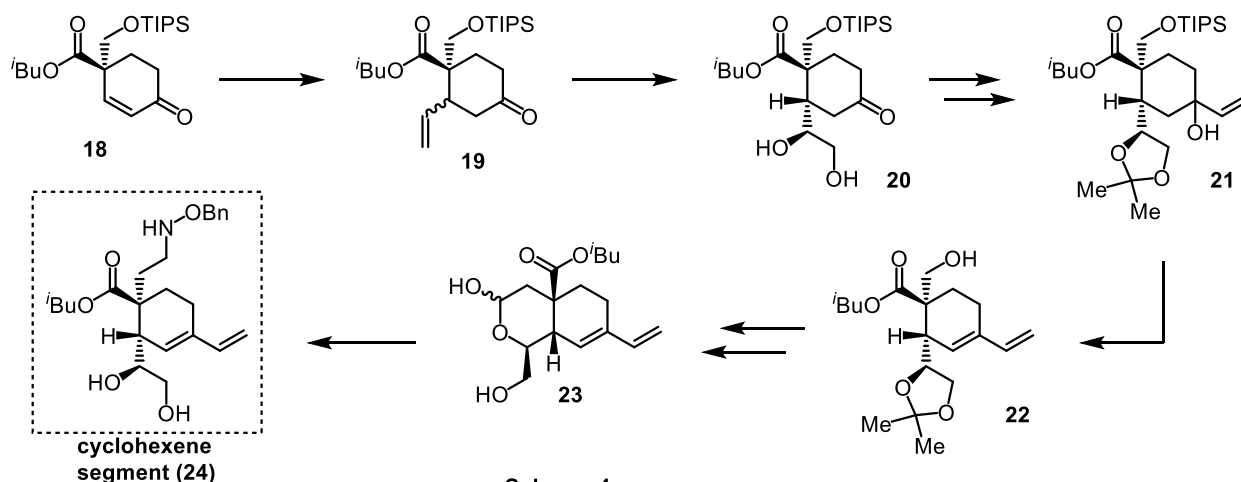
Scheme 2

次に申請者は、異なる原料**13**をシクロヘキセノン**14**へと誘導後、転位基質であるアリルアルコール**15**およびアリルエステル**16, 17**を合成した (Scheme 3)。これらを用いて Claisen 転位を検討したが、塩基の種類や反応温度を精査したものの、目的の転位体は得られなかった。



Scheme 3

続いて、原料**13**から容易に合成できる**14**および側鎖の炭素数が異なる**18**に対して共役付加による置換基導入を計画した。種々検討の結果、**18**にビニル銅試薬を作用させて1:1の共役付加混合物を得た後、オレフィンの立体選択的ジヒドロキシル化を行うことで、目的の3連続不斉中心をもつシクロヘキサノン**20**が合成できることを見出した (Scheme 4)。また、ビニル基導入/脱離反応によってジエン部を位置選択的に構築した後、側鎖を増炭することで環状アセタール**23**を得た。最後に、ヒドロキシルアミンを弱酸性条件で**23**に作用させた後、還元的アミノ化反応を行うことで、目的のシクロヘキセンセグメント (**24**) を原料**13**から16工程、総収率6.5%で合成を達成した。



Scheme 4

以上、申請者はポーチミンの全合成研究の一環として、シクロヘキセンセグメントの合成を達成した。その際、類縁体合成研究で報告された方法論とは異なるアプローチで、連続不斉中心の構築に成功した。