



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Total Synthesis of Cristaxenicin A
Author(s)	城内, 航
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第16860号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16860
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99705
Type	doctoral thesis
File Information	KIUCHI_Wataru_abstract.pdf, 論文内容の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



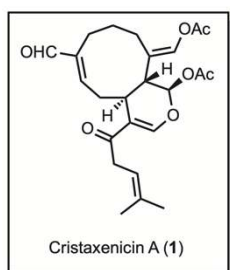
学 位 論 文 内 容 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（理学）

氏名 城内 航

学 位 論 文 題 名

Total Synthesis of Cristaxenicin A (クリスタキセニシン A の全合成)



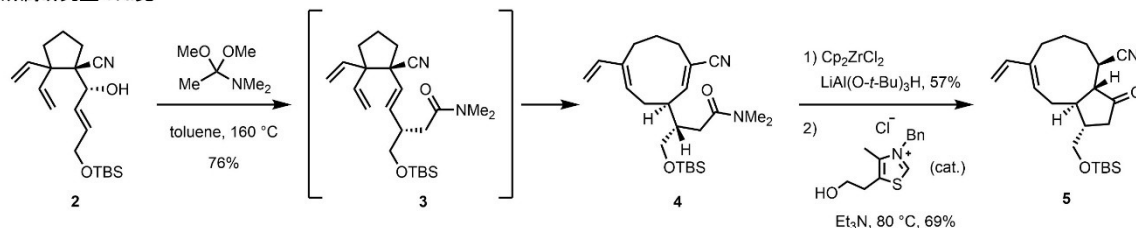
Cristaxenicin A (**1**) は、2012 年に中尾らによって軟体サンゴより単離・構造決定された海洋性ジテルペノイドである。**1** はリーシュマニア症の病原原虫に対して高い抗原虫活性を示すことから、治療薬リード化合物として期待されるものの、天然からの供給は微量である。炭素 9 員環とジヒドロピランがトランス縮環した主骨格上に、多数の酸素官能基を含む **1** の複雑な構造は合成的な供給の妨げとなり、これまでにモデル化合物の合成例が報告される

のみであった。本学位論文は、**1** の全合成を実現するべく行われた研究成果について述べたものである。第 1 章では所属研究室で開発された 9-5 縮環骨格構築法に基づく天然物類縁体の合成について、第 2 章では新たな官能基変換法の開発を基盤とした **1** の全合成について述べている。

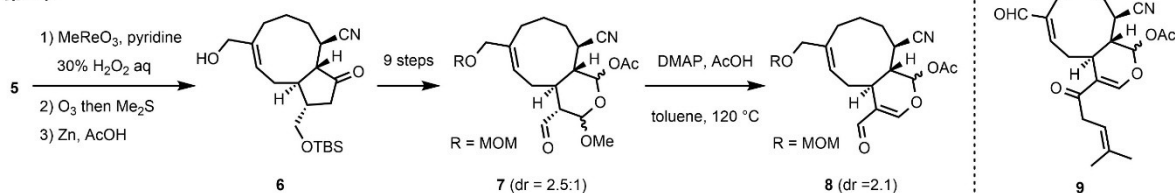
1. Cristaxenicin A 類縁体の合成

環化反応による炭素 9 員環の構築はエントロピー的に不利であり、かつ渡環的相互作用に由来する不安定性のため困難とされている。これに対して所属研究室では、5 員環の環拡大反応による 9 員環構築法を開発している。すなわち、アリルアルコール **2** を加熱条件下で Eschenmoser-Claisen 転位反応に付すと、生成物 **3** から Cope 転位反応が連続的に進行し、アミド側鎖を有する 9 員環ニトリル **4** が得られる。さらに **4** は、アルデヒドへの還元と分子内 Stetter 反応を経由して、9-5 縮環化合物 **5** へと導かれた。以上の知見をもとに本研究では、まず共役ジエンの末端アルケン選択的な酸化開裂法を開発した。すなわち、3 置換アルケンを選択的にエポキシドとした後、末端アルケンをおゾン分解し、次いで亜鉛末還元に付すことでアリルアルコール **6** を得ることに成功した。

所属研究室の知見



第1章



続いて、ケトン α 位へのメトキシ基の導入、位置選択的な Baeyer-Villiger 酸化およびラク톤の還元的アセチル化を含む 9 工程でアルデヒド **7** に変換した後、酢酸および DMAP を加熱条件で作用させるとジヒドロピラン **8** が得られることを見出した。以上の知見は、Cristaxenicin A (**1**) のエノールエステル部位がニトリルに置換された天然物類縁体 **9** の合成に結びついたものの、**1** の全合成を達成するためには、ニトリル部位の変換が鍵となることが判明した。

2. Cristaxenicin A の全合成

1 の分子構造において、アセトキシ基を含むジヒドロピラン環は最も不安定と予想されたため、先にニトリル部位を変換する合成戦略を立案した。すなわち、先の中間体 **6** を 3 工程でシクロペンテン **10** に導いた後、ニトリルを DIBAL-H 還元して生じたアルデヒドに低温条件下、KOt-Bu と無水酢酸を加えることで、エノールアセテート部位の構築を完了した。TBS 基を除去してアルコール **11** とした後、ジヒドロピラン構築の準備段階として、3 つのアルケンのうちシクロペンテン部位の選択的酸化を試みた。TMEDA の共存下で、**11** に量論量の四酸化オスミウムを作用させた結果、水素結合により誘導されたジヒドロキシ化反応が進行し、目的のトリオール **12** が収率 71% で得られた。続いて、アルデヒド **13** とアリルボロネートの付加反応を経てケトン側鎖を導入した後、1,2-ジオール **14** の酸化的開裂でケトジアルデヒド **15** とし、エノール化とアセタール化を経てジヒドロピラン **16** に導くことを計画した。**14** の酸化について反応条件を検討した結果、シリカゲル担持した過ヨウ素酸ナトリウムをジクロロメタン中で作用させることで、目的物 **16** とその位置異性体 **17** の平衡混合物が合計収率 55% で得られることを見出した。ヘミアセタール **16** のアセチル化に関しては、無水酢酸および DMAP を用いる常法では基質が分解したため、詳細な検討を重ねた結果、DMAP 存在下、酢酸および EDCI・HCl を作用させる最適条件を確立した。最後に DDQ 酸化に付すことで、PMB 基の除去および生じたアルコールの酸化が一挙に進行し、Cristaxenicin A (**1**) の初となる全合成が達成された。

第2章

