



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_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（理学） 氏名 城内 航

	主査	教授	澤村 正也
	副査	教授	谷野 圭持
審査担当者	副査	教授	鈴木 孝紀
	副査	教授	猪熊 泰英
	副査	准教授	鈴木 孝洋

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)

テルペノイドは、多岐にわたる生理作用を示す最も重要な天然有機化合物に分類され、その合成研究が活発に行われてきた。本学位論文は、独自の骨格構築法を基盤とした、海洋産天然物クリスタキセニシン A の全合成研究について述べたものである。本論文は、以下の序章、第 1 章、および第 2 章からなっている。

本研究の背景を述べた序章では、炭素 9 員環とピラノン環またはジヒドロピラン環からなる天然物キセニカンジテルペノイドを紹介し、炭素 9 員環の構築法を中心に従来の合成研究を概観している。次に、本研究の標的化合物であるクリスタキセニシン A の生物活性と、他のキセニカンジテルペノイドとは異なる構造上の特徴を述べ、細川らによる唯一の合成研究を紹介している。続いて、所属研究室で開発された連続的エッセンモークライゼン転位／コープ転位による 9 員環構築法と、クリスタキセニシン A の全合成を目指して前任者が開発した 9-5 縮環骨格構築法について説明している。最後に、残された問題点を解決して世界初の全合成を目指す本研究の目的と意義を述べている。

第 1 章では、前任者の合成経路を踏襲した 9 員環構築の後、分子内 Stetter 反応による 9-5 縮環骨格の構築を検討している。著者は、中間体アルコールの片方のエピマーからのみ、9-5 縮環骨格が構築可能なことを見出し、その解決法としてケトンへの酸化と立体選択的還元を経由するアルコールの異性化法を確立した。次に、共役ジエンの末端アルケン選択的な減炭反応を検討し、内部アルケンのエポキシ化、末端アルケンのオゾン酸化、および亜鉛末還元を経由する変換法を開発している。続いて、5 員環ケトンへのメトキシ基の導入とバイヤービリガー酸化を経由した 6 員環ラクトンへの変換を鍵工程として、ジヒドロピラン環が構築された。側鎖の導入を経て得られた化合物は、エノール酢酸エステル部位がニトリルとなっている点を除いて、クリスタキセニシン A と共通の分子構造を有する類縁体である。ここで著者は、不安定なジヒドロピラン環を損なわずにニトリルを還元することが困難であると指摘し、その解決策を第 2 章で検討するとしている。

第 2 章で著者は、不安定なジヒドロピラン環を構築する前にニトリルを還元するべく、ケトンのバイヤービリガー酸化に替えて、アルケンの酸化開裂を経由する戦略を採用している。すなわち、5 員環ケトンをシクロペンテンに変換した後、ニトリルをアルデヒドに還元し、これをエノール酢酸エステル

に変換している。次に、第1級アルコールの配位効果を利用してシクロペンテンを選択的にジオールに酸化し、アリルホウ素試薬を用いた側鎖の伸長を経てジヒドロピラン環の前駆体であるケトジオールが得られた。その酸化開裂に従来の方法が適用できない問題に直面した著者は、単純化された構造を有するケトジオールをモデル基質として詳細な条件検討を行い、シリカゲル担持過ヨウ素酸ナトリウムが有効であることを見出している。さらに、生成したラクトールのアセチル化についても、モデル検討により最適条件を探索し、最終的にクリスタキセニシンAの全合成に成功している。

これを要するに著者は、独自の 9-5 縮環骨格構築法に立脚し、合成の終盤でジヒドロピラン環を構築するという前例のない合成戦略に基づいて、世界初のクリスタキセニシンAの全合成を達成した。本研究は、中員環骨格を有する天然物の合成に新たな方法論を提供するものであり、精密有機合成化学に対して貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士(理学)の学位を授与される資格あるものと認める。