

## 学位論文の要旨

### Abstract of Thesis

研究科 School	自然科学研究科
専攻 Division	地球生命物質科学専攻
学生番号 Student No.	51427202
氏名 Name	田中 睦大

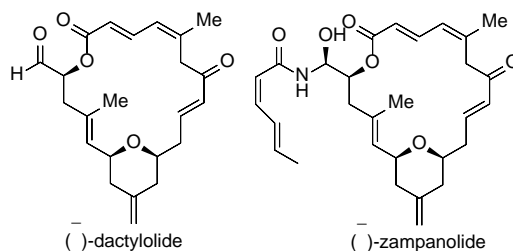
学位論文題目 Title of Thesis (学位論文題目が英語の場合は和訳を付記)

ダクチロライドおよびシガトキシン CTX3C の合成研究

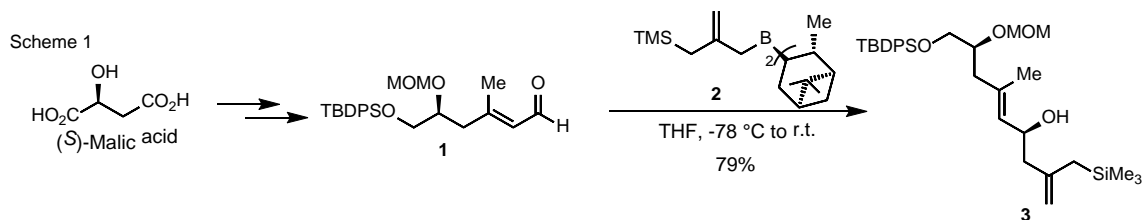
### 学位論文の要旨 Abstract of Thesis

#### 1. (-)-Dactylolide の合成研究

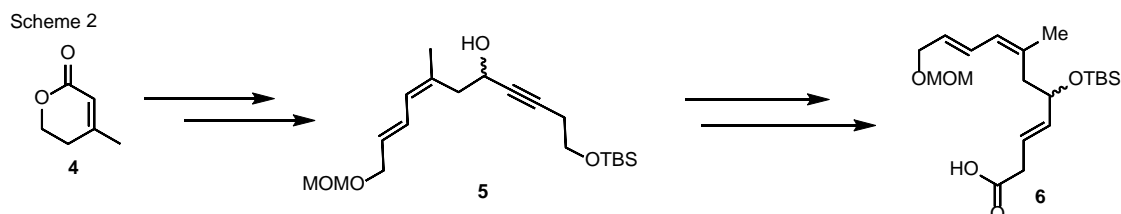
(-)-Dactylolide は沖縄の海綿から単離された (-)-zampanolide と共通の構造を有しており、その生合成前駆体として考えられている。興味深いことに鏡像異性体である(+)-dactylolide も天然物として発見されており、両者の関係に興味をもたれている。これらの化合物は強力な抗腫瘍活性と特異なテトラヒドロピラン環マクロライド構造を有することから合成化学的にも注目を集めている。本研究では還元的アセチル化および分子内アリル化を鍵反応としたテトラヒドロピラン環構築法を用い、(-)-dactylolide の全合成について検討した。



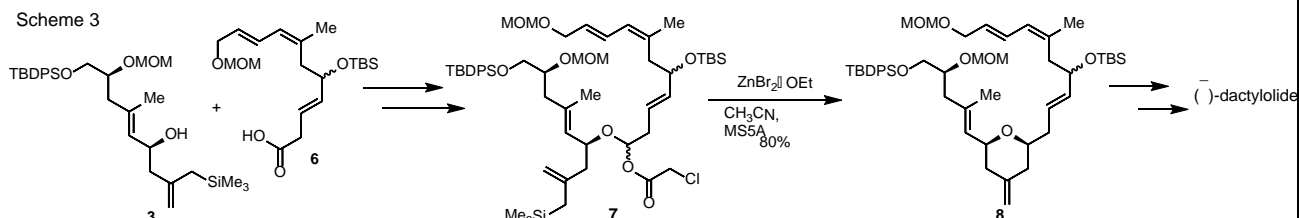
(S)-リンゴ酸を出発原料として用い、アルデヒド **1** へと誘導した後、当研究室で開発したアリルボラン試薬 **2** を作用させることで高立体選択的にアルコールフラグメント **3** を合成した(Scheme 1)。



続いてカルボン酸フラグメントを合成した。すなわち、不飽和ラクトン **4** を還元後、Wittig 反応を行うことでエン部位を構築し、アルコール **5** を得た。続いて E 体選択的なアルキンの還元および2段階の酸化を施すことでカルボン酸フラグメント **6** を合成した(Scheme 2)。

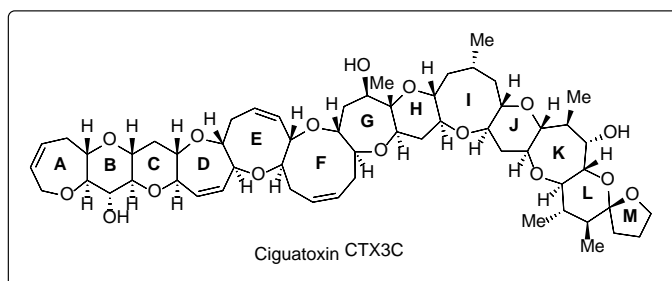


合成した2つのフラグメントをエステル縮合により連結した後、還元的アセチル化を行い、**7**を合成した(Scheme 3)。続いて鍵反応である分子内アリル化を行った。すなわち、**7**に対してルイス酸として  $\text{ZnBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  を作用させたところ分子内アリル化が進行し、望みの立体化学を有するテトラヒドロピラン環 **8** を単一で与えた。最後にマクロラクトン化を含む数段階の変換を行い、(-)-dactyloide の全合成を達成した。最長直線工程数 22 ステップ、全収率 13%であった。また、合成品のスペクトルデータおよび比旋光度は文献値とよい一致を示した。



## 2. Ciguatoxin CTX3C の合成研究

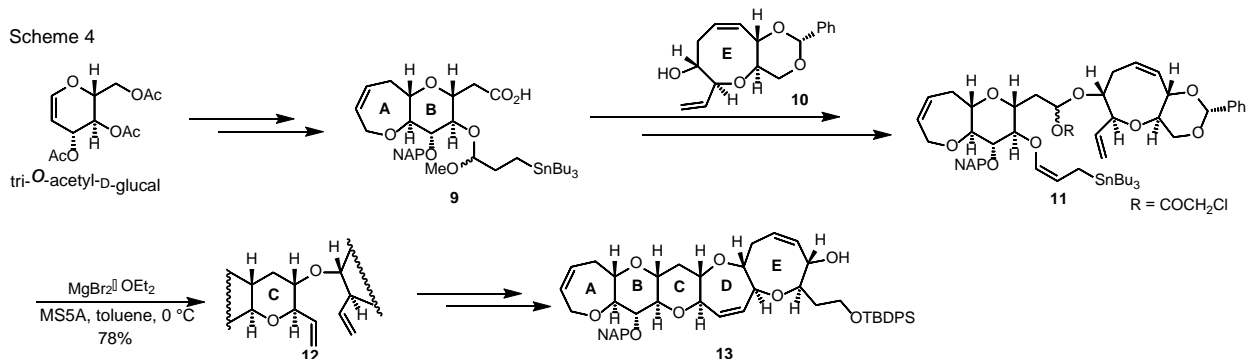
Ciguatoxin CTX3C は渦弁毛藻 *Gambierdiscus Toxicus* から単離された化合物である。この化合物は世界最大規模の食中毒である“シガテラ”の原因毒のひとつであり、その強力な神経毒性発現機構に興味を持たれている。しかし天然から単離される量が非常に少ないことから、化学合成による量的供給が重要課題とされている。



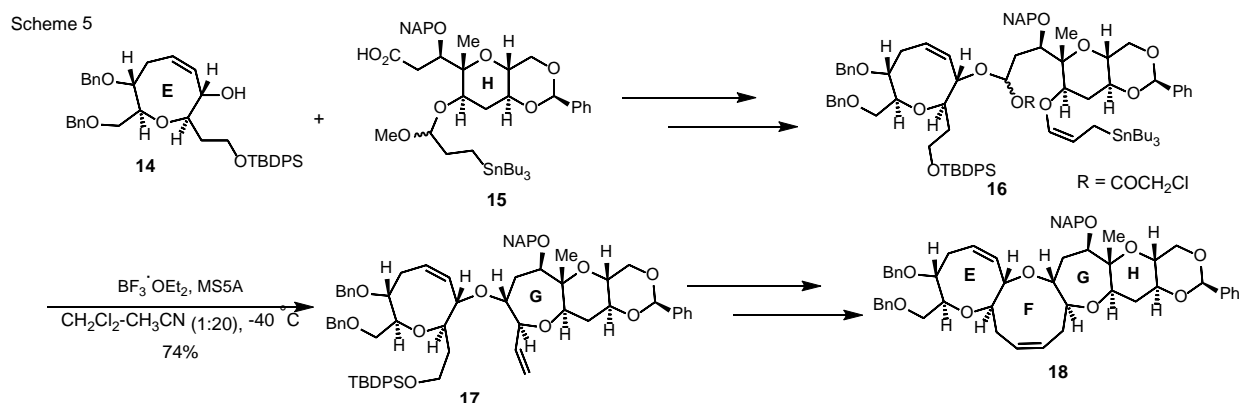
CTX3C の構造的特徴として 13 個の環および 30

個もの不斉炭素中心を有するポリ環状エーテルであることが挙げられる。本研究では分子内アリル化と閉環メタセシスを用いたポリ環状エーテル骨格構築法を活用し、収束的な CTX3C の全合成研究を行った。

まず CTX3C の左側フラグメントである ABCDE 環部の合成を行った(Scheme 4)。すなわち、tri-*O*-acetyl-D-glucal を出発原料として用い、15 段階の反応を経て AB 環部カルボン酸 **9** へと誘導した。この **9** に対して別途合成した E 環部アルコール **10** とのエステル化による連結を行い、続いて還元的アセチル化を行うことで環化前駆体 **11** を合成した。鍵段階である分子内アリル化反応は、**11** に対して  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  を作用させることで立体化学選択的に進行し、望みの立体化学を有するジエン **12** を高収率で与えた。最後に閉環メタセシスによる D 環の構築および側鎖変換を行うことで CTX3C の左側フラグメントである ABCDE 環部 **13** の合成を達成した。



続いて CTX3C の全合成に先駆けて、中央部分である EFGH 環部のモデル検討を行った(Scheme 5)。すなわち、E 環部アルコール **14** および H 環部カルボン酸 **15** をエステル化により連結し、還元的アセチル化を行うことで環化前駆体 **16** へと誘導した。この化合物に対し、ルイス酸として  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  を作用させたところ分子内アリル化が進行し、望みの立体化学を有する環化体 **17** を単一で与えた。合成した **17** に対して側鎖の増炭を行った後、閉環メタセシスを行うことで EFGH 環部 **18** の合成を完了した。



モデル化合物による EFGH 環部の合成を完了したため、この合成法をもとに CTX3C の全合成研究に着手した (Scheme 6)。共同実験者によって合成された HIJKLM 環部 **19** に対し、数段階の反応を行い、カルボン酸 **20** を合成した。得られた **20** および ABCDE 環部アルコール **13** をエステル化により連結し、さらにメトキシ基の脱離および還元的アセチル化を行い、環化前駆体である  $\alpha$ -アセトキシエーテル **21** へと誘導した。この化合物 **21** に対し、ルイス酸として  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  を作用させることにより、望みの立体化学を有する化合物 **22** を単一で得ることが出来た。今後は閉環メタセシスにより F 環を構築し、CTX3C の全合成を達成する予定である。

