HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Total Synthesis of Psiguadial B [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	杵渕, 政彦
Citation	北海道大学. 博士(理学) 甲第12825号
Issue Date	2017-06-30
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/66520
Rights(URL)	http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Masahiko_Kinebuchi_review.pdf (審査の要旨)

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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　杵渕 政彦

審査担当者
主査　教授　鈴木 孝紀
副査　教授　谷野 圭持
副査　教授　及川 英秋
副査　教授　伊藤 肇

学 位 論 文 題 名

Total Synthesis of Psiguadial B
（サイグアジアール B の全合成）

自然界には、興味深い生物活性を示す天然有機化合物が広く存在しており、様々な生物資源が探索の対象とされてきた。生物活性天然物の分子構造は多様であり、脂環式構造を有するテルペノイド、多置換芳香環を有するポリケチド、塩基性官能基を有するアルカロイド、多糖やポリペプチドなどに大別される。近年、これらの分類を超えて複数の要素を合わせ持つハイブリッド型天然物が数多く見出され、生物活性と有機合成の両面から関心を集めている。

本学位論文は、フトモモ科の常緑灌木から単離されたハイブリッド型天然物サイグアジアール B の全合成研究について述べたものである。まず序章では、フトモモ科の常緑灌木から単離されるメロテルペノイドを概観し、それらがテルペンタイプの炭素環に 2 つの芳香環を合わせ持つハイブリッド型天然物であることを述べている。続いて、サイグアジアール B に焦点を当て、この天然物が生物活性と特徴的な分子構造の両面から関心を集めていることを紹介し、その生合成及び従来の合成研究について述べている。

第 1 章では、サイグアジアール B に含まれるビシクロ [4.3.1] デカン骨格の効率的な構築法の開発について述べている。まず著者は、ビシクロ骨格に含まれる炭素 7 員環をアルキンジコバルト錯体の分子内環化により構築する計画を立て、メチレンシクロヘキサン誘導体を用いたモデル検討において、これを実現している。続いて、アリルシラン部位と 2 つの脱離基を有するアルキンジコバルト錯体の二重環化反応を設計し、一挙にビシクロ骨格を構築する新手法を開発している。すなわち、市販のラクトンから 10 工程でコバルト錯体を合成し、このものとルイス酸との反応により、橋頭位に塩素を有するビシクロ体を得るというものである。次の課題である 2 つの芳香環を含むピラン骨格の構築についても、著者は独自の方法を開発している。まず、銀塩存在下で橋頭位を芳香族エーテルとした後、コバルト錯体部位を硝酸セリウムアンモニウム酸化して無水マレイン酸に変換した。ラジカル条件でベンジル位を臭素化した後、反応系中にシリカゲルを添加することで、分子内 Friedel-Crafts 反応が立体選択的に進行し、ベンゾピランの合成に成功している。

第 2 章では、第 1 章で合成した中間体からサイグアジアール B の全合成を達成するまでを述べている。中間体の無水マレイン酸部位をジメチルシクロブタン部位に変換する方法として、2 β,5 α の立体配置を有するジエステルを経由する 4 員環形成法を立案している。まず、無水マレイン酸を SmI2 により共役還元すると 2 α,5 α 配置の酸無水物が得られ、これを 2 α,5 α ジエステルに誘導後、塩基性条件下で異性化させると、天然物とは正反対の 2 α,5 β 配置を有するジエステルが生成することが見出された。一方、無水マレイン酸をジエステルに誘導してから共役還元すると、2 β,5 β 配置の還

元体が選択的に得られ、これを塩基性条件下で異性化させることで、目的の 2 β,5 α 配置を有するジエステルの合成に成功している。このジエステルを δ-ヨードニトリルに導き、塩基性条件下での分子内 SN2 反応により 4 員環が構築され、後から MeI を加えることで、ニトリルの α 位にメチル基を有するニトリルをワンポットで得ている。シアノ基を 2 工程でメチル基へと還元して合成したジメチルシクロブタン体は、芳香環上への 2 つのビニル基の導入、ビニル基の酸化開裂、及びメチルエーテルの開裂を経てサイグアジアール B に導かれた（全 27 工程、通算収率 1.7 %）。

これを要するに著者は、アルキンジコバルト錯体の二重環化反応や、立体選択的な分子内 Friedel-Crafts 反応、マレイン酸誘導体の立体選択的還元反応など独自の手法を駆使し、ハイブリッド型天然物の合成に新たな局面を拓いている。これらの成果は、精密有機合成化学における最先端の成果として評価されると共に、他の高次構造天然物の合成にも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。