HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	New Cyclization Reactions Utilizing Alkenyl Copper Species and their Applications [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	山賀, 英臣
Citation	北海道大学. 博士(理学) 甲第14012号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/78135
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
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	Hideomi_YAMAGA_abstract.pdf (論文内容の要旨)

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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　山賀　英臣

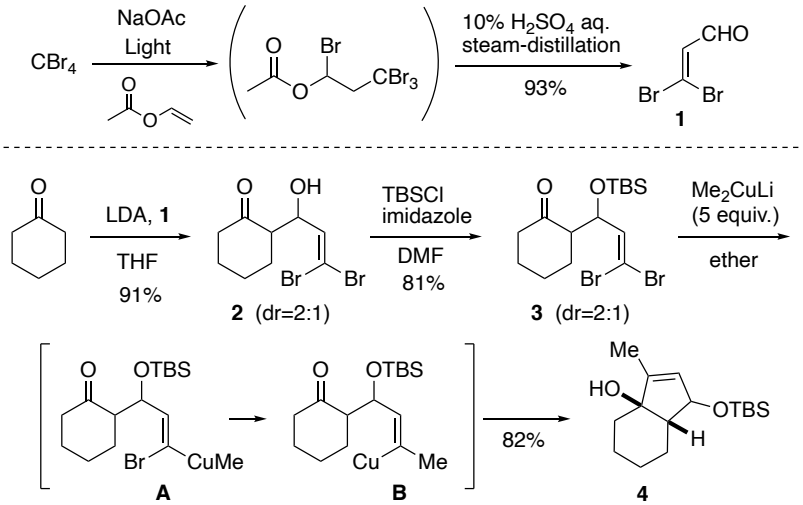
学 位 論 文 題 名

New Cyclization Reactions Utilizing Alkenyl Copper Species and their Applications
（アルケニル銅を用いた新規環化反応の開発とその応用）

置換シクロペンテンはテルペノイドなど広範な天然物に含まれ、その効率的合成法の開発は、有機化学上の重要課題である。カルボニル基を合わせもつアルケニル金属の分子内付加反応は、その有力な手法の一つである。本学位論文は、*gem*-ジブロモアルケンと Gilman 試薬の反応によるアルケニル銅発生法を利用したシクロペンテノール誘導体の合成法と有機合成上の応用を述べたものである。本研究の背景を述べた序論に続いて、第 1 章ではアルケニル銅の環化反応によるシクロペンテノール合成法について述べている。第２章では、前章の内容を応用したグアイイル骨格を有するセスキテルペンの全合成について述べている。第 3 章では、第 1 章で副反応として見出されたリチウムカルベノイドの分子内環化反応の開発について述べている。

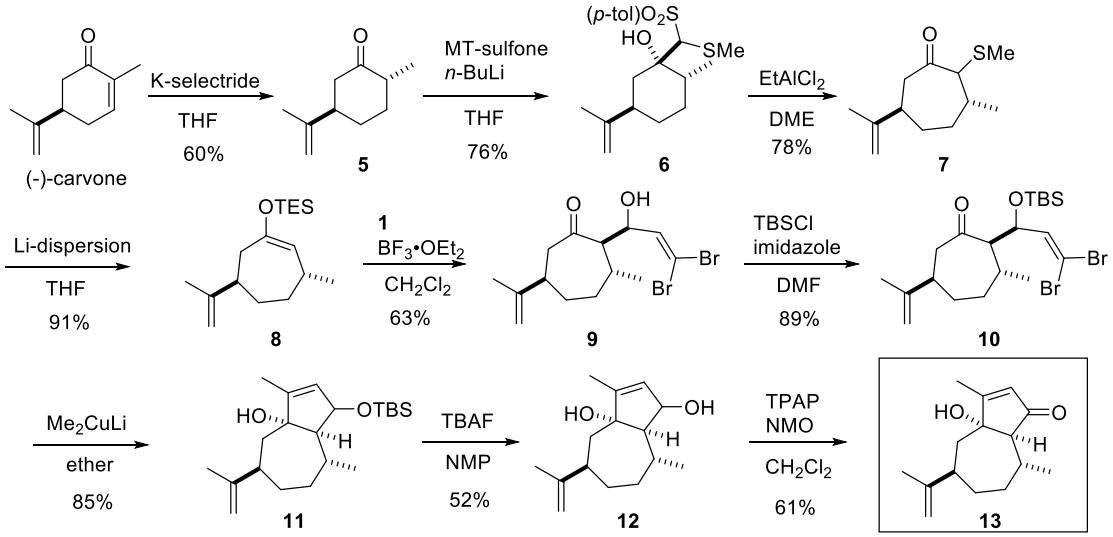
Chapter 1. Synthesis of Substituted Cyclopentenol Derivatives via Intramolecular Addition Reaction of Alkenylcopper Species

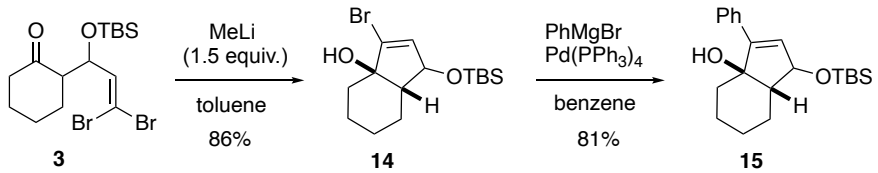
まず、*gem*-ジブロモアルケン部位をケトンに導入するために用いる 3,3-ジブロモアクロレイン（**1**）の実用的合成法を開発した。すなわち、酢酸ナトリウム存在下で四臭化炭素の酢酸ビニル溶液を光照射し、生じた付加体を希硫酸共存下で水蒸気蒸留することで **1** を 100 mmol スケールで得た。ケトンから調製したリチウムエノラートと **1** のアルドール反応を行い、付加体 **2** の水酸基を TBS 基で保護して、環化前駆体 **3** を合成した。このものに、過剰量のメチル Gilman 試薬を作用させると、メチル基の導入を伴う環化反応が進行し、目的のビシクロ化合物 **4** が得られた。本反応は、立体的に空いた側の臭素原子のハロゲン金属交換により生じる銅カルベノイド中間体 **A** が、メチル基の転位を伴って ***Z*** 体ビニル銅中間体 **B** を与え、次いでケトン部位に分子内付加して進行すると考えられる。本環化反応の適用範囲は広く、様々な大きさの環状ケトンや鎖状ケトンから、対応するシクロペンテノール誘導体が良好な収率で得られた。



Chapter 2. Total Synthesis of Natural Product Based on the Intramolecular Addition Reaction of Alkenylcopper Species

第 1 章で開発した環化反応を鍵工程として用い、テイキンザクラから単離されたグアイイル骨格を有するテルペン天然物 **13** の全合成を行った。まず、既知法に従い (–)-carvone をケトン **5** に変換後、MT-スルホンとの付加反応によりアルコール **6** を得た。ルイス酸を用いて環拡大反応を行い、生じた α-メチルチオケトン **7** に金属リチウムと TMSCl で処理してエノールシリルエーテル **8** を得た。このものとアルデヒド **1** の向山アルドール反応は、メチル基との立体反発を避けて 7 員環の β 面で進行し、選択的に **9** を与えた。水酸基を TBS 基で保護し、生じた **10** をメチル Gilman 試薬と反応させたところ、環化反応が進行して目的のビシクロ体 **11** が得られた。最後にシリル基の除去と二級アルコール **12** の酸化を経て、天然物 **13** の全合成を達成した。



Chapter 3. Synthesis of Bromocyclopentenol Derivatives via Intramolecular Addition Reaction of Lithium carbenoid Species

第 1 章のシクロペンテノール合成法で残された問題点を解決するべく、共通する基質を用いたブロモシクロペンテノール合成法を開発した。すなわち、基質 **3** にメチルリチウムを作用させるとハロゲン金属交換反応で生じたリチウムカルベノイドがケトン部位に付加し、環化体 **14** が得られた。過剰量の Gilman 試薬を必要とした第 1 章の環化反応とは異なり、本反応は 1.5 当量のメチルリチウムにより完結する。さらに、Gilman 試薬を用いた環化反応では適用不可であった共役エノンからも、ブロモシクロペンテノール誘導体が高収率で合成できた。環化体のブロモアルケン部位は、熊田カップリングによる置換基導入が可能であり、フェニル Gilman 試薬による環化反応では得られなかった **15** など、様々なシクロペンテノール誘導体の合成にも成功した。