



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Total Synthesis of Psiguadial B [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	杵渕, 政彦
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第12825号
Issue Date	2017-06-30
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/66520
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Masahiko_Kinebuchi_abstract.pdf, 論文内容の要旨



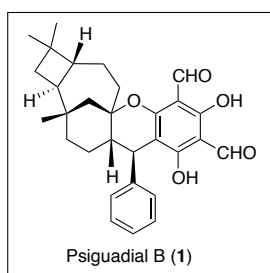
学 位 論 文 内 容 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（理学）

氏名 杵 渕 政 彦

学 位 論 文 題 名

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

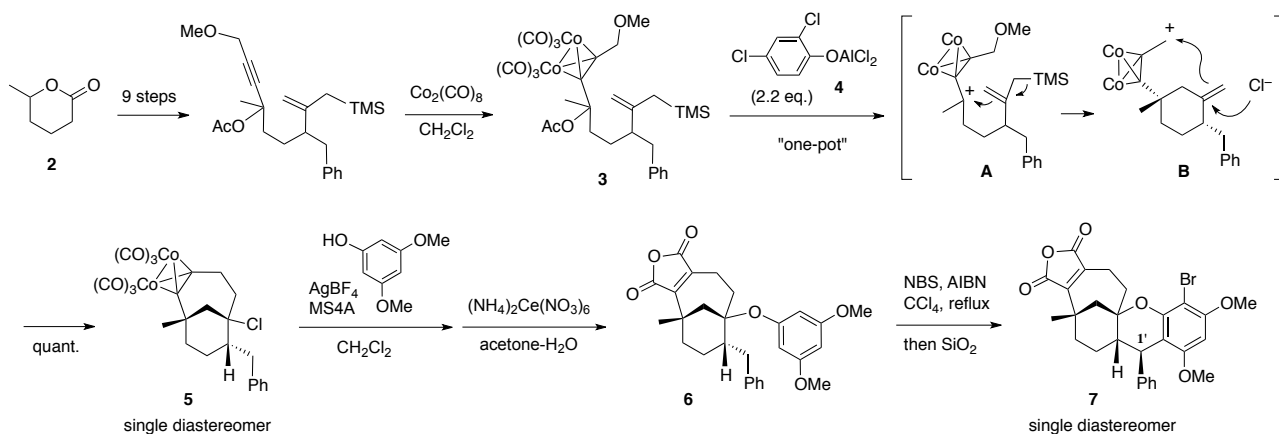


Psiguadial B (1) は、フトモモ科の常緑灌木から単離・構造決定されたメロテルペノイドであり、ヒト肝癌細胞に対する抗腫瘍活性 ($IC_{50}=46$ nM in HepG2 cells) および増殖抑制作用 ($IC_{50}=25$ μ M in HepG2/ADM cells) を示す。1 は、セスキテルペンに相当するトリシクロ[6.3.1.0^{2,5}]ドデカン骨格および2つの芳香環を合わせ持つハイブリッド型天然物であり、有機合成化学的にも興味深い化合物である。本学位論文は、独自に開発した炭素環構築法を基盤とする 1 の全合成について述べたものである。本研究の背景

を紹介した序論に続き、第1章ではアルキンジコバルト錯体の二重環化反応によるビシクロ[4.3.1]デカン骨格構築法が述べられている。また第2章では、立体選択的ジメチルシクロブタン構築法の開発と 1 の全合成に至る過程を述べている。以下にその概要を示す。

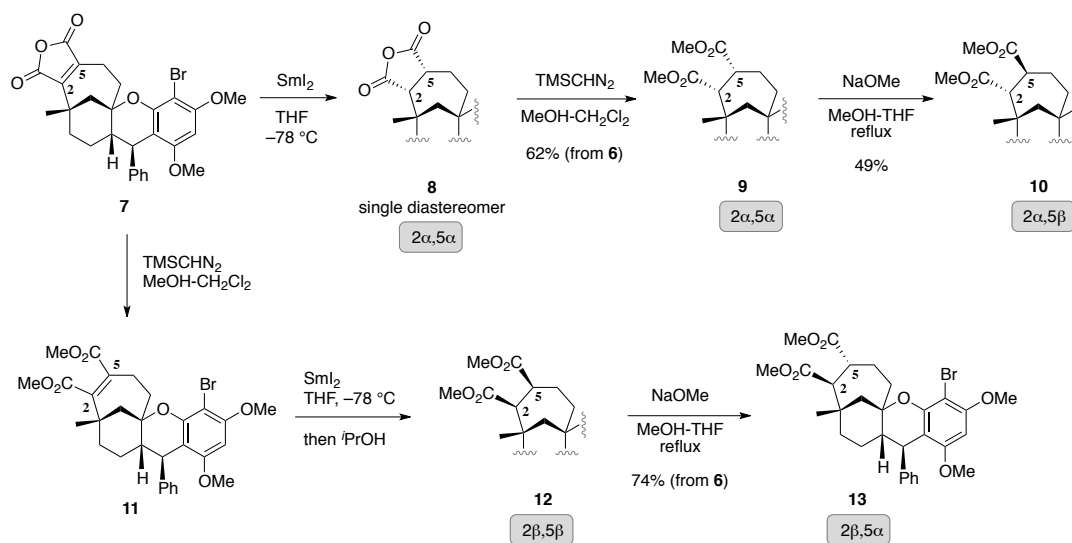
1. アルキンジコバルト錯体の二重環化反応によるビシクロ[4.3.1]デカン骨格の構築

1 の全合成における最重要課題は、ビシクロ[4.3.1]デカン骨格の立体選択的構築である。本研究では、アリルシラン部位と二つの脱離基を有するアルキンジコバルト錯体 3 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た。すなわち、市販のラクトン 2 から 10 工程でコバルト錯体 3 を合成し、このものにアルミニウム試薬 4 を作用させると、カチオン中間体 A の分子内付加反応による6員環形成と、カチオン中間体 B の環化による7員環形成が連続的に進行し、橋頭位に塩素を有するビシクロ体 5 が得られた。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、ラジカル条件でベンジル位を臭素化した。この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 7 の合成に成功した。



2. 立体選択的ジメチルシクロブタン構築を経る **1** の全合成

全合成後半における重要課題は、中間体 **7** の無水マレイン酸部位の変換による、ジメチルシクロブタン部位の立体選択的構築である。具体的には、**1** のシクロブタンに対応する $2\beta,5\alpha$ の立体配置を有するジエステル **13** の合成を試みた。まず、**7** に SmI_2 を作用させて共役還元反応を行い、 $2\alpha,5\alpha$ 配置の酸無水物 **8** を立体選択的に得た。このものを対応する $2\alpha,5\alpha$ ジエステル **9** に誘導後、 NaOMe を作用させた結果、立体的に空いた C5 位のエステルのみが異性化し、**1** とは正反対の $2\alpha,5\beta$ 配置を有するジエステル **10** が生成した。一方、**7** を先にジエステル **11** に誘導後、同様の共役還元条件に付したところ、 $2\beta,5\beta$ 配置の還元体 **12** が選択的に得られた。このものに NaOMe を作用させて C5 位エステルの選択的な異性化を行い、目的の $2\beta,5\alpha$ 配置を有するジエステル **13** の合成に成功した。



最後に、ジエステル **13** から天然物 **1** への変換を行った。**13** を 4 工程の変換で δ -ヨードニトリル **14** に導き、塩基性条件下での分子内 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応により 4 員環を構築した。この際、ワンポットで 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 **15** が得られた。シアノ基を 2 工程でメチル基へと還元し、生じたジメチルシクロブタン体 **16** を、芳香環上に 2 つのビニル基を有する **17** に変換した。ビニル基を酸化開裂して得たジホルミル体 **18** を、2 つのメチルエーテルの開裂を経て **1** に導いた。以上、全 27 工程 (通算収率 1.7%) にて Psiguadial B (**1**) の全合成を達成した。

