



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Total Synthesis of Psiguadial B [an abstract of entire text]
Author(s)	杵渕, 政彦
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
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/2115/66522
Type	doctoral thesis
File Information	Masahiko_Kinebuchi_summary.pdf



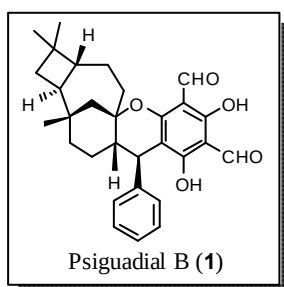
学 位 論 文 内 容 の 要 約

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 (サイグアイジアル B の全合成)

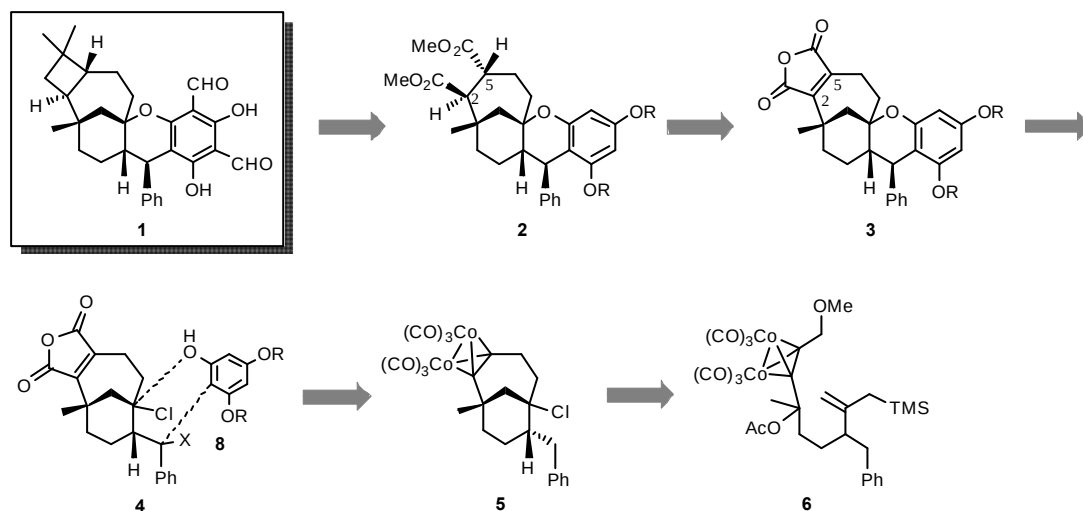


Psiguadial B (1) は、フトモ科の常緑灌木から単離・構造決定されたメロテルペノイドであり、ヒト肝癌細胞に対する抗腫瘍活性 ($IC_{50}=46$ nM in HepG2 cells) および増殖抑制作用 ($IC_{50}=25$ μ M in HepG2/ADM cells) を示す。1 は、セスキテルペンに相当するトリシクロ[6.3.1.0^{2,5}]ドデカン骨格および2つの芳香環を合わせ持つハイブリッド型天然物であり、有機合成化学的にも興味深い化合物である。本学位論文は、独自に開発した炭素環構築法を基盤とする1の全合成について述べたものである。本研究の背景を紹介した序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

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スシクロ[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。

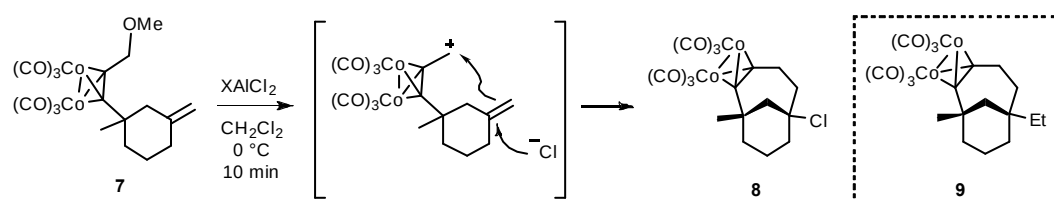
1. アルキンジコバルト錯体の二重環化反応によるビスシクロ[4.3.1]デカン骨格の構築

1の逆合成解析を以下に示す。7員環に対してトランスに縮環したシクロブタン環は、1に対応する立体配置を有するジエステル2より導くものとし、2は3の無水マレイン酸部位の立体選択的還元によって変換できると考えた。化合物3のベンゾピラン環は、2つの脱離基を有するビスシクロ化合物4と置換フェノールを連結して構築することとし、4の無水マレイン酸部位は、環状アセチレンジコバルト錯体5の脱錯体化反応によって導入するものとした。本研究の鍵反応として、アリルシラン部位と二つ



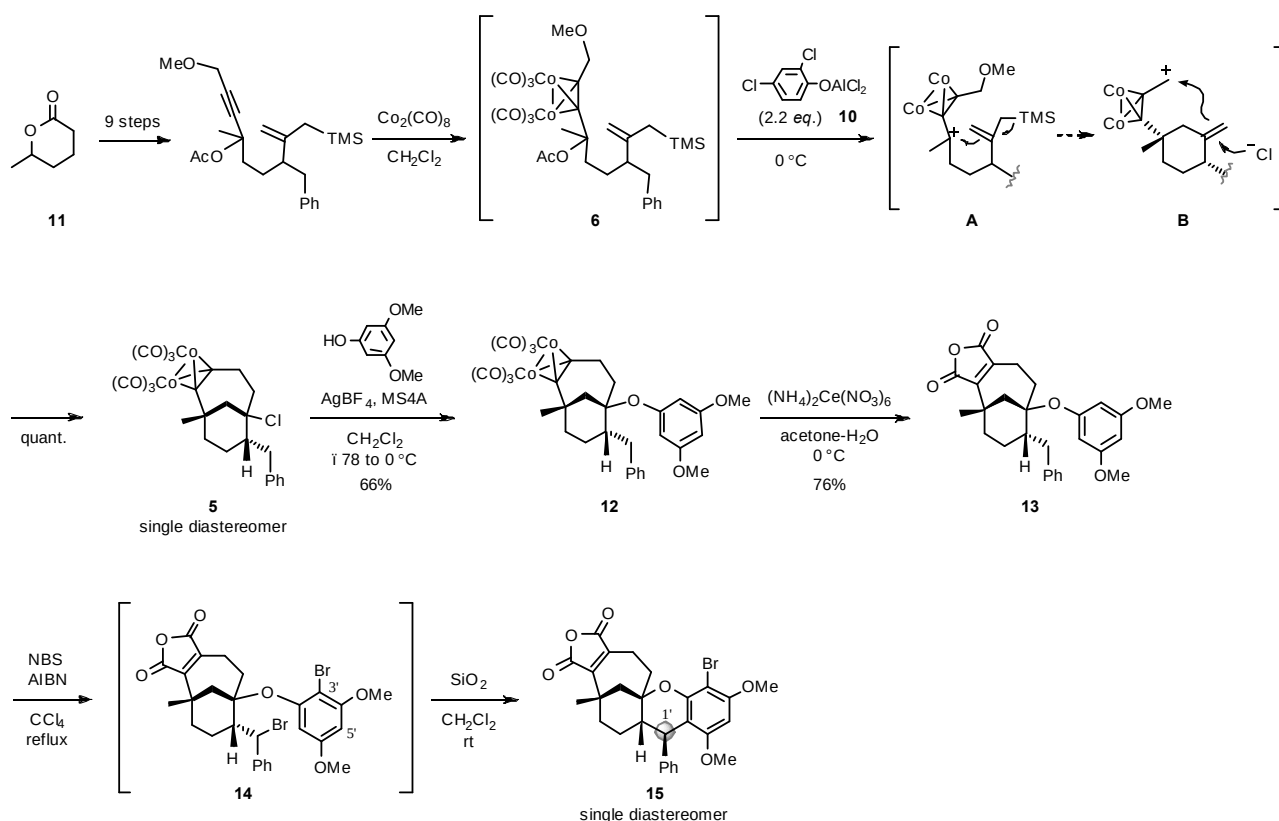
の脱離基を有するアルキンジコバルト錯体 **6** を設計し、このものの二重環化反応によって一挙にビシクロ[4.3.1]デカン骨格 **5** を構築する新手法を立案した。

鎖状コバルト錯体 **6** の二重環化反応を実施する前に、モデル基質 **7** を用いた 7 員環形成実験を行った。まず、**7** に対しルイス酸として二塩化エチルアルミニウムを作用させたところ、7 員環形成に伴い橋頭位にエチル基が導入された **9** が主に生成した(entry 1)。そこで、アルミニウム試薬の置換基を *tert*-ブチル基に変更すると、橋頭位に塩素の導入された目的物 **8** を低収率ながら得ることが出来た (entry 2)。次に、ルイス酸性の向上を目的とし、アルコキシ基をフェノキシ基とすると収率の向上が見られ (entry 3)、最終的に、二塩化(2,4-ジクロロフェノキシ)アルミニウム(**10**) を用いた場合に、環化体 **8** が良好な収率で得られることを見出した。



entry	XAlCl ₂	results
1	EtAlCl ₂	9 (40%)
2	<i>t</i> BuOAlCl ₂	8 (11%)
3	PhOAlCl ₂	8 (42%)
4	2,4-diCl-PhOAlCl ₂ (10)	8 (60%)

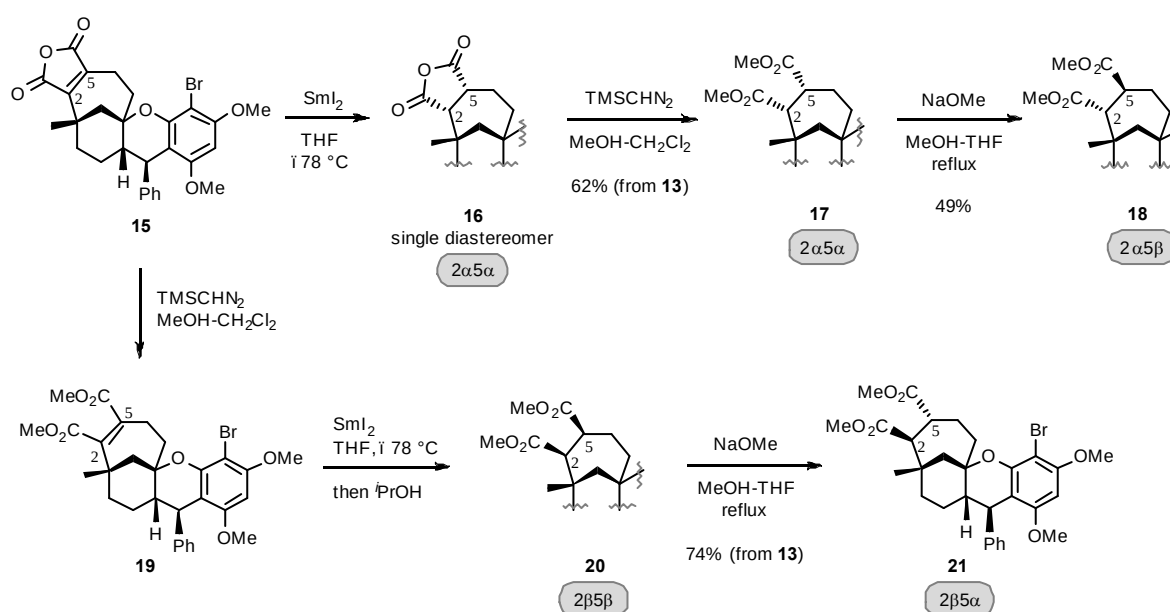
上記モデル検討の結果を踏まえ、二重環化反応を鍵とする全合成に着手した。市販のラクトン **11** から 10 工程でコバルト錯体 **6** を合成し、このものにモデル検討で見出されたアルミニウム試薬 **10** を作



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スクロ体 **5** が定量的かつ立体選択的に得られた。銀塩存在下で橋頭位を芳香族エーテル **12** 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 **13** に変換し、ラジカル条件でベンジル位を臭素化した。反応系中に生成したジブロマイド **14** に対し、one-pot で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 **15** 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 **15** 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*b*,5*Ů* の立体配置を有するジエステル **21** の合成を試みた。まず、**15** に SmI_2 を作用させて共役還元反応を行い、2*Ů*,5*Ů* 配置の酸無水物 **16** を立体選択的に得た。このものを対応する 2*Ů*,5*Ů* ジエステル **17** 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*Ů*,5*b* 配置を有するジエステル **18** が生成した。一方、**7** を先にジエステル **19** に誘導後、同様の共役還元条件に付したところ、2*b*,5*b* 配置の還元体 **20** 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*b*,5*Ů* 配置を有するジエステル **21** の合成に成功した。



最後に、ジエステル **21** から天然物 **1** への変換を行った。化合物 **21** を還元して得た 1,4-ジオール **22** を、環状スルホン酸エステル **23** へと誘導し、 KCN と共に加熱した。シアノ化物イオンによる求核置換反応は立体的に空いた側の炭素上で選択的に進行し、硫酸エステル部の加水分解を経てシアノアルコール **24** が合成できた。化合物 **24** をヨウ化物 **25** に変換後、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 $\checkmark$ 位にメチル基を有する **26** が得られた。次に、ニトリル **26** を DIBAL 還元してアルデヒド **27** とし、 Wolff-Kishner 還元を経て望みのジメチルシクロブタン誘導体 **28** への変換に成功した。化合物 **28** に NBS を作用させてジブロマイド **29** を得、鈴木カップリング条件にて芳香環上に 2 つのビニル基を有する **30** に変換した。ビニル基を酸化

開裂して得たジホルミル体 **31** 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。

