



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Development of Carbocycle-forming Methods via Cyclization of Nitriles [an abstract of entire text]
Author(s)	阿部, 泰樹
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13229号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/69954
Type	doctoral thesis
File Information	Taiki_Abe_summary.pdf



博士論文の要約

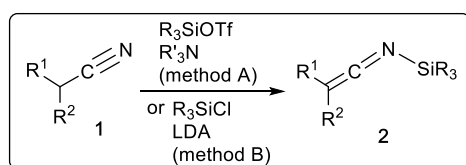
提出者：阿 部 泰 樹

論文題名：Development of Carbocycle-forming Methods via Cyclization of Nitriles

(ニトリル誘導体の環化反応による炭素環構築法の開発)

炭素環は、天然物を含む生物活性化合物や、機能性有機化合物に広く存在する基本構造であり、効率的な炭素環構築法の開発は有機合成化学における最重要課題の一つである。一方、ニトリルはカルボン酸エステルと並んで古くから有機合成反応に利用されてきた。ニトリルに含まれるシアノ基は、カルボニル基よりも立体的にコンパクトであり、かつ多様な変換反応が可能である。本学位論文は、この優れたシアノ基の特性を活用した、炭素環化合物合成法の開発について述べたものである。本研究の背景を述べた序論に続き、第 1 章では、*N*-シリルケテンイミンの電子環状反応による芳香族アミン類の合成法について述べている。第 2 章では、生物活性天然物アンドラスチン C のニトリル誘導体を活用した全合成研究について述べている。以下にその概要を記す。

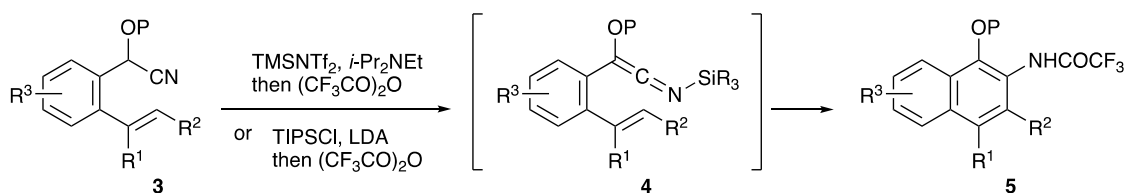
Chapter 1. Synthesis of Aryl Amine Derivatives via Electrocyclization of *N*-Silyl Ketene Imines



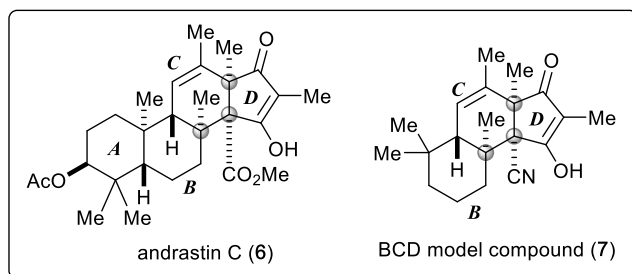
N-シリルケテンイミン **2** は、ニトリル **1** から強塩基性条件で調製される α -シアノカルバニオンのシリル化（左図：method B）で得られ、炭素求核剤として用いられる。これに対し、所属研究室では温和なシリル

化条件（method A）でも **2** が生じることを見出している。本研究では、これらの *N*-シリルケテンイミン発生法を電子環状反応に応用し、新たな芳香族アミン合成法へと展開した。

すなわち、オルト位にオレフィンまたは芳香環を有するベンジルシアニド誘導体 **3** を、TMSNTf₂, *i*-Pr₂NEt あるいは TIPSCl, LDA によるシリル化条件で処理し、生じた環化体を直ちにアシル化することで芳香族アミン誘導体 **5** が得られる。本反応は、系中で生じた *N*-シリルケテンイミン **4** の電子環状反応および芳香化を経て進行するものと考えられる。基質 **3** は、市販の *o*-ハロベンズアルデヒド誘導体からシアノヒドリン化とクロスカップリング反応を経て得られ、本環化反応により様々な置換様式を有する芳香族アミンの合成に成功した。



Chapter 2. Synthetic Study of Andrastin C



アンドラスチン C (6) は、大村らにより糸状菌から単離・構造決定されたメロテルペノイドであり、プロテインファルネシルトランスフェラーゼの阻害活性を示す。6 は多数の四級不斉炭素を含む四環性炭素骨格を有する、興味深い合成標的化合物で

ある。その合成における最重要課題は、C 環上に存在する三連続四級不斉炭素の立体選択的構築、および高度に酸化された D 環の形成である。申請者はアンドラスチン C の全合成を目指し、まず CD 環部の構築法を重点的に検討するべく、BCD 環モデル化合物 7 の合成を計画した。一般に、四級不斉炭素の構築においては、いかにして立体障害を克服するかが問題となる。このため本研究では、立体的にコンパクトなシアノ基の特性を利用した炭素環形成法の開発を目指すこととした。

まず、市販のエステル 8 から 5 工程でアルカンニトリル側鎖を有する不飽和エステル 9 を合成し、このものに所属研究室で開発されたシアノカルバニオンの分子内共役付加反応を適用して、B 環モデル化合物 10 を立体選択的に合成した。エステル部位を三置換オレフィンに変換し、得られた 11 をメタンスルホン酸と処理すると、分子内シアノエン型反応による C 環形成が進行し、シクロヘキセノン誘導体 12 が生成した。不飽和ニトリル 13 に変換後、LDA を作用させてアニオンを調製し、 α -アルキル化により四級不斉炭素を立体選択的に構築した。側鎖を α -クロロ- β -ケトニトリル 15 へと変換した後、 BCl_3 と処理すると四級不斉炭素の形成を伴う分子内シアノエン型反応が進行し、D 環が構築できた。最後に、塩素の還元的除去とエキソオレフィンの異性化反応を経て、BCD 環モデル化合物 7 の合成に成功した。

