



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	New Synthetic Methods for Nitriles Directed toward Natural Product Synthesis [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	土門, 大祐
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第13678号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74182
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Daisuke_Domon_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 土門 大祐

学 位 論 文 題 名

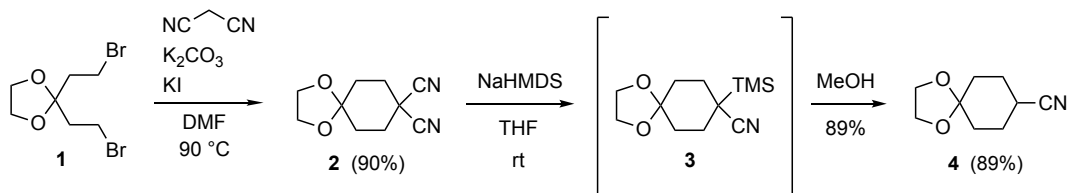
New Synthetic Methods for Nitriles Directed toward Natural Product Synthesis

(天然物合成を志向したニトリル誘導体の新規合成法)

ニトリルは、カルボン酸等価体として古くから有機合成反応に利用され、種々のカルボニル化合物へ容易に変換可能である。また、アルカンニトリルに塩基を作用させて調製される α -シアノアニオンは、直線的で立体的にコンパクトであるため、対応するエノラートに比べて高い求核性をもち、炭素-炭素結合形成に有用である。本学位論文は、シアノ基の特性を利用した、新たなニトリル誘導体の合成法の開発と、天然物合成への応用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、*gem*-ジシアノ化合物の特異な変換反応について述べている。第2章にて、シアノエポキシアルコールの形式的セミピナコール転位反応の開発について述べた後、第3章では、前章の内容を応用した天然物ベルカロールの全合成について述べている。

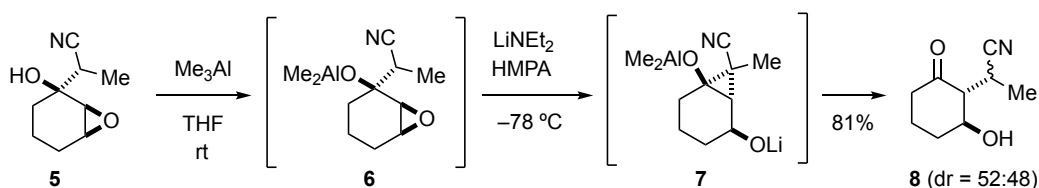
Chapter 1. Non Reductive Decyanation Reactions of Malononitrile Derivatives

マロノニトリルは、弱塩基の存在下で様々な求電子剤と反応し、炭素-炭素結合を形成する。一方、アルキル置換体の脱シアノ化によるモノニトリルへの変換には、従来 SmI_2 や lithium naphthalenide などの強力な還元剤の使用が必要とされていた。本研究では、還元剤を使用しないマロノニトリル誘導体の脱シアノ化反応の開発を行った。すなわち、臭化物 **1** とマロノニトリルのアルキル化反応で得たジシアノシクロヘキサン **2** を、 NaHMDS と反応させた後、系中で生じた α -シリルニトリル **3** を MeOH で処理すると、目的のニトリル **4** が高収率で得られた。本反応は、6員環マロノニトリル **2** のほか、4員環、5員環および鎖状マロノニトリル誘導体にも適用可能であった。



Chapter 2. Formal Semi-pinacol Rearrangement Reaction of Cyano Epoxyalcohol

ルイス酸を用いるエポキシアルコールのセミピナコール転位反応は、 β -ヒドロキシケトンの立体選択的合成法として有用である。本研究では、 α 位にシアノアルキル基を有する β -ヒドロキシケトン **8** の合成を意図し、対応するエポキシアルコール **5** の転位反応を検討した。その結果、酸性条件では電子密度の低いシアノアルキル基の転位は進行しなかったものの、塩基性条件での形式的転位反応の開発に成功した。本反応は、アルミニウムアルコキシド **6** から生じた α -シアノカルバニオンのエポキシドへの求核攻撃と、シアノシクロプロパン中間体 **7** の開環反応を経て進行するものと考えられる。



Chapter 3. Total Synthesis of Verrucarol

次に、上記の形式的転位反応を鍵工程とするベルカロールの全合成研究に着手した。ベルカロールは、糸状菌 *Fusarium* sp. F060190 の培養液から単離された大環状ラクトン誘導体ベルカリン A の加水分解生成物である。まず、それぞれ市販の 2-メチルシクロペンテンと 5-ヘキセンニトリルから出発し、エポキシアルコール **9** の形式的転位反応により、 β -ヒドロキシケトン **10** を得た。クロトンアルデヒドとの付加反応を経てジエン **11** へと導き、閉環メタセシス反応により 6 員環部分を構築した。分子内プロモエーテル化反応で得たラクトール誘導体 **12** を塩基性条件に付すと、5 員環エーテルの環拡大反応が進行して 3 環性基本骨格が構築された。最後に、エポキシドの導入とシアノ基の還元を経て、ベルカロールの合成に成功した。

