



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_review.pdf, 審査の要旨



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（理学） 氏名 土門 大祐

	主査	教授	澤村 正也
	副査	教授	谷野 圭持
審査担当者	副査	教授	中野 環
	副査	教授	大熊 毅
	副査	准教授	鈴木 孝洋

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)

炭素－炭素結合の形成反応は、有機合成化学の中核をなすものであり、有用な手法が開発されてきた。しかし、立体的に混み合った位置での結合形成は困難であり、天然有機化合物の全合成においては、いかにして立体障害を克服するかが問題となることが多い。本学位論文は、ニトリル誘導体の新規合成法の開発と、天然有機化合物の合成研究への展開について述べたものである。本論文は、以下の序章、および第1章～第3章からなっている。

序章では、本研究の背景となるニトリル誘導体の有機合成上の特長について述べている。すなわち、ニトリルは様々な官能基との相互変換が可能な有用な化合物である。また、炭素鎖伸長を伴うニトリル合成法は古くから利用され、コンパクトなシアノ基の特性から立体障害を受けにくいという利点がある。著者は、この特性を示す例としてエポキシニトリルの分子内環化を鍵とする天然物合成を紹介している。

第1章では、マロノニトリル誘導体の脱シアノ化反応の開発について述べている。マロノニトリルは、弱塩基性の温和な条件で様々な求電子剤と反応し、炭素－炭素結合を形成する有用な化合物である。生じたジニトリルをモノニトリルに変換する脱シアノ化反応と組み合わせることで、その有用性はさらに高められるが、従来は強力な還元剤を用いる必要があった。これに対して著者は、塩基として利用されてきた NaHMDS が脱シアノ化反応にも極めて有用であることを見出し、鎖状および様々な大きさの環状ニトリルの合成を達成している。特に、マロノニトリルと不飽和カルボニル化合物の共役付加を経て得られたニトリルは、アセトニトリルから直接合成することが不可能であり、本法の有用性を示す例として特筆される。

第2章では、形式的セミピナコール転位反応によるシアノヒドロキシケトンの立体選択的合成法について述べている。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 -ヒドロキシケトン合成法として広く用いられている。著者は、シアノアルキル基の転位による多官能性ニトリル合成を目指し、エノンとアルカンニトリルのアルドール反応および立体選択的エポキシ化反応を経て反応基質を合成した。電子密度の低いシアノアルキル基は酸性条件下では転位しないという結果を受けて、著者は塩基性条件での形式的転位反応を開発している。すなわち、基質にトリメチルアルミニウムと塩基を作用させると、 α -シアノカルバニオンのエポキシドへの求核攻撃によりシクロプロパン中間体が生じ、続く開環反応により目的物が得られるというものである。本手法は、様々な鎖状および環状シアノヒドロキシケトンの立体選択的合成に適用可能であり、第四級不斉炭素の構築に有効である点は特筆される。

第3章では、こ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を述べている。ベルカロールは、猛毒性きのこカエンタケに含まれるカビ毒ベルカリン J のコア骨格に相当する化合物である。まず著者は、2-メチルシクロペンテノンと5-ヘキセンニトリルからエポキシアルコールを合成し、こ

れに形式的転位反応を適用して β -ヒドロキシケトンを得ている。ニトリル部位でのアルデヒドとのアルドール反応を経てジエンに導き、閉環メタセシス反応により6員環を構築後、分子内プロモエーテル化反応でラクトール誘導体を合成している。塩基性条件での環拡大反応により3環性基本骨格を構築し、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が達成された。

これを要するに著者は、独自の反応設計に基づいてニトリルの新規合成法を開発すると共に、実際の天然物合成に適用することで、その有用性を実証している。特に形式的セミピナコール転位は、立体的に混み合った第四級炭素の構築に有効な結合形成法として、多環性骨格を有する天然物の全合成に新たな方法論を提供するものであり、精密有機合成化学に対して貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士(理学)の学位を授与される資格あるものと認める。