HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	New Cyclization Reactions Utilizing Alkenyl Copper Species and their Applications [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	山賀, 英臣
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第14012号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/78135
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Hideomi_YAMAGA_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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　山賀　英臣

	主査	教授	及川 英秋
	副査	教授	谷野 圭持
審査担当者	副査	教授	鈴木 孝紀
	副査	教授	伊藤 肇
	副査	准教授	鈴木 孝洋

学 位 論 文 題 名

New Cyclization Reactions Utilizing Alkenyl Copper Species and their Applications
（アルケニル銅を用いた新規環化反応の開発とその応用）

天然有機化合物の全合成に利用し得る新たな炭素骨格構築法の開発は、有機合成化学の中核をなす研究課題である。本学位論文は、gem-ジブロモアルケンからのアルケニル銅発生法を基盤としたシクロペンテノール誘導体の合成と、天然有機化合物の全合成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アルケニル金属種の化学について紹介している。すなわち、アルケニルリチウム、Grignard 試薬、アルケニル亜鉛やアルケニル銅の発生法と代表的な反応例を挙げ、それぞれの利点と問題点を概観している。次に著者は、アルケニル銅を用いる分子内付加反応に焦点を当て、5 員環形成法としての有用性を指摘している。

第 1 章では、gem-ジブロモアルケン部位を有するケトンと Gilman 試薬の反応によるシクロペンテノール誘導体合成法の開発について述べている。著者はまず、3,3-ジブロモアクロレインの合成に検討を加え、四臭化炭素と酢酸ビニルから 2 工程でこのものを大量合成する新手法の開発に成功している。次に、ケトンから調製したエノラートとジブロモアクロレインのアルドール反応を行い、付加体の水酸基をシリル化することで、環化前駆体が合成された。著者は、これにメチル Gilman 試薬を作用させて環化反応を行い、目的のシクロペンテノール誘導体を得ている。本手法の特長は、基質のアルケン部位を立体制御しておく必要がないことと、メチル基の導入を伴って環化体が得られることにある。その適用範囲は広く、様々な大きさの環状ケトンや鎖状ケトンから、メチル基の導入を伴ってシクロペンテノール誘導体が良好な収率で得られている。

第 2 章では、第 1 章で開発した環化反応を鍵工程として用い、テイキンザクラから単離されたグアイイル骨格を有するテルペン天然物の全合成を行っている。まず著者は、 (-)-carvone を部分還元して得た 6 員環ケトンを位置選択的な環拡大反応に付して、α 位にメチルチオ基を有する 7 員環ケトンを合成している。この変換は文献既知法に基づくものであるが、市販の MT スルホンを利用する改良法を確立したことは注目に値する。このケトンはエノールシリルエーテルに変換され、ジブロモアクロレインとの立体選択的向山アルドール反応と水酸基のシリル化を経て環化前駆体に導かれている。次いで、メチル Gilman 試薬による環化反応で 5-7 ビシクロ骨格を構築し、シリル基の除去と酸化反応を経てテルペン天然物の全合成が達成された。このように市販の原料からわずか 9 工程で天然物合成に成功したことは、第 1 章で開発した環化反応の有用性を実証する成果といえる。

第 3 章において著者は、第 1 章のシクロペンテノール合成法で残された問題点を解決するべく、共通基質を用いたブロモシクロペンテノール合成法を開発している。すなわち、Gilman 試薬の代わりにメチルリチウムを作用させると、リチウムカルベノイド中間体がケトン部位に付加して環化体が得られる。Gilman 試薬を用いた環化反応では適用不可であった共役エノンからも、本反応によりシクロペンテノール誘導体が合成された。環化体のブロモアルケン部位は、熊田カップリングによる置換

基導入が可能であり、他の Gilman 試薬による環化反応では得られない様々なシクロペンテノール誘導体の合成にも成功している。

これを要するに著者は、独自の反応設計に基づいてシクロペンテノールの新規合成法を開発するに留まらず、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。加えて、第 3 章のブロモシクロペンテノール合成法は、多様な置換基を有する 5 員環化合物の合成法として、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。