



|                     |                                                                                                                                   |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title               | Studies toward the Asymmetric Total Synthesis of Cyclocitrinol [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review] |
| Author(s)           | 佐藤, 和都                                                                                                                            |
| Degree Grantor      | 北海道大学                                                                                                                             |
| Degree Name         | 博士(理学)                                                                                                                            |
| Dissertation Number | 甲第14458号                                                                                                                          |
| Issue Date          | 2021-03-25                                                                                                                        |
| Doc URL             | <a href="https://hdl.handle.net/2115/81603">https://hdl.handle.net/2115/81603</a>                                                 |
| Rights(URL)         | <a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>                           |
| Type                | doctoral thesis                                                                                                                   |
| File Information    | SAT0_Kazuto_abstract.pdf, 論文内容の要旨                                                                                                 |



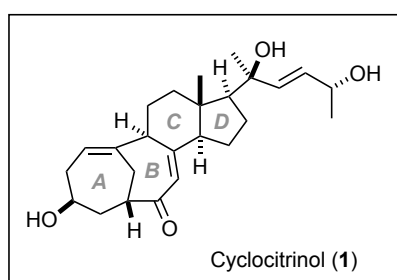
# 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（理学） 氏名 佐藤 和都

## 学 位 論 文 題 名

### Studies toward the Asymmetric Total Synthesis of Cyclocitrinol

(シクロシトリノールの不斉全合成研究)



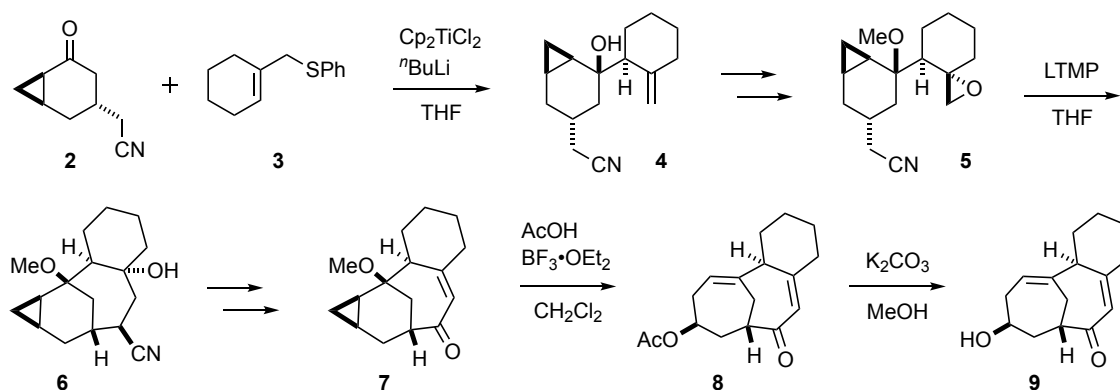
アオカビの一種である *penicillium citrinum* から単離されたシクロシトリノール (**1**) は、神経細胞内で c AMP の生成誘発作用を示すことから神経疾患の治療薬として期待されるステロイドである。その生物活性に加え、**1** の歪んだ橋頭位オレフィンを含む AB 環部 (ビシクロ[4.4.1.]ウンデカン) は通常のステロイドと大きく異なり、合成化学的に興味を持たれる。

本学位論文は、**1** の不斉全合成を指向した、新たな炭素骨格構築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 章においてエポキシニトリルの分子内環化反応を鍵とした ABC 環モデル化合物の立体選択的合成法について述べている。第 2 章では、第 1 章で得られた知見に基づく **1** の不斉全合成研究について述べている。以下にその概要を記す。

#### 1. ABC 環モデル化合物の合成研究

**1** の全合成における最重要課題は、橋頭位オレフィンを含む AB 環部の効率的構築法の開発である。申請者は  $\alpha$ -シアノカルバニオンの分子内環化反応を基軸として、3 環性モデル化合物の合成を行った (Scheme 1)。まず、アリルスルフィド **3** から調製したアリルチタン試薬をケトン **2** に作用させて 3 級ホモアリルアルコール **4** を立体選択的に合成した。数工程の変換を経てエポキシニトリル **5** に導いた後、塩基性条件下で分子内環化反応を行い、4 環性ニトリル **6** を得た。

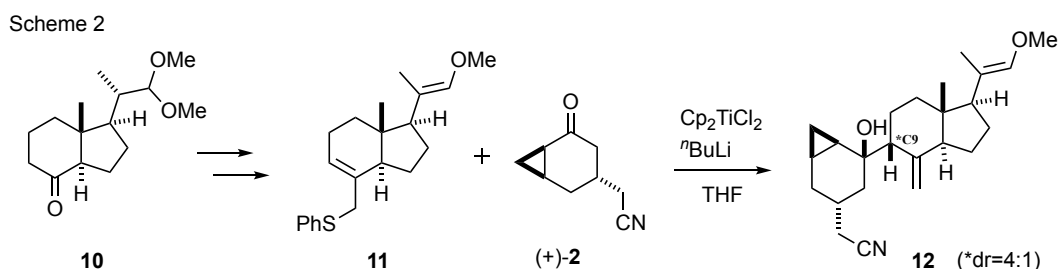
Scheme 1



環化体のニトリル部を酸化的にケト基へと変換した後、 $\beta$ -脱離反応を経てエノン **7** に導いた。続いて、酸性条件下でシクロプロパンの開環反応を行うことで橋頭位アルケンを備えた AB 環部の構築に成功した。最後に **8** のアセチル基を除去してモデル化合物 **9** を得た。

## 2. シクロシトリノールの不斉全合成研究

第 1 章で得られた知見に基づいて、**1** の不斉全合成に着手した (Scheme 2)。市販の Vitamin D<sub>2</sub> から既知法で得られる光学活性ケトン **10** を CD 環セグメントの前駆体として用い、数工程の変換を経てアリルスルフィド **11** に導いた。**11** から調製したチタン試薬を、別途光学活性体として合成したケトン (+)-**2** に作用させて付加体アルコール **12** を得たが、モデル化合物とは異なり、C9 位に相当する連結部の立体化学が天然物と逆の異性体が優先して生じる結果となった。



C9 位の立体化学は、後の変換において反転させることとし、4 環性骨格の構築を行った (Scheme 3)。数工程を経て **12** を環化前駆体 **13** に変換した後、塩基性条件下で環化反応を行い、5 環性ニトリル **14** に導いた。シアノ基をケトンに変換し、脱離反応を経て得られたエノン **15** の側鎖を変換してケトン **16** とした。最後に、無水酢酸存在下で酢酸および三フッ化ホウ素エーテル錯体を作用させた結果、シクロプロパンの開環反応とエノールアセテートの形成が一挙に進行し、**1** の基本骨格を有する化合物 **17** の合成に成功した。この化合物の C9 位は平面の  $sp^2$  炭素となっており、立体選択的なプロトン化および側鎖の導入を行うことで、シクロシトリノール (**1**) への変換が可能と考えられる。

