



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	New Methods for the Construction of Polycyclic Skeleton Directed toward Daphniphyllum Alkaloid Synthesis [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	岸, 惇一郎
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第14900号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/85530
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	KISHI_Junichiro_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 岸 惇一郎

学位論文題名

New Methods for the Construction of Polycyclic Skeleton Directed toward *Daphniphyllum* Alkaloid Synthesis

(ユズリハアルカロイドの全合成を指向した多環性骨格の新規構築法)

ユズリハアルカロイドはユズリハ属の植物から単離される天然物であり、複雑な縮環骨格を有することから、全合成の標的化合物としての研究が盛んに行われている。これまでに 330 種類を超えるユズリハアルカロイドが報告されているが、それらに広く共通する特徴的な構造として [7-5-5] 三環性炭素骨格がある (Figure 1)。この骨格を有する天然物の全合成例がいくつか報告されているが、それらはすべて [7-5-5] 三環性炭素骨格を全合成の終盤に構築する戦略を採用している。このような背景のもと、本学位論文はユズリハアルカロイドの包括的な合成を指向した、[7-5-5] 三環性炭素骨格を初期に構築する合成手法の開発について述べたものである。以下にその概要を示す。

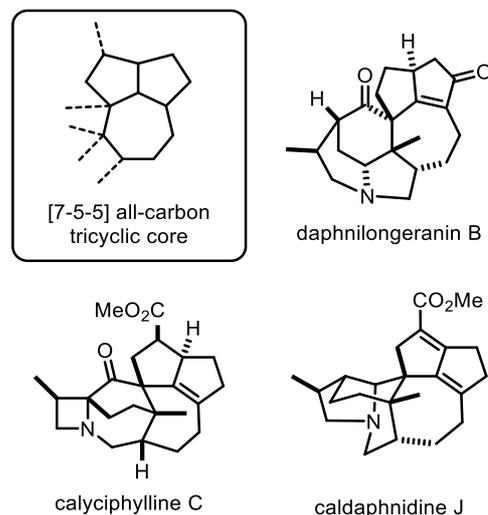
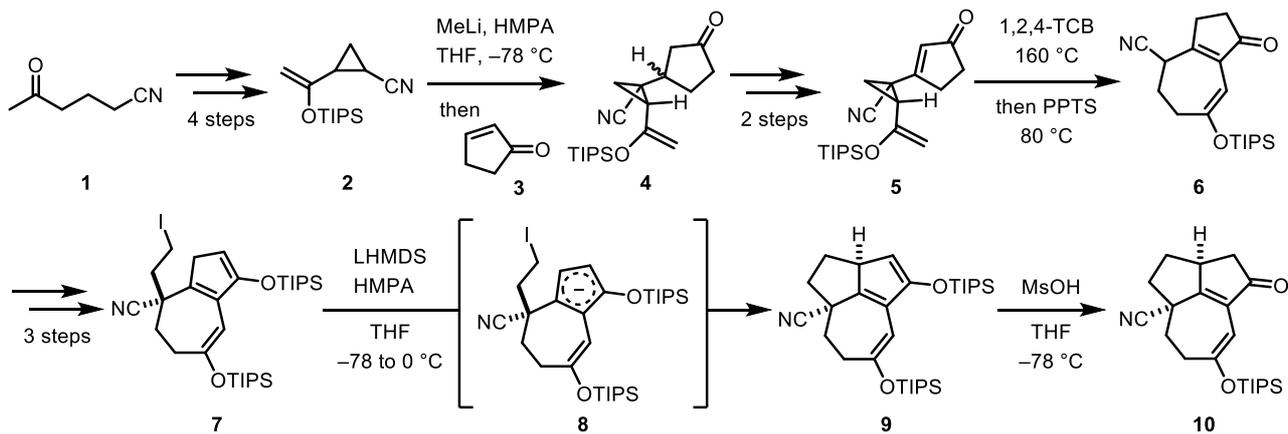


Figure 1. [7-5-5]三環性炭素骨格を有するユズリハアルカロイドの例

1. [7-5-5]三環性炭素骨格の新規構築法の開発

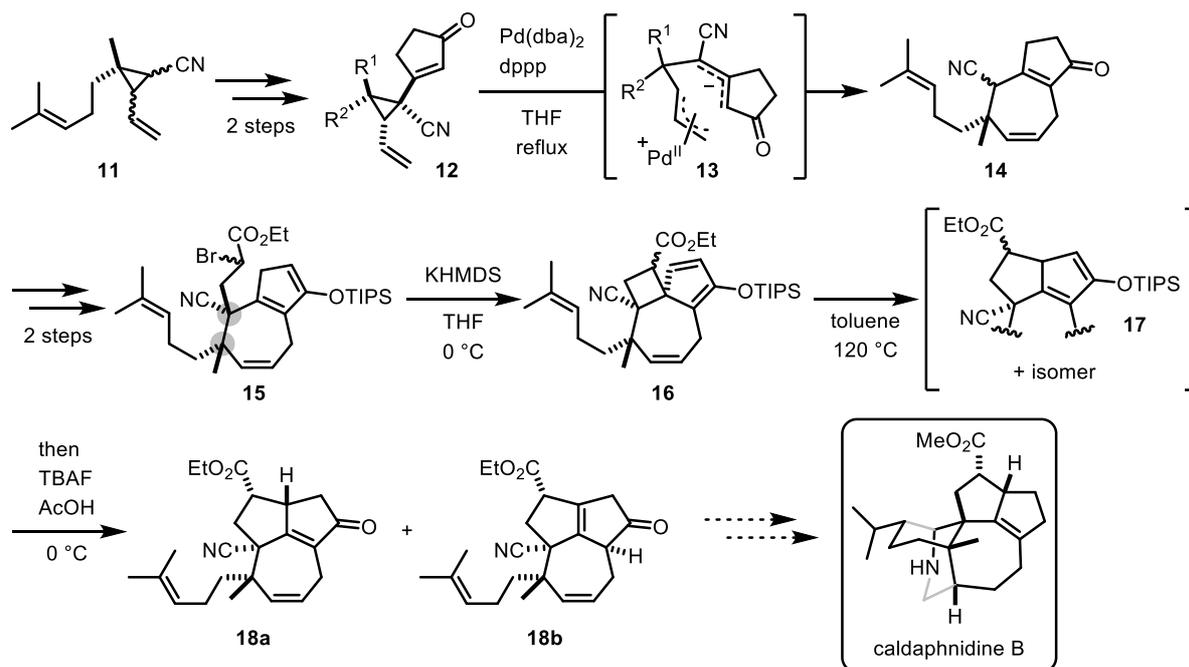
申請者はジビニルシクロプロパン転位とシクロペンタジエニルアニオンの分子内環化反応を鍵反応とした [7-5-5] 三環性炭素骨格の新規構築法を開発した (Scheme 1)。市販のケトニトリル **1** を 4 工程の変換によって 3 員環ニトリル **2** へと誘導し、シクロペンテノン (**3**) との共役付加反応によってケトン **4** を得た。ケトン **4** を 2 工程でエノン **5** に変換した後、これを加熱することでジビニルシクロプロパン転位反応が進行し、望みの [7-5] 二環性化合物 **6** が得られた。さらに、3 工程の変換によって二炭素側鎖の導入とシリルエノールエーテル化を行い、化合物 **7** へと導いた。これに LHMDS を作用させると、反応系中でシクロペンタジエニルアニオン **8** の生成、および分子内アルキル化反応が進行した。得られた生成物を低温条件下、メタンスルホン酸で処理することによって、目的の [7-5-5] 三環性炭素骨格を有する化合物 **10** が得られた。



Scheme 1. [7-5-5]三環性炭素骨格の新規構築法

2. ユズリハアルカロイドの全合成研究

第1章で述べた[7-5-5]三環性炭素骨格の新規構築法を応用し、ユズリハアルカロイドの全合成研究に着手した (Scheme 2)。3員環ニトリル **11** を高度に官能基化されたジビニルシクロプロパン **12** へと誘導し、これを $\text{Pd}(\text{dba})_2$ および **dppp** 共存下で加熱した。これによって π -アリルパラジウム種 **13** を経由した形式的ジビニルシクロプロパン転位が進行し、[7-5]二環性化合物 **14** を得た。ニトリル **14** から、位置および立体選択的な共役付加反応による7員環上の二連続四級炭素の構築とシリルエノールエーテル化を経て、シクロペンタジエン **15** を合成した。これに対して **KHMDS** を作用させるとシクロペンタジエニルアニオンの分子内アルキル化が進行したが、望みの[7-5-5]三環性化合物ではなく、[7-5-4]三環性化合物 **16** が得られた。しかし、これをトルエン溶媒中で加熱すると、形式的[1,5]-シグマトロピー転位が進行し、最後に **TBAF** で処理することによって **caldaphnidine B** の[7-5-5]三環性炭素骨格に相当する化合物 **18a** および **18b** の合成に成功した。これらの化合物は、ホモプレニル基およびシアノ基を足掛かりとして2つの6員環を形成することで、**caldaphnidine B** へと誘導可能な中間体とみなすことができる。



Scheme 2. caldaphnidine B の[7-5-5]三環性炭素骨格の構築