



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_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 岸 惇一郎

	主査	特任教授	及川 英秋
	副査	教授	谷野 圭持
審査担当者	副査	教授	大熊 毅
	副査	教授	鈴木 孝紀
	副査	准教授	鈴木 孝洋

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)

アルカロイドは、多岐にわたる生理作用を示す最も重要な天然有機化合物に分類され、その合成研究が活発に行われてきた。本学位論文は、ユズリハ属植物によって産生される天然有機化合物ユズリハアルカロイドの全合成研究について述べたものである。本論文は、以下の序章、第1章、および第2章からなっている。

序章では、まずユズリハ属の植物から単離されるアルカロイドの生物活性および分子構造の特徴を紹介している。著者は、多くのユズリハアルカロイドに共通して含まれる [7-5-5] 三環性炭素骨格に注目しつつ、従来の合成研究について概観している。さらに、報告された全ての全合成において、この [7-5-5] 三環性骨格が終盤に構築されてきたことを指摘し、これをあえて初期に構築しようとする本研究の目的と意義を述べている。

第1章では、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の開発を述べている。まず、市販の γ -シアノケトンを用いて4工程で3員環ニトリルに誘導し、シクロペンテノンとの共役付加反応によって置換シクロプロパンを得ている。5員環ケトン部をエノンに酸化した後、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を行い、望みの [7-5] 二環性ケトンが合成された。さらに、3工程の変換によってシアノ基の α 位に 2-ヨードエチル基を導入後、分子内アルキル化反応を経て目的の [7-5-5] 三環性炭素骨格の構築に成功している。この鍵工程に関して著者は、ケトンエノラートからの分子内アルキル化反応は全く進行しないのに対し、対応するシクロペンタジエニルアニオンを発生させた場合に環化体が得られるという重要な知見を得ている。

第2章では、第1章で開発した [7-5-5] 三環性炭素骨格の新規構築法に基づく、ユズリハアルカロイドの全合成研究を述べている。まず、市販のゲラニルニトリルからメチル基とホモプレニル基を有する3員環ニトリルを合成し、第1章と同様な方法でジビニルシクロプロパン誘導体を得ている。ところが、この基質の加熱条件での転位反応が全く進行しなかったことから、著者は新たに Pd 触媒を用いる反応条件を開発している。この形式的ジビニルシクロプロパン転位は、 π -パラジウム錯体を經由して進行し、高収率で [7-5] 二環性化合物が得られる。次に、 α -ブromoエステル側鎖の導入と5員環ケトンのシリルエノールエーテル化を経て得られた基質に、塩基を作用させて [7-5-5] 三環性骨格の構築が試みられた。ところが、第1章のモデル化合物合成とは異なり、環化生成物は4員環を含む異性体である [7-5-4] 三環性化合物となることが見出された。著者は、これを加熱すると形式的 [1,5]-シグマト

ロピー転位が進行し、目的の [7-5-5] 三環性骨格への変換が可能であることを見出し、caldaphnidine B の [7-5-5] 三環性炭素骨格に相当する化合物の合成に成功している。

これを要するに著者は、ジビニルシクロプロパン転位による [7-5] 二環性骨格構築と、共役付加反応による二炭素側鎖の位置選択的導入、およびシクロペンタジエニルアニオンの分子内環化反応を組み合わせることで、効率的にユズリハアルカロイドの [7-5-5] 三環性骨格が構築できることを明らかとした。全合成の初期段階でこの三環性骨格を構築する独創的な発想により、多様な構造を有するユズリハアルカロイドの網羅的合成に道を開く成果であり、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。