



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	New Method for Constructing Caged Skeleton Directed toward Terpenoid Synthesis [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	加藤, 港介
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第15395号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/89826
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	KATO_Kosuke_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 加藤 港介

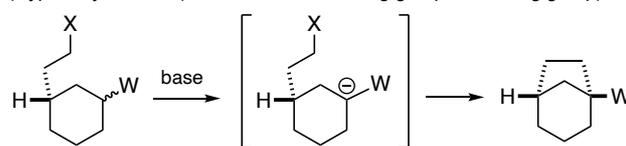
学位論文題名

New Method for Constructing Caged Skeleton Directed toward Terpenoid Synthesis

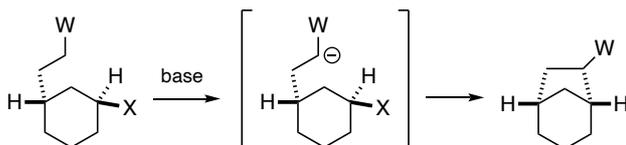
(テルペノイド合成を志向した新規カゴ型骨格構築法)

カルバニオン種の分子内アルキル化反応は、最も古典的かつ基本的な炭素環構築法の1つである。同手法により架橋ビシクロ構造を構築する際には、炭素環上に求核部位、側鎖上に脱離基をそれぞれ有する基質を用いることが一般的である（右図上段）。一方、両者の関係を入れ替え、炭素環上での S_N2 反応を行う場合（下段）は、側鎖と脱離基が環平面に対して *anti* の関係にある

a) type-1 cyclization (*W*: electron withdrawing group, *X*: leaving group)



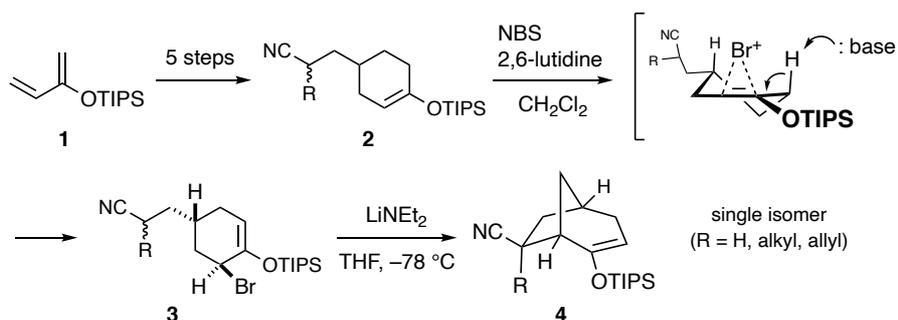
b) type-2 cyclization (*W*: electron withdrawing group, *X*: leaving group)



基質を立体選択的に合成する必要があるため、その実施例はごく限られている。本学位論文は、ニトリル側鎖を有するブロモシクロヘキサン誘導体の分子内アルキル化反応による新規カゴ型骨格構築法の開発と天然物合成への応用について述べたものである。以下にその概要を示す。

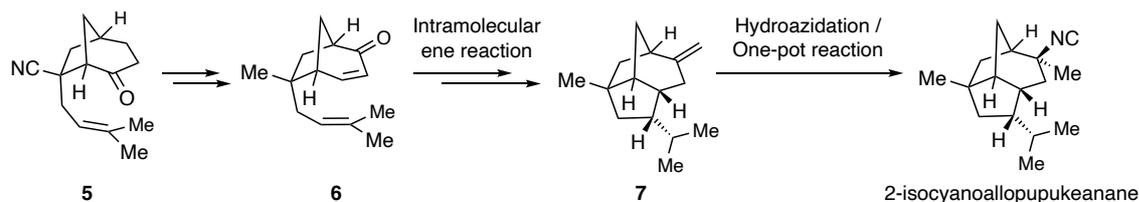
1. ブロモニトリルの分子内アルキル化によるビシクロ[3.2.1]オクタン骨格構築

ニトリル側鎖を有するシリルエノールエーテルの立体選択的ブロモ化反応および、その分子内アルキル化反応による高立体選択的なビシクロ[3.2.1]オクタン骨格構築法を開発した。まず、文献既知のジエン **1** から5工程で合成したニトリル **2** に NBS を作用させて、ブロモニトリル **3** を立体選択的に合成した。本反応においては、二重結合の移動を伴ってアキシアル側から臭素が導入される。続いて、ブロモニトリル **3** に $LiNEt_2$ を作用させて分子内アルキル化反応を行ったところ、シアノ基が *convex* 面に位置する環化体 **4** が単一の立体異性体として得られた。



2. 2-Isocyanoallopupukeanane の全合成

第1章で述べた分子内環化反応を鍵とする天然物 2-isocyanoallopupukeanane の全合成を行った。確立した手法を用いて立体選択的に合成した2環性ケトン **5** をカルボニル基のトランスポジションを経てアルケン側鎖を有するエノン **6** へと導いた。エノン **6** の協奏的な分子内エン反応によりイソプロピル基の立体化学を制御しつつカゴ型骨格を構築した後、アルケン **7** のヒドロアジド化および、新たに開発したイソシアノ基へのワンポット変換法を経て天然物の全合成を達成した。



3. アコニチンアルカロイドの合成研究

次に、より複雑な構造を有する天然物であるアコニチンアルカロイドの合成研究に取り組んだ。アコニチンアルカロイドは、トリカブトの毒成分として知られるアコニチンと共通する6環性のアコニチン骨格を有する天然物であり、その多様な生物活性が注目されている。まず、第1章で述べた分子内アルキル化反応によるCD環部の構築を検討したが、嵩高い置換基を有する基質の環化反応は困難であり、ブロモ基のβ-脱離が優先することが明らかとなった。そこで合成計画を修正し、エポキシニトリルの分子内環化反応によりCD環を構築する新たな戦略を立案した。すなわち、エポキシケトン **8** とニトリル **9** を1,2-付加反応により連結し、所属研究室で独自に開発された形式的転位反応に付してケトニトリル **11** を得た。このものを2工程でビスメチルエーテル **12** に変換して分子内環化反応を行った結果、4環性化合物 **13** を良好な収率で得ることに成功した。立体反転を伴う脱シアノ化反応とB環形成を経て、炭素基本骨格を構築する計画である。

