

審査の結果の要旨

氏 名 板野 航

5 $\alpha$ -capnellanol 類 (1,2、Figure 1) は軟体珊瑚より単離された海洋性セスキテルペンである。三つの五員環が cis-transoid-cis に縮環した炭素骨格は、これまで多くのグループによる合成が報告されているものの、より高度に酸素官能基化された 1,2 に関しては合成難易度の高さ故、現在においてもその全合成は全く報告例がない。筆者の板野航は、そのうち抗腫瘍活性を有する 2 の世界初の触媒的不斉全合成を目指した研究を行った。

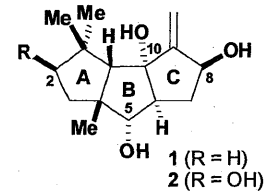
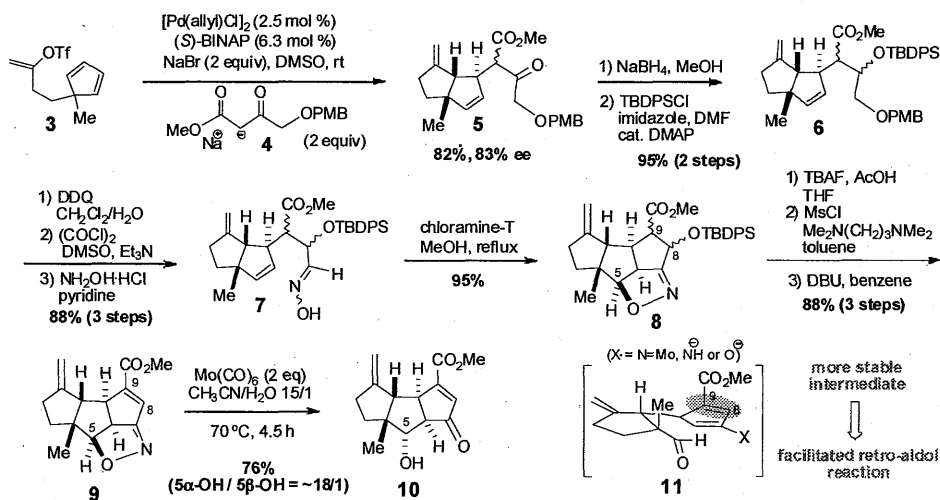


Figure 1. 5 $\alpha$ -capnellanols

【三環性コア骨格の構築】<sup>1</sup>

$\beta$ -ケトエステル 4 を分子内不斉 Heck 反応の求核剤として用い、良好な化学収率・不斉収率にて成績体 5 を得た (Scheme 1)。5 を 5 工程にてオキシム 7 へと導いた後、chloramine-T による酸化的なニトリルオキシド発生条件にふすことで、分子内環化付加反応が進行し、望みの cis-transoid-cis 三環性骨格を有する 8 を良好な化学収率にて合成した。

次に 5 位の  $\beta$ -水酸基の立体反転を検討した。予備的知見として、環化体 8 のうち 1 種のジアステレオマーが、Mo(CO)<sub>6</sub> による N—O 結合開裂の後にレトロアルドール及びアルドール反応による 5 位のエピメリ化を起こし、低収率ながら 5 $\alpha$ -水酸基体を与えることを見出した。このエピメリ化は平衡反応であり、分子軌道計算によって望みの 5 $\alpha$  エピマーの方が熱力学的に安定であると予想された。そこで 8-9 位へ二重結合を導入すればエピメリ化の際のエノラート中間体 11 が安定化されて平衡が促進され、5 $\alpha$ -水酸基体の収率が向上すると期待した。そこで 8 を 3 工程にて 9 へと変換した後に N—O 結合開裂を行うと、予想通り 5 位のエピメリ化は速やかに進行し、ワンポットにて望みとする 5 $\alpha$ -水酸基体 10 を得ることができた。



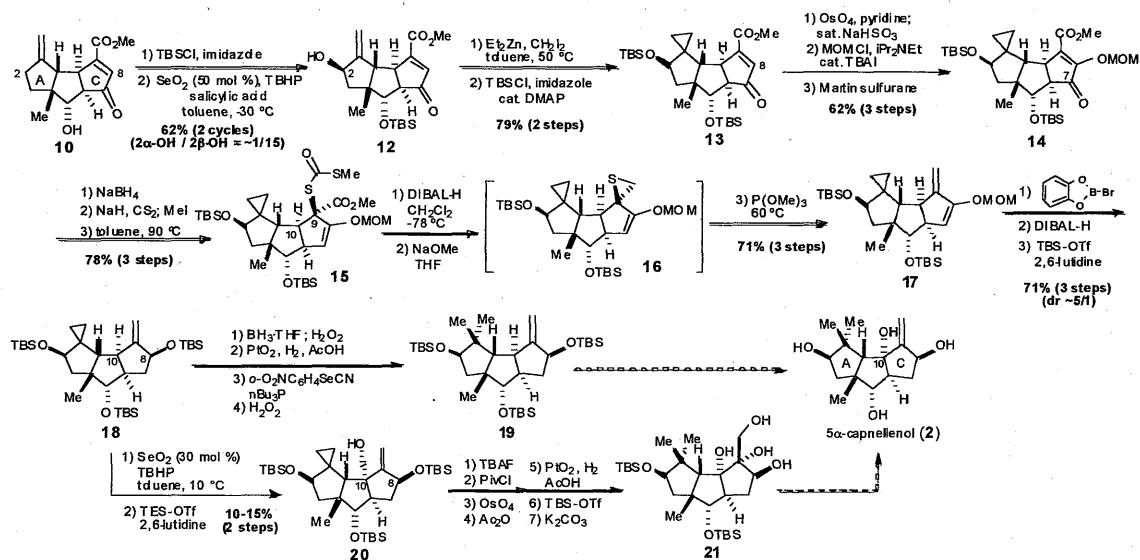
Scheme 1. Tricyclic Core Synthesis

【A 環・C 環の官能基変換】

得られた **10** の 5 位水酸基を保護した後、触媒量の二酸化セレンを用いたアリル位酸化にて A 環上 2 位への選択的な $\beta$ -水酸基導入を行い、続くシクロプロパン化、2 位水酸基の保護によって **13** を得た (Scheme 2)。次いで  $\text{OsO}_4$  によるジヒドロキシル化により 8 位に酸素官能基を導入し、2 級アルコールの選択的保護、三級アルコールの脱離により **14** を得た。更にケトン部位の還元、キサントゲンエステルの形成、アリル位転位によって 7 位の脱酸素化を行い **15** とした。得られた **15** より当初の逆合成中間体への変換を試みたが、9-10 位への二重結合の導入が非常に困難であったため、エクソサイクリックオレフィンの構築 $\rightarrow$ 10 位へのアリル位酸化という代替アプローチでの C 環ビスアリル型アルコールの構築を行うこととした。

**15** は DIBAL-H によってメチルエステル選択的な還元が可能であり、これを塩基で処理することで環状チオカーボネート生成に続く脱炭酸によってチラン **16** とした後、 $\text{P}(\text{OMe})_3$  処理によって還元的にジエン **17** へと変換した。続いて **17** の MOM 基を除去した後、生じたエノンの 1,2 還元を行い、二級アルコールを TBS 基で保護してアリルエーテル **18** とした。

**18** より、エクソサイクリックオレフィンを一級アルコールとして保護し、シクロプロパン環の還元的開裂を行った後にオレフィンの再生を行い、**19** を合成した。また **18** のアリル位酸化により低収率ながら 10 $\alpha$ 水酸基体 **20** を合成し、オレフィンをジオールとして保護した後にシクロプロパン環の還元的開裂を行うことで **21** を合成した。**19, 21** は 5 $\alpha$ -capnellanol(**2**)の全合成につながる可能性の高い中間体である。



Scheme 2. Transformation of A-ring and C-ring

以上は 5 $\alpha$ -capnellanol(**2**)の全合成に向けて、現在のところその達成に最も近い研究結果であると考えられる。また合成研究を通して得られた知見は、類似の天然物合成において重要な貢献を果たすと考え、博士(薬学)に相当する研究結果と判断する。