

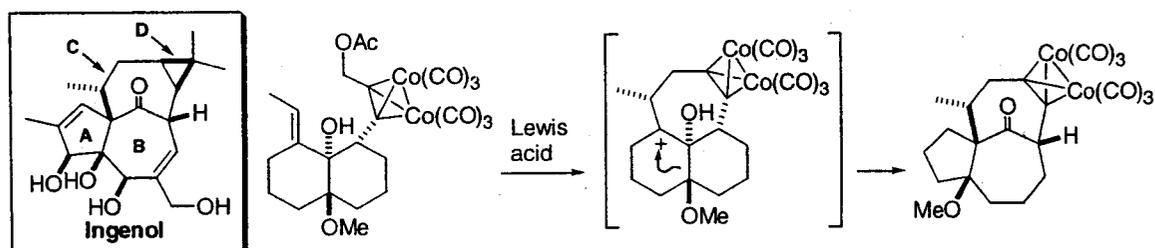
学位論文題名

Asymmetric Total Synthesis of Ingenol

(インゲノールの不斉全合成)

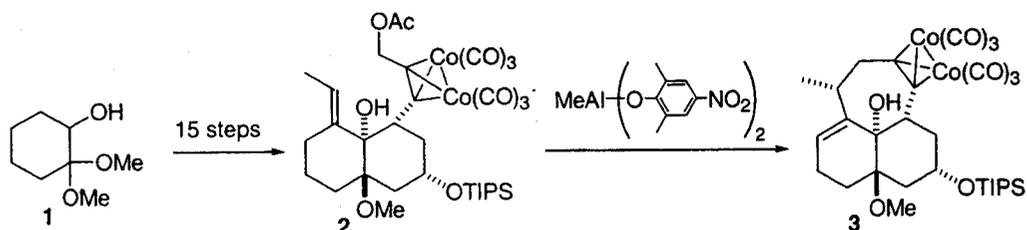
学位論文内容の要旨

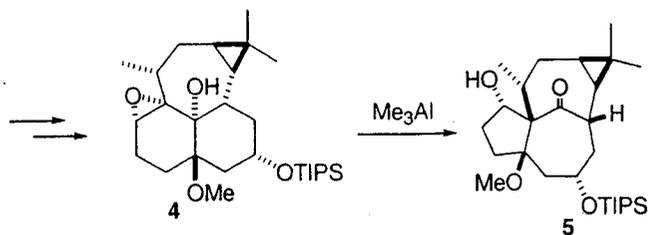
インゲノールはトウダイグサ科の植物から単離されたジテルペンであり、その誘導体が発癌プロモーター作用、抗白血病作用、および抗 HIV 活性などの生理活性を示すことから広く注目されるとともに、四環性炭素骨格に極めてユニークな inside-outside 構造を含むことから多くの有機合成化学者の関心を集めてきた。これに対し東京工業大学の桑嶋らは、下式に示す独自の「連続的環化/転位反応」によるインゲナン骨格の効率的な構築法を開発している。



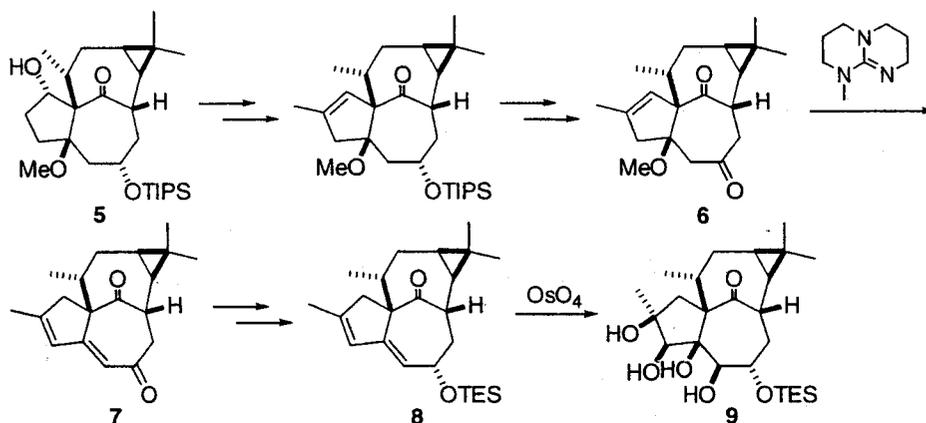
インゲノールの全合成を達成するためには、高度に歪んだインゲナン骨格の構築とともに、数多くの酸素官能基をいかにして AB 環部に高立体選択的に導入するかが最重要課題となる。本研究では、エポキシアルコールの転位反応を利用する新たなインゲナン骨格構築法を開発するとともに、A 環および B 環の双方に酸素官能基を有する鍵中間体を設計し、さらに AB 環部への官能基の立体選択的導入を経由するインゲノールの全合成ルートを立案した。

まず、市販の 2,2-ジメトキシシクロヘキサノール **1** から 15 工程を経て合成したデカリノール誘導体 **2** の分子内環化反応により三環性アリルアルコール **3** を得た。**3** から数工程を経てエポキシアルコール **4** へ変換後、転位反応に付し A 環および B 環に各々酸素官能基を有する鍵中間体 **5** の構築に成功した。

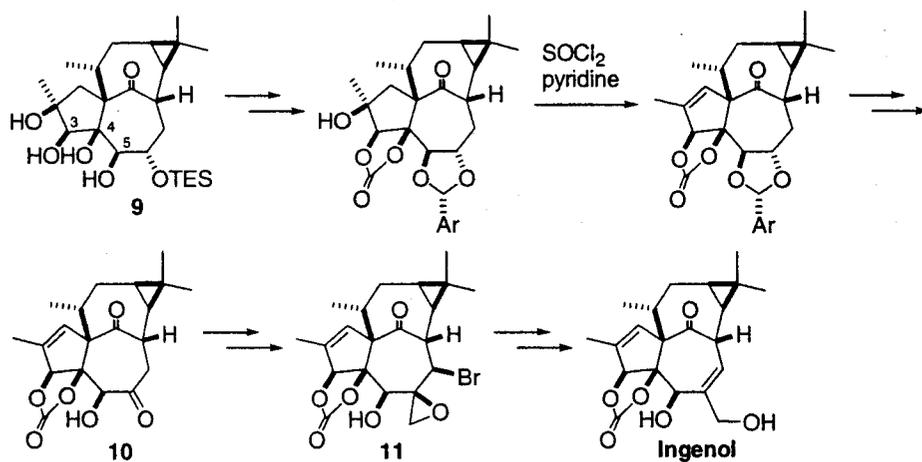




引き続き、A環およびB環部への官能基導入を行った。5からA環上に19位メチル基およびC1-C2二重結合を導入した後、ケトン6へ変換した。このものを塩基で処理したところ、メタノールのβ脱離に続いて二重結合の異性化が起こりエノン7が得られた。次いで、7の6位のケトン部位を立体選択的に還元後、水酸基を保護して得たジエン8に四酸化オスmiumを作用させたところ、2つのオレフィン部位が一挙に酸化され、テトラオール9が立体選択的に得られた。

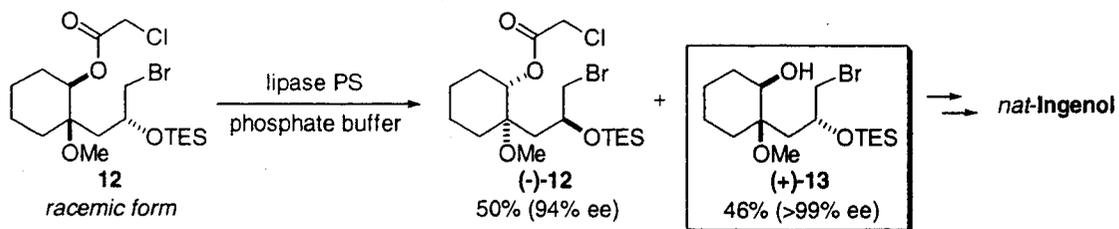


続いて、3, 4 および 5 位の水酸基を選択的に保護した後、3級アルコールの脱水反応を行い A 環部に二重結合を導入した。さらに、アセタール保護基の除去および位置選択的酸化反応により合成したケトール10に臭素を導入後、エポキシド11へと変換した。最後に、プロモエポキシドの還元的開裂反応により三置換アリルアルコール部を構築し、脱保護を行ってインゲノールへ導いた。



一方、リパーゼを用いたラセミ体エステル12の速度論的分割により得られた光学活性中間体(+)-13をラセミ体インゲノールの全合成スキームに従い光学活性インゲノールへ

と導き、不斉全合成を達成した。



学位論文審査の要旨

主査	教授	宮下正昭
副査	教授	辻孝
副査	教授	澤村正也
副査	教授	鈴木孝紀
副査	助教授	谷野圭持

学位論文題名

Asymmetric Total Synthesis of Ingenol

(インゲノールの不斉全合成)

インゲノールはトウダイグサ科の植物から単離されたジテルペンであり、その誘導体が発癌プロモーター作用、抗白血病作用および抗 HIV などの生理活性を示すことから内外から非常に注目されている化合物である。このように特異な生物活性に加え、構造的にも極めてユニークな inside-outside 構造を含む高度に歪んだ四環性の炭素骨格を有していることから多くの有機合成化学者の関心を集めてきた。

申請者は、アセチレンジコバルト錯体の特性を利用した全く新しい 7 員環構築法ならびにエポキシアルコールの転位反応を利用する独創的なインゲナン骨格構築法を立案し、世界で二番目となるインゲノールのラセミ体合成を達成した。また、リパーゼの速度論的光学分割により得られた光学活性中間体を用いて内外で最初となるインゲノールの不斉全合成に成功した。

これらの成果は有機合成化学、天然物化学のみならず薬理学や医薬品化学に大きく貢献するもので、内外から非常に高い評価を得ている。

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。