



Title	Spiro [5.5] undecane骨格を有するセスキテルペン類の合成研究
Author(s)	宮下, 和之
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/36669">https://hdl.handle.net/11094/36669</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

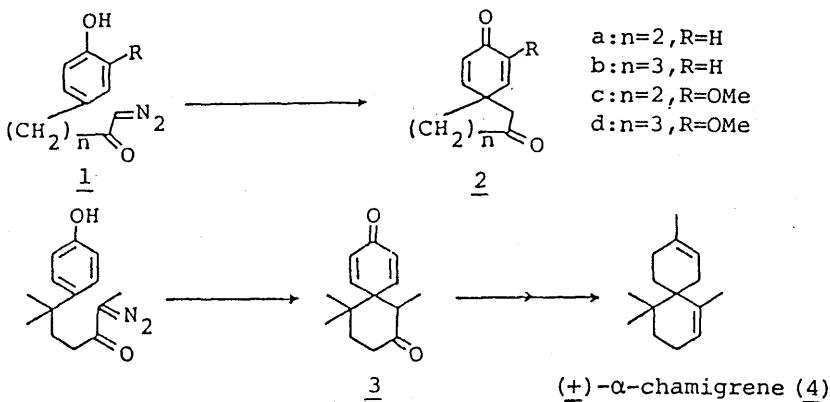
氏名・(本籍)	宮	下	和	之
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	第	8293	号	
学位授与の日付	昭和	63年	6月	16日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当			
学位論文題目	Spiro[5.5]undecane 骨格を有するセスキテルペン類の合成研究			
論文審査委員	(主査) 教 授 岩田 宙造	(副査) 教 授 北川 獄	教 授 枝井雅一郎	教 授 富田 研一

### 論文内容の要旨

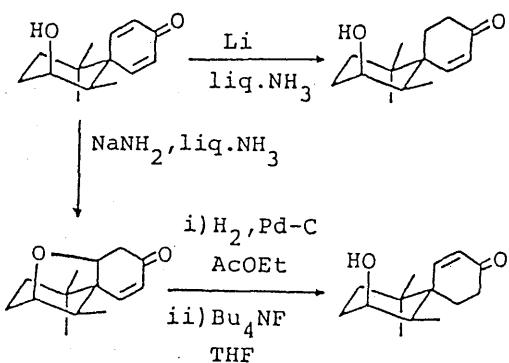
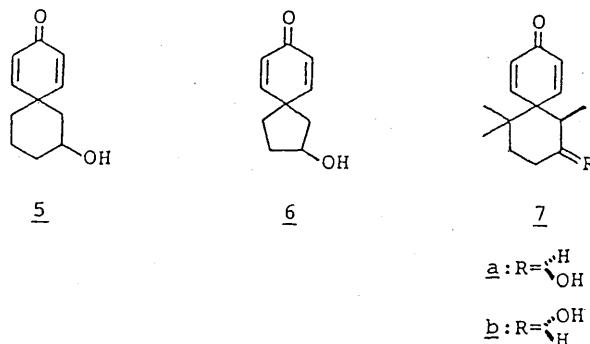
Spiro[5.5]undecane骨格を有するセスキテルペンは陸上起源のものとして3種類のchamigrane類が知られているにすぎなかったが、近年、海洋天然物の研究が盛んに行われるようになって、紅藻類の一種(*Laurencia sp.*)、あるいは軟体動物の一種(*Aplysia sp.*)より数多くのハロゲンを含むchamigrane類(halochamigrane類)が単離された。これらhalochamigrane類は、合成的に重要な位置をしめており、他のセスキテルペン類に変換されて行くものと考えられている。これらのhalochamigrane型セスキテルペン類の生物活性としては、抗菌作用や、細胞の成長、増殖を抑制する作用等が、あるいは抗菌活性を有するフラクションの一成分として単離され、その活性が示唆されているものなど、興味ある報告がなされている。しかし、これらhalochamigrane類の合成研究は少なく、そのほとんどが合成類似の経路によるもので、収率あるいは選択性に問題を残しており、未開拓の分野といえる。

以上のような背景から、著者はこれらchamigrane骨格を有するセスキテルペン類の合成研究に着手した。

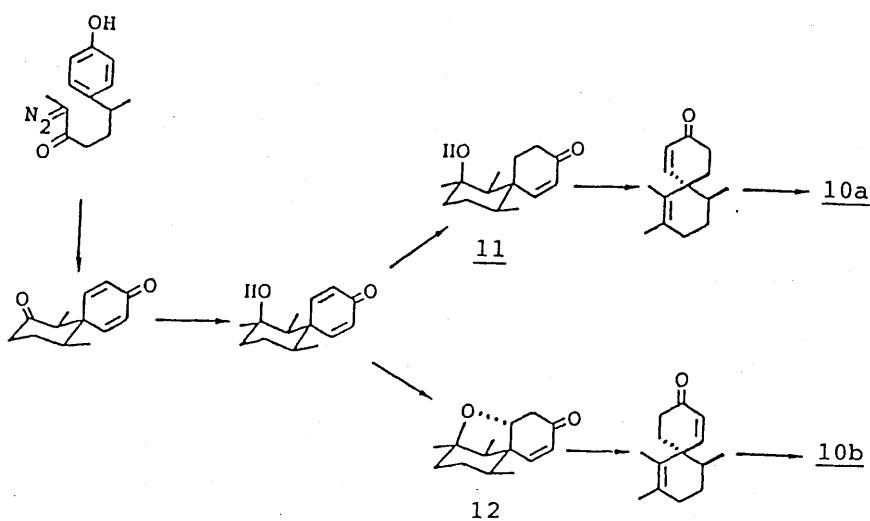
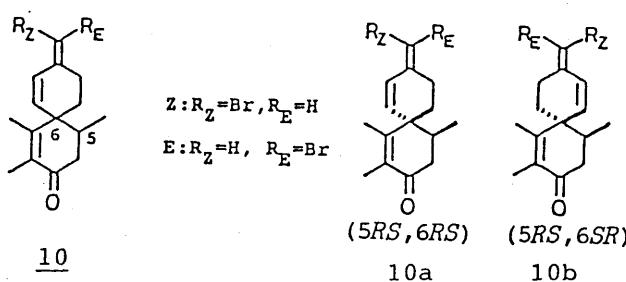
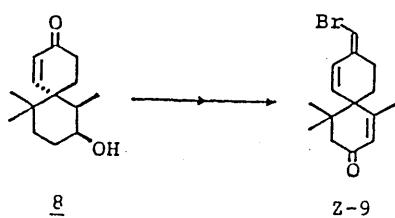
まず基本骨格であるspiro[5.5]undecane骨格の構築方法として、phenolic  $\alpha$ -diazoketone体la-dの金属塩触媒下、分子内スピロ閉環反応の検討を行なった。その結果、銅塩以外に、新たにロジウム塩、パラジウム塩がスピロ閉環反応に際し、有効であることを見出した。またその成果を基に、spirodienone体3より、chamigrane型セスキテルペン類の代表的化合物である、(±)- $\alpha$ -chamigrene(4)の合成に成功した。



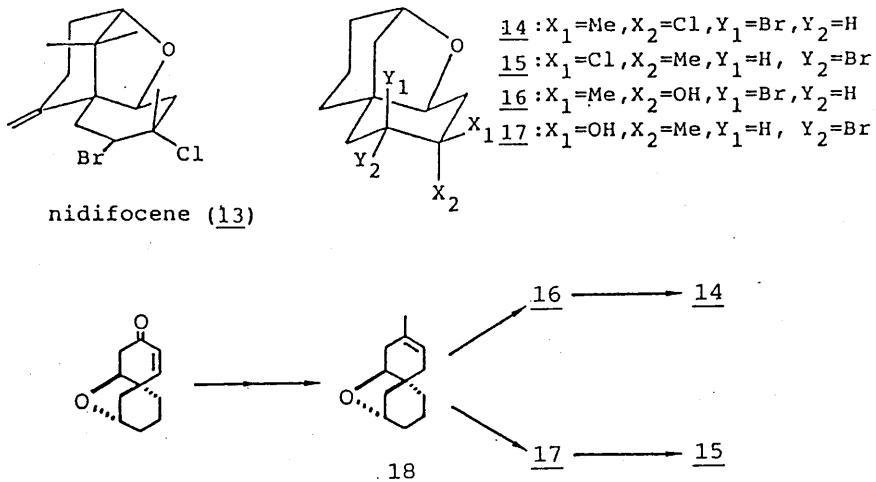
Spirodienone 体を出発原料として、さらにより複雑な halochamigrane 類を立体選択的に合成するため、hydroxyspirodieneone 体 5, 6, 7a 及び 7b のジェノン部分の還元を検討した。その結果、隣接水酸基の影響により、Birch 還元が位置選択的に進行することを見出し、これまで確立されていなかった、隣接水酸基の効果を明確に示すことができた。また同時に、隣接水酸基の分子内 Michael 付加型閉環反応を利用した、ジェノン部分の位置選択的還元にも成功した。



次に Birch 還元により得られるエノン体 8 を鍵中間体として、紅藻類アカゾゾより単離され、bromo-methylidene 基を有する chamigrane 型セスキテルペン Z-9 の最初の合成を行った。さらに軟体動物の一種であるジャノメアメフラシより単離され、立体構造不明であった、メチル基の転位した chamigrane 骨格を有するセスキテルペン 10 の立体構造を、合成により明らかにした。即ち、上述した、隣接水酸基の関与によるジエノンの位置選択的還元を利用して、鍵中間体 11, 12 を立体選択的に合成した。11, 12 より可能な 4 種の異性体 (Z-10a, E-10a, Z-10b, E-10b) をそれぞれ合成し、比較することにより、天然物は、10a に示すように、5R\*, 6R\* の配置を有することが明らかとなった。



最後に halochamigrane 類の中でも、特異な三環性構造と、 vic-trans-bromochlorocyclohexane 構造を合わせ持つ、 nidifocene (13) を標的化合物としてモデル実験を行った。その結果、 nidifocene に含まれる 5 個の不斉炭素全てと同じ相対立体配置を有する bromochloro 体 14、及びハロゲンの立体異性体 15 をそれぞれ bromohydrin 体 16, 17 を鍵中間体として、オレフィン体 18 より、位置及び立体選択的に合成することに成功した。



### 論文の審査結果の要旨

近年海洋天然物の研究が盛んに行なわれ数多くの新らしいタイプの生物活性物質が単離されている。その中で spiro[5.5]undecane 骨格を有するセスキテルペン類には抗腫瘍活性、抗菌活性を有するものがある。

本論文はそれらの基本骨格 spiro[5.5]undecane の新合成法を見出し、 $\alpha$ -chamigrene の合成を行なった。交叉共役ケトンの位置選択的還元法を確立し、それを応用して紅ソウ類アカゾゾおよび軟体動物ジャノメアメフラシより単離された。bromomethylidene 基を有するカミグレン型セスキテルペン類の合成に成功し後者についてはその立体構造を決定した。更に Br, Cl の位置および立体選択的導入法を確立し *nidifocene* の誘導体を合成した。

以上の成果は薬学博士の学位請求論文として価値あるものと認める。