

Title	(±)-Aphidicolin の全合成研究
Author(s)	奥田, 修
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/39543
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

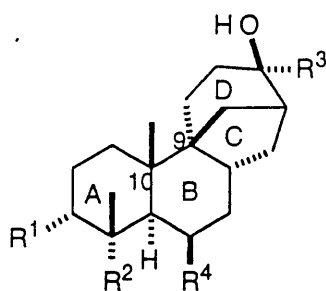
<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

氏 名	おく だ おさむ 奥 田 修
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	第 1 2 0 4 2 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 7 年 6 月 2 9 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 名	(士) - Aphidicolin の 全 合 成 研 究
論 文 審 査 委 員	(主 査) 教 授 岩 田 宙 造 (副 査) 教 授 大 森 秀 信 教 授 今 西 武 教 授 北 泰 行

論 文 内 容 の 要 旨

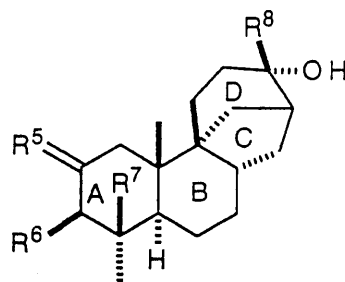
Aphidicolin (**1a**) は, *Cephalosporium aphidicola* Petch から得られる 4 環性ジテルペノイドであり, 1972 年に Hesp らによって, その構造が決定された (図 1)。**1a** は, 8 個の不斉炭素有し, ビシクロ [3.2.1] オクタン部分 (C/D 環) が, トランス-デカリン部分 (A/B 環) と縮合した構造を持っている。このユニークな基本骨格を aphidicolane 骨格と称する。**1a** の他に, 真菌類, 及び植物から aphidicolane 型ジテルペノイド (**1b** - **1h**) が単離されている。

1a は, その強力な DNA ポリメラーゼ- α の特異的阻害作用により, 極めて強い抗ウイルス活性, 抗腫瘍活性を示す。一方, 1973 年, Manchand らは, ジャマイカ産の植物, *Stemodia maritima* L. から stemodin (**2a**) の単離, 構造決定を報告した (図 1)。この他にも, stemodane 類 (**2b** - **2g**) が単離されている。これらのジテルペノイドは, **1** と同じ tetracyclo [10.3.1.0^{1,10}.0^{2,7}] hexadecane 骨格を有する。C5, C8, C10 で **1** と同じ配置を持つが, C9 位での立体配置が逆転している。すにわち, B/C 環の結合様式が **1** ではトランスであるのに対し, **2** ではシスである。



aphidicolanes (1)

- 1a: $R^1 = OH, R^2 = CH_2OH, R^3 = CH_2OH, R^4 = H$
 1b: $R^1 = OH, R^2 = CH_2OH, R^3 = CH_2OAc, R^4 = H$
 1c: $R^1 = H, R^2 = R^3 = CH_2OH, R^4 = H$
 1d: $R^1, R^2 = -CH_2OC(CH_3)(OH)O-, R^3 = CH_2OH, R^4 = H$
 1e: $R^1 = OH, R^2 = R^3 = CH_2OH, R^4 = OH$
 1f: $R^1 = H, R^2 = R^3 = CH_2OH, R^4 = OH$
 1g: $R^1 = H, R^2 = COOH, R^3 = CH_3, R^4 = OCOPh$
 1h: $R^1 = H, R^2 = CH_2OH, R^3 = COOH, R^4 = H$



stemodanes (2)

- 2a: $R^5 = \alpha-OH, R^6 = H, R^7 = R^8 = Me$
 2b: $R^5 = O, R^6 = H, R^7 = R^8 = Me$
 2c: $R^5 = H_2, R^6 = OH, R^7 = R^8 = Me$
 2d: $R^5 = H_2, R^6 = H, R^7 = R^8 = Me$
 2e: $R^5 = H_2, R^6 = H, R^7 = CH_2OAc, R^8 = Me$
 2f: $R^5 = H_2, R^6 = H, R^7 = Me, R^8 = CH_2OAc$
 2g: $R^5 = H_2, R^6 = H, R^7 = Me, R^8 = CH_2OH$

図 1

このように1及び2は、その特異な構造、並びに興味ある生理活性を有することから、多くの有機合成化学者の標的化合物となっている。このような背景のもとに著者は、1aを標的とした全合成研究に着手した。

1aの構造を眺めると、連続する2個の不斉4級炭素(C9位、C10位)をいかに立体選択的に構築するかが、全合成上鍵になることに気づく。C9位は、B環とD環のスピロ中心であり、C10位においては、C4位のメチル基と1,3-ジアキシャルの関係にあるメチル基が存在する。

ところで、これまでに報告された1aの合成研究において、それらのほとんどが、A/B環から出発し、続いてC環、D環を構築するものである。著者は、これらの天然物の構造上の違いが、A環に集中していることに着目し、B/C/D環を先に構築し、A環を全合成の最終段階に構築すれば、これらすべての天然物、及びその類縁体の合成に有利であると考え、これまでに前例のほとんどない環形成順序をとることとした。更に、B/C/D環の構築にあたっては、次の2通りの方法をとることとした。第一に、B/C環→B/C/D環の順に構築する方法、第二に、D環→B/D環→B/C/D環の順に構築する方法である。

上記の基本戦略に基づき検討を行ない、以下の結果を得た。

まず、3環性化合物(3a)の核間水素Ha及びHbがシス配置であることに着目し、インダンエステル誘導(5)の立体選択的接触還元を鍵反応とする3aの合成に成功した(図2)。まず、市販の4-ヒドロキシインダノン(4)を出発原料とし、*sec*-ブチルエステル基を配したインダンエステル誘導体(5)を合成した。5をロジウム-アルミナ触媒により高圧接触還元し、高立体選択的に目的のシス-パーヒドロインダン誘導体(6)を合成し、6から数工程で得られる7の分子内アルキル化によりB/C/D環に相当するaphidicolane型3環性化合物(3a)の立体選択的合成に成功した。

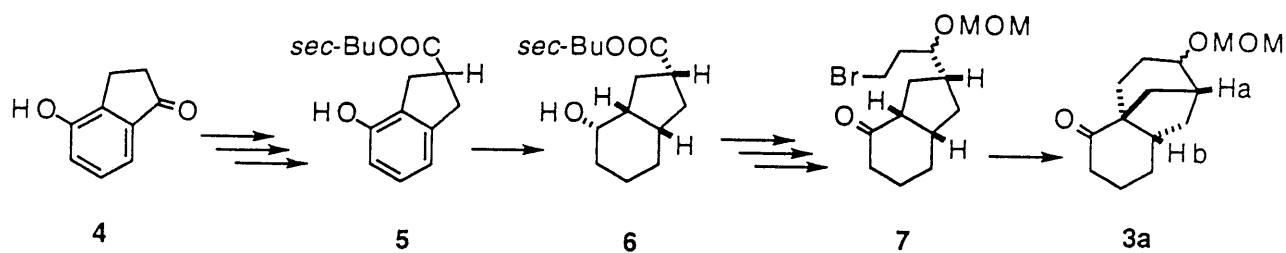


図 2

Aphidicolin (**1a**) 及び stemodin (**2a**) の基本骨格の相違が立体配置のみに限定されていることから、共通の鍵中間体からそれぞれを立体選択的に合成することは、合成化学上有意義である。そこで、3環性化合物 (**3b**) への誘導に必要な官能基を備えたシクロヘキセン誘導体 (**9**) の新規立体選択的スピロ閉環反応を開発した (図3)。市販の1,4-シクロヘキサジオン (**8**) から数工程で4-置換-3-シクロヘキセン-1-オン誘導体 (**9**) を合成した。**9a** をトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (TMSOTf) で処理することにより、スピロ [5.5] ウンデカン (**10** 及び **11**) を収率良く得ることができた。更に、この新規スピロ閉環反応において、溶媒がアセトニトリル (CH₃CN) の場合には、**10** を、またテトラヒドロフラン (THF) に変えた場合には、選択性が逆転し、**11** を立体選択的に合成できることを明らかにした。更に本法を **9a** のベンジル誘導体 (**9b**) に適用し、3環性化合物 (**3b**) の効率的な合成法を確立した。

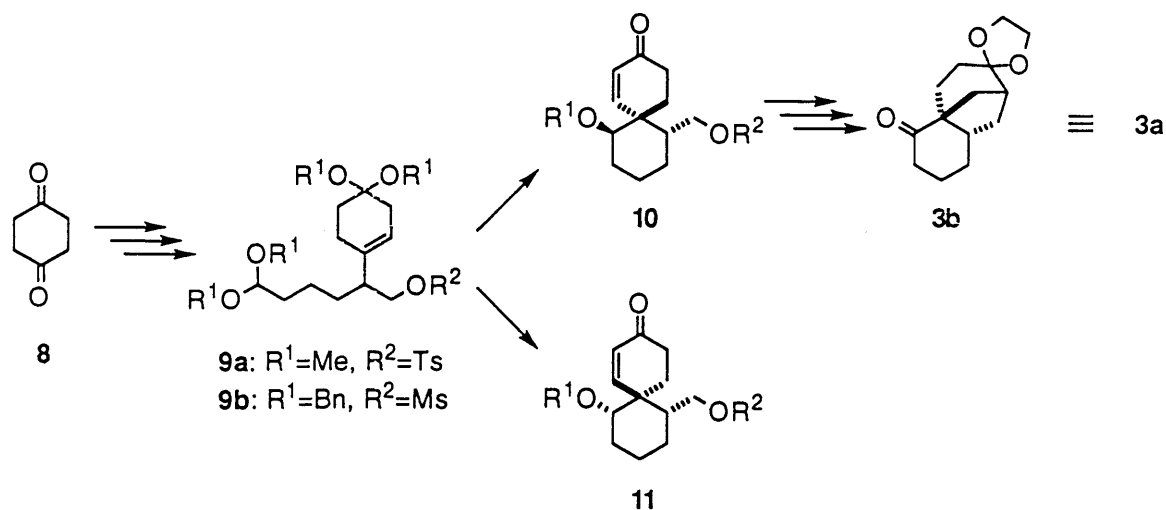


図 3

3環性化合物 (**3a** 及び **3b**) から **1a** の C10 位にメチル基を立体選択的に導入した後、A 環を構築し、ケトアセトニド (**16**) に誘導する **1a** の全合成を計画した (図4)。

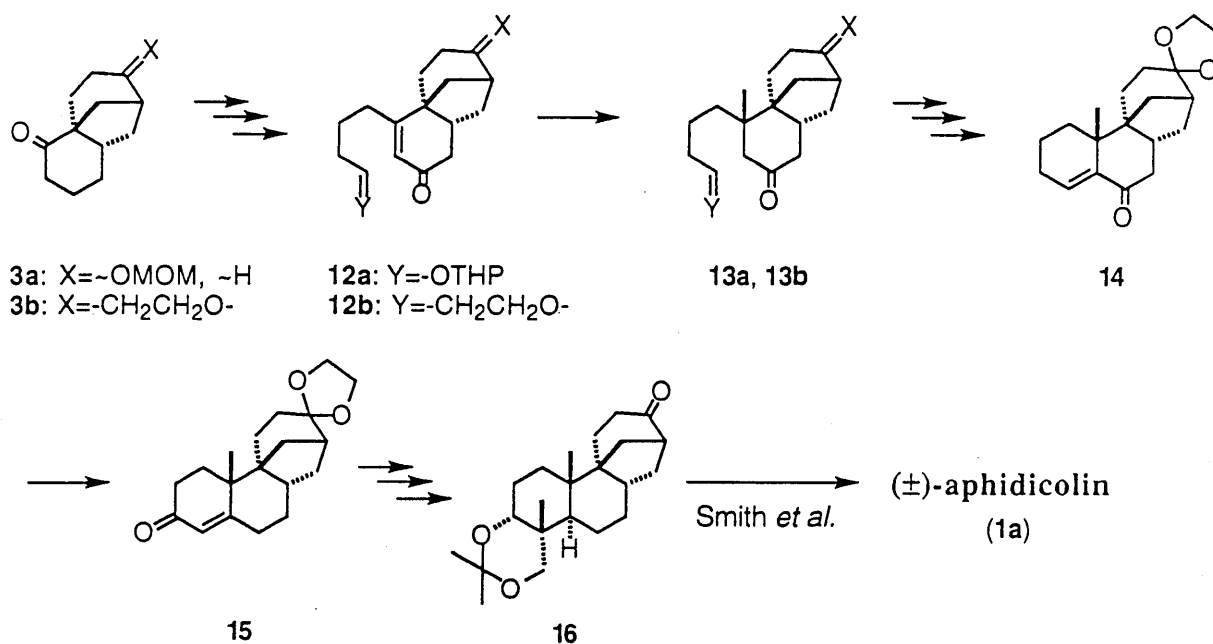


図 4

まず、3環性化合物 (3a) をエノン (12a) に変換し、1, 4-付加を行ない、メチル基が立体選択的に導入された化合物 (13a) を得た。次に、A環をアルドール縮合により閉環し、4環性化合物 (14) を得ることに成功した。また、3環性化合物 (3b) から類似の変換を行い、4環性化合物 (14) を効率的に得ることができた。更に、14 をエノン (15) に変換した。

この 15 に対して A 環の修飾を行い、ケトアセトニド (16) を合成した。ケトアセトニド (16) は、既に Smith らにより aphidicolin (1a) に変換されており、ここに (±)-aphidicolin (1a) の形式全合成を達成した。

論文審査の結果の要旨

Aphidicolin は *Cephalosporium aphidicola* Petch から単離された 4 環性ジテルペノイドで強力な DNA ポリメラーゼの特異的阻害作用を有するため多くの合成化学者の標的化合物となっている。

本論文は、aphidicolin の基本骨格の新規な立体選択的合成法の開発並びにそれを応用して目的の aphidicolin の分解産物の合成を完成し、それと同時に aphidicolin の形式全合成を達成した。

この成果は、薬学博士の学位請求論文として価値あるものと認める。