

| | |
|--------------|---|
| Title | (-)-Solavetivoneの不斉全合成 |
| Author(s) | 藏岡, 悟 |
| Citation | 大阪大学, 1997, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/40354 |
| 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。 |

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

| | |
|------------|--|
| 氏名 | くら蔵 おか岡 さとる悟 |
| 博士の専攻分野の名称 | 博士 (薬学) |
| 学位記番号 | 第 12821 号 |
| 学位授与年月日 | 平成 9 年 2 月 20 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 | (一)-Solavetivone の不斉全合成 |
| 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

スピロ [4.5] デカン骨格を有する化合物は陸上・海洋を問わず自然界に広く存在し、たとえば、抗菌作用を有するスピロヴェチバン型セスキテルペン類を始め、抗マalaria作用を持つ axisonitrile 3や、抗腫瘍作用を持つ oridonin など、構造的に、また薬理的に興味あるものが多く知られている。

スピロヴェチバン型セスキテルペン類に分類される(一)-solavetivone は、病原菌の感染を受けたナス科植物より単離されたスピロ [4.5] デカン骨格を有する抗菌性物質である。本化合物は、健全な植物組織中には存在せず、病原菌に対する抵抗反応と相前後して新しく生成する物質であることより、植物防御物質という意味でファイトアレキシンと呼ばれ、興味深い化合物として注目されてる。(一)-Solavetivone の構造は、1974年に決定されており、スピロ [4.5] デカン骨格上に 3 つの不斉炭素を有し、スピロ [4.5] デカン骨格の C1-C5炭素-炭素結合と 10位のメチル基の相対配置よりトランス型スピロヴェチバンに分類される。(一)-Solavetivone のようなトランス型スピロヴェチバンは、数種のバクテリアに対して抗菌作用を有することが多いが、一方シス型スピロヴェチバンである hinesol や agrospirol は、香料成分として知られている。

これらの化合物群の 3 つの不斉炭素を立体選択的に構築する手法の開発は、ファイトアレキシンの構造活性相関と生体内での防御機構を明らかにする上で重要である。(一)-Solavetivone の全合成は、多くの研究室で古くから活発に研究がなされているが、ほとんどがラセミ体の合成例で、最近 2 位に相当する不斉炭素をもつ天然物である dihydrocarvone を出発原料とする不斉合成の報告が一例あるのみである。そこで、著者は、先のすべてのトランス型およびシス型スピロヴェチバンの立体選択的な合成法の開発を目指し、シクロヘキサジエノン誘導体を最重要中間体とするスピロヴェチバン型セスキテルペン類の合成戦略を計画した。

本合成戦略の鍵反応は、2 位、5 位および 10 位の 3 つの不斉炭素の構築法である。2 位および 5 位の不斉炭素の構築は、既知の反応を応用することにより可能と考えた。しかし、本戦略上最も重要な 10 位のメチル基の不斉導入反応、すなわちシクロヘキサジエノンへの 1,4-共役付加反応によるエナンチオ選択的なアルキル基の導入反応はこれまでに例がなく、新規な不斉反応の開発を必要とした。著者は、以上の合成戦略を基に、最終標的化合物としてスピロヴェチ

バン型ファイトアレキシンの中で最も重要な位置を占める(-)-solavetivone を選択し、その不斉全合成研究に着手した。

シクロヘキサジエノン誘導体は、6員環の5つの炭素上に官能基化が可能であること、さらにはプロキラルなシクロヘキサジエノン体を非対称化反応により不斉を導入すれば有機合成化学上極めて有用な不斉合成素子が合成できる等の理由で近年活発に研究がなされている。また、これらシクロヘキサジエノン体から容易に合成できる4位および5位に不斉中心を有するシクロヘキサジエノン誘導体は、様々な生理活性天然物として知られているばかりでなく、天然物の合成中間体としても大変興味深い化合物である。しかし、これまでに、シクロヘキサジエノン誘導体に対する1,4-付加反応によるエナンチオ選択的なアルキル化の報告はない。

著者は、これらシクロヘキサジエノン体の簡便な不斉合成法の確立を目指し、プロキラルなシクロヘキサジエノン体に対するアルキル基のエナンチオ選択的な共役付加反応に着目した。そこで、基質として3,4,4-trimethylcyclohexa-2,5-dienone を選び、Kabbara の報告を参考に、さらに、1価の銅塩にCuOTf、添加剤にTBDMsOTfを用い、不斉導入を目的として新たに不斉配位子として触媒量の置換フェニルオキサゾリンを加え種々検討したところ、光学活性なシクロヘキサジエノン体が1ステップで化学収率88%、不斉収率68%で得られることを見いだした。ここに、著者は、不斉配位子を触媒とする銅塩と有機アルミニウムを用いるシクロヘキサジエノンに対する新規な不斉共役付加反応の開発に成功した。

続いて、(-)-solavetivone 不斉全合成ルートにおける重要中間体となるジエノン体の合成について検討した。不斉シクロプロパンを出発原料とし、数工程を経て位置選択的な三員環の開裂およびそれに続く分子内閉環反応により、スピロ4級不斉炭素を構築し、エキソメチレン体を立体選択的に得た。次に、2位の立体制御について検討した。Pd(0)を用いる辻一万代反応を応用したアリルホルメートの立体選択的還元を検討し、2位への立体選択的イソプロペニル基の導入に成功した。ここで著者は、辻一万代反応を応用した2位へのイソプロペニル基の不斉導入反応において、6位の置換基を利用する新しいタイプの1,3-不斉誘起が可能であることを明らかとした。さらに、それに続く種々の化学変換により光学活性なジエノン体を合成した。

最後に、ジエノン体の10位の不斉メチル化は、先に開発したエナンチオ選択的な銅塩を触媒する不斉共役付加反応を不斉配位子を用いて実施したところ、予想通り(-)-solavetivone を主成績体として得ることに成功した(収率93%)。一方、同様の不斉共役付加反応を光学対称な配位子を用いて行い、シス型のスピロヴェチバンである(-)-10-*epi*-solavetivone を主成績体として得た。このように、我々は、エナンチオ選択的な銅塩を触媒とする共役付加反応を応用することにより、触媒の不斉を替えるだけでトランス型およびシス型のスピロヴェチバンを容易に合成することを可能とした。

論文審査の結果の要旨

(-)-Solavetivone は、スピロヴェチバン型セスキテルペンの1つで、病原菌の感染を受けた、ナス科植物により、単離された抗菌性物質である、3つの不斉炭素を有し、その不斉合成に関しては、天然物からの誘導する方法が、1例のみであった。

申請者は、すでに研究グループの人達により、不斉合成に成功した、bicyclo [4. 1. 0] heptane 誘導体を出発原料とし、途中、5員環エキソメチレンのPd(0)を触媒とする、立体選択的還元を経て、さらに自分たちで開発した、シクロヘキサジエノンへの不斉1,4-付加反応を利用して、(-)-solavetivone の不斉全合成に成功した。

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。