

Title	(±)-Stemodinoneの全合成
Author(s)	村上, 和夫
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/40494">http://hdl.handle.net/11094/40494</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

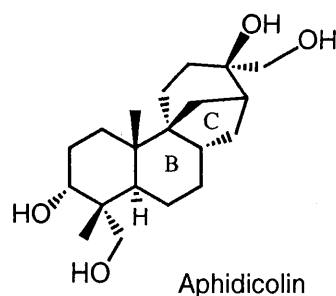
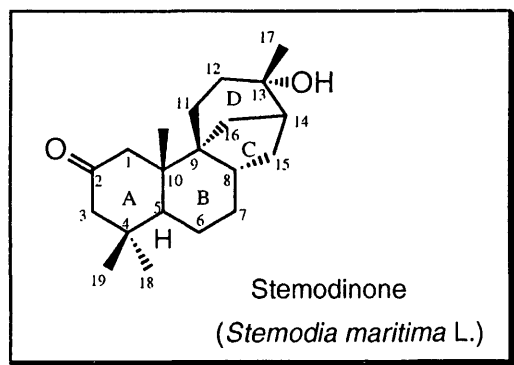
<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

氏名	むら かつ おお 村 上 和 夫
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)
学位記番号	第 1 2 8 2 2 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	(±)-Stemodinone の全合成
論文審査委員	(主査) 教授 岩田 宙造 (副査) 教授 今西 武 教授 小林 資正 教授 北 泰行

### 論 文 内 容 の 要 旨

Stemodinone は、1973年に西インド諸島で性病の治療薬として用いられてきた *Stemodia maritima* L. から単離、構造決定されたユニークな基本構造を有する四環性ジテルペンである。これと同じ平面構造を有する aphidicolin は、様々な生物活性（抗ウイルス活性、抗腫瘍活性等）が知られており、これらジテルペン類の構造活性相関に興味もたれている。これらジテルペン類は、多くの有機合成化学者によって合成研究がなされてきたが、その殆どが A/B 環から出発して C 環、D 環を合成していくものであった。著者は、これらジテルペン類の構造上の違いが A 環に集中していることに着目し、今までの全合成報告と全く違った方法で全合成を目指すことによって、これらジテルペン類の合成、さらには構造活性相関研究にも役立つと考えて最後に A 環を構築する戦略 (B/D → B/C/D → A/B/C/D) を計画した。また、6つの不斉炭素を有する stemodinone の合成において最も重要な課題の一つは、連続する不斉四級炭素 (C9, C10) を如何に効率良く合成するかであり、その立体制御法として環変換法を開発し、stemodinone の全合成を達成した。

まず、当研究室で開発したジアゾ分解を利用するスピロ化反応を用いて B/D 環に相当するスピロジエノンを作成し、飽和ケトン部をアキシャル水酸基に還元後、この水酸基の関与を利用したジエノン部の立体選択的還元を用いて



スピロ中心である C9 位の立体化学の制御に成功した。続いて C 環を構築して stemodinone 型 B/C/D 環骨格を有する三環性化合物を立体選択的に合成した。また同時に共通の中間体から C9 位立体化学が異なる aphidicolin 型三環性化合物の立体選択的合成法も確立した。ここに同一の鍵中間体から stemodinone 型と aphidicolin 型の B/C/D 環をつくり分けることが可能となった。

次に, stemodinone の合成における残る不斉四級炭素 (C10) の立体制御法として, 一度, 天然物と異なる C10 位炭素を有するビスクロ[2.2.2]オクタン誘導体を合成した後, 元の環を開裂させ, 環を入れ換える環変換法を考案した。そこでまずモデル実験を行った。3,4,4-置換シクロヘキセノンと 3-butyn-2-one と Diels-Alder 反応を行いモデル化合物のビスクロ[2.2.2]オクタン誘導体を合成して反応条件の検討を行った。元の環に由来する飽和ケトン部を Baeyer-Villiger 酸化後, 双環性 7 員環ラク톤を触媒量の 0 価パラジウムで処理することにより分子内ラクトン転位が進行し, 縮環性 5 員環ラクトンが定量的に得られることを見いだした。このことにより, 新しい環変換法が開発できたため, 天然物合成に応用した。まず stemodinone 型 B/C/D 環骨格を有する三環性化合物を 3-butyn-2-one と Diels-Alder 反応を行い, stemodinone 型ビスクロ[2.2.2]オクタン誘導体を合成した。このものは, 天然物と異なる C10 位炭素を有することを X 線結晶構造解析により確認した。次に, 新しく開発した環変換法を応用して反応を行った。すなわち, stemodinone 型ビスクロ[2.2.2]オクタン誘導体を Baeyer-Villiger 酸化して 7 員環ラク톤を合成し, 触媒量の 0 価パラジウムで処理したところ分子内ラクトン転位が期待どおりに進行し, 連続不斉四級炭素 (C9, C10) の立体選択的構築に成功した。このように, 新たに開発した環変換法の有用性を証明できた。また, この方法は, 他の天然物合成における立体制御法として応用可能であると考えられる。

次に, A 環の構築と修飾および D 環へのメチル基導入を検討した。まず A 環の構築は, 5 員環ラク톤の加水素分解に続いてカルボン酸のメチルエステル化を行い, 次いで塩基性条件下分子内環化を行った。得られたトリケトン体は, 重クロロホルム中で安定なエノール形をとっており約 1 : 1 の平衡混合物であった。これを塩酸-メタノール溶液の条件下, エノール水酸基のメチル化を行うことにより, 求める立体化学を有するメトキシエノン体を優先して得ることができた。このものの立体化学は,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , NOE 等の測定結果より決定した。次に二つのカルボニル基にメチルリチウムと過塩素酸リチウムを用いて同時にメチル基を導入し, 酸で処理することによりエノン体を合成した後, 最後にメチル基を 1,4-付加して (±)-stemodinone の全合成を達成した。この合成したものは, 天然物 (オレゴン州立大学 J.D. White 教授から御供与頂いた) と各種スペクトルデータ ( $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , IR, Mass) と TLC (AcOEt-*n*-hexane,  $\text{CHCl}_3$ -AcOEt,  $\text{CHCl}_3$ ) が一致した。このように, これまでの全合成例と異なる環形成順序による初めての全合成に成功した。このことはこれらジテルペン骨格の一般的合成法を提供でき得るものと考えている。

## 論文審査の結果の要旨

(±)-Stemodinone は, 西インド諸島で性病の治療薬として用いられていた植物に含まれる, 4 環性ジテルペンである。その類似化合物の (±)-aphidicolin が, 抗腫瘍活性を示すことから, 生物活性の面からも, 多くの合成化学者の標的化合物となっている。

申請者は, 一連の stemodane 系化合物の全合成を目的とし, 全くこれまでとは異なった合成ルートを考え, すでに研究グループの人達により開発された, スピロ骨格の選択的構築法を利用して, 中間に stemodinone の基本骨格となる 3 環性化合物 (B, C, D 環) を合成し, ついで, 新しく開発した環変換による, 立体化学の制御法を利用して, 全く独自のルートで, (±)-stemodinone の立体選択的合成法に成功した。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。