



| | |
|--------------|---|
| Title | Aromadendrane骨格を有する天然物の立体選択的な一般合成法の開発研究 |
| Author(s) | 三神山, 秀勲 |
| Citation | 大阪大学, 1998, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/40535 |
| 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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。 |

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

| | |
|---------------|--|
| 氏 名 | 三 神 山 秀 勲 |
| 博士の専攻分野の名称 | 博 士 (薬 学) |
| 学 位 記 番 号 | 第 13804 号 |
| 学 位 授 与 年 月 日 | 平成10年 3 月 25 日 |
| 学 位 授 与 の 要 件 | 学位規則第4条第1項該当 薬学研究科薬品化学専攻 |
| 学 位 論 文 名 | Aromadendrane 骨格を有する天然物の立体選択的な一般合成法の開発研究 |
| 論 文 審 査 委 員 | (主査) 教 授 岩 田 宙 造 (副査) 教 授 大 森 秀 信 教 授 小 林 資 正 教 授 北 泰 行 |

論 文 内 容 の 要 旨

天然には、ヒドロアズレン環にジメチルシクロプロパン環が融合した三環性のセスキテルペン骨格である3,3,7,11-tetramethyltricyclo[6.3.0.0^{2,4}]undecane (aromadendrane 骨格)を母核とする化合物が数多く存在している。これらは、そのヒドロアズレン環部分の結合様式により二つに分類され、*trans*配置のものは aromadendrane 類、*cis*配置のものは alloaromadendrane 類と総称されている。

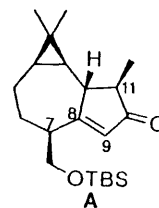
これらの構造は多種多様であり、(1)同一の平面構造を有するもの、(2)両方の鏡像体が存在するもの、(3)置換基としてヘテロ原子官能基を有するもの、(4)糖鎖を有するもの、(5)他の有機残基と結合したものの、がこれまでに知られている。

また、これらの中には、駆虫活性、細胞毒性、抗菌活性、抗ウイルス活性、抗炎症作用、抗発癌プロモーター活性などの特徴ある生理活性を示すものも少なくない。特に macrocarpal 類は、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 逆転写酵素阻害活性をはじめ、歯周病原菌などに対する抗菌活性、アルドース還元酵素阻害活性、グルコシル基転移酵素阻害活性といった、種々の興味深い生理活性を示すことから注目される化合物群である。更に最近でも新規類縁体が天然から見いだされていることから、今後も新たな生理活性物質の発見が期待される。

このような背景のもとに、(allo)aromadendrane 類の合成研究は古くから活発に展開されており、これらは二つに大別できる。すなわち、一つは天然の (+)-aromadendrene や (-)-alloaromadendrene の化学変換による方法 (semisynthesis) であり、もう一つは、いわゆる全合成 (total synthesis) である。後者としては、ヒドロナフタレン環からヒドロアズレン環への骨格転位反応を利用した方法を中心に、様々な報告がなされている。しかし、これらの方法は、いずれも限られた標的化合物の合成しか考慮されておらず、とりわけ aromadendrane 類、alloaromadendrane 類の両セスキテルペン骨格を同時に構築しているものは皆無である。

そこで著者は、すべての (allo)aromadendrane 類の合成を可能とする方法の開発を究極の目標に定め、aromadendrane 型及び alloaromadendrane 型の両セスキテルペン骨格を共通の中間体から立体選択的に構築するという基本戦略のもとに、三環性エノン A を共通中間体として設定した。

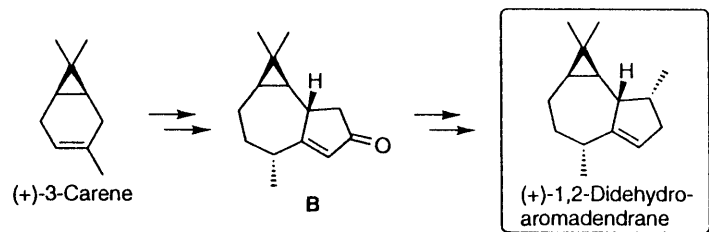
まず、鍵段階である両セスキテルペン骨格の立体選択的な構築については、A の C8-C9 位間の二重結合部分の還元反応の立体化学を制御して行うことを計画した。また、個々の天然物の構造上の違いが集中する A の C7 位、C11 位の、官能基化をはじめとする化学変換については、これらの位置がエノン構造の γ



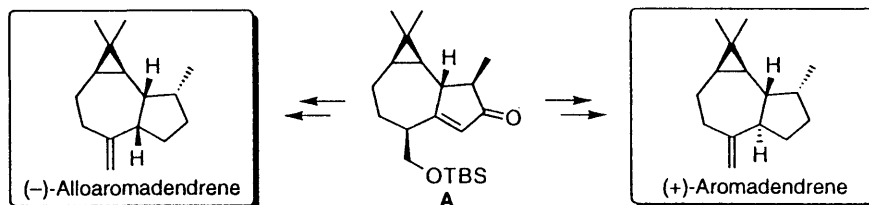
位, α 位に相当することから, A のジェノラートアニオンの反応を利用することを考えた。また, C7位の置換基を *tert*-ブチルジメチルシリルオキシメチル基とすることで, この位置の官能基化 (*exo*-オレフィンなど) が更に容易になることを期待した。

以上の計画に従い, 著者は, aromadendrane 型及び alloaromadendrane 型セスキテルペン骨格を有する天然物を, 共通の中間体から立体選択的に合成できる一般法の開発を目的として本研究に着手し, 以下に示す成果を得た。

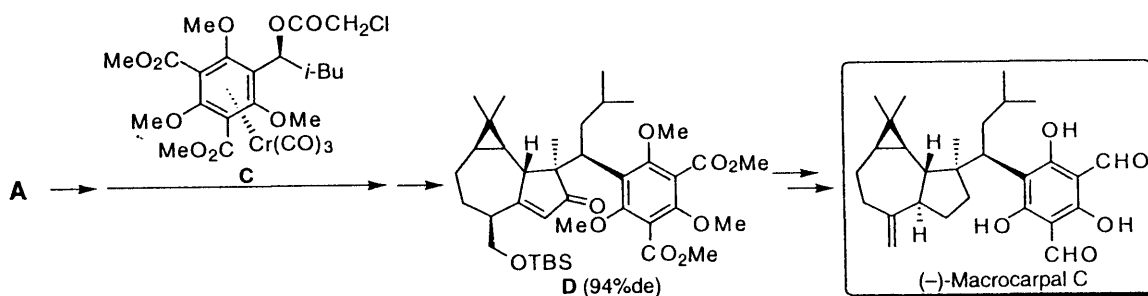
(1)(+)-3-Carene から合成した三環性エノン **B** をモデル化合物として, ヒドロアズレン環部分の縮環様式の制御法, 並びに, メチル基をはじめとする官能基の位置及び立体選択的な導入法を開発した。また **B** から (+)-1,2-didehydroaromadendrane の最初の全合成に成功した。



(2)次に, 共通中間体としてデザインした三環性エノン **A** に対し, モデル化合物 **B** を用いて得た知見を適用することにより, aromadendrane 型及び alloaromadendrane 型の両セスキテルペン骨格の立体選択的な合成法を確立した。更に, これらの代表的な化合物である (+)-aromadendrene 及び (-)-alloaromadendrene の全合成を行い, 以上を (allo)aromadendrane 類の一般合成法として提示した。



(3)三環性エノン **A** を共通中間体として開発した aromadendrane 類の一般合成法を, HIV 逆転写酵素阻害活性など, 種々の興味深い生理活性を示すことで注目される macrocarpal 類の全合成に適用した。芳香環側鎖部分の導入においては, 光学活性なベンジルカチオン等価体 **C** を用いる高立体選択的なカップリング反応を開発し, 天然が成し得なかったベンジル位の立体化学の制御に成功した。更に, ここで得られたカップリング体 **D** から (-)-macrocarpal **C** の最初の全合成に成功し, 加えて, 立体構造が未決定であった macrocarpal **G** が (-)-macrocarpal **C** と同一物質であることを明らかにした。



論文審査の結果の要旨

天然には, ヒドロアズレン環にジメチルシクロプロパン環が融合した三環性のセスキテルペン骨格, 3,3,7,11-tetramethyltricyclo[6,3,0,0^{2,4}]undecane (aromadendrane 骨格) を母核とする化合物が数多く存在している。これらの中には駆虫活性, 細胞毒性, 抗菌活性, 抗ウィルス活性, 抗炎症作用, 抗発癌プロモータ活性等, 興味ある生理活性を示すものが知られている。

そこで申請者はこれらの(allo)aromadendrane 類の合成を共通の中間体から立体選択的に構築することを基本戦略とし、安価に入手できる(+)-3-careneを出発原料として種々合成ルートを検討し(+)-(1*R*,2*R*,4*R*,7*S*,11*R*)-7-*tert*-butyldimethylsiloxymethyl-3,3,11-trimethyltricyclo[6.3.0.0^{2,4}]undec-8-en-10-oneを共通鍵中間体とするaromadendrane 類およびalloaromadendrane 類の立体選択的一般合成法を開発した。さらに光学活性ベンジルカチオン等価体として光学活性クロム鎖体を合成し、これを使って(-)-Macrocarpalの不斉全合成並びにMacrocarpal Gの構造決定を達成した。

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。