



Title	Total Synthesis of (±) -Scopadulin
Author(s)	S. M. Abdur, Rahman
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42281
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名 あぶどうる らーまん
S.M.Abdur, Rahman

博士の専攻分野の名称 博士(薬学)

学位記番号 第16157号

学位授与年月日 平成13年3月23日

学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当

薬学研究科分子薬科学専攻

学位論文名 Total Synthesis of (±)-Scopadulin [(±)-Scopadulin の全合成]

論文審査委員 (主査)

教授 田中 徹明

(副査)

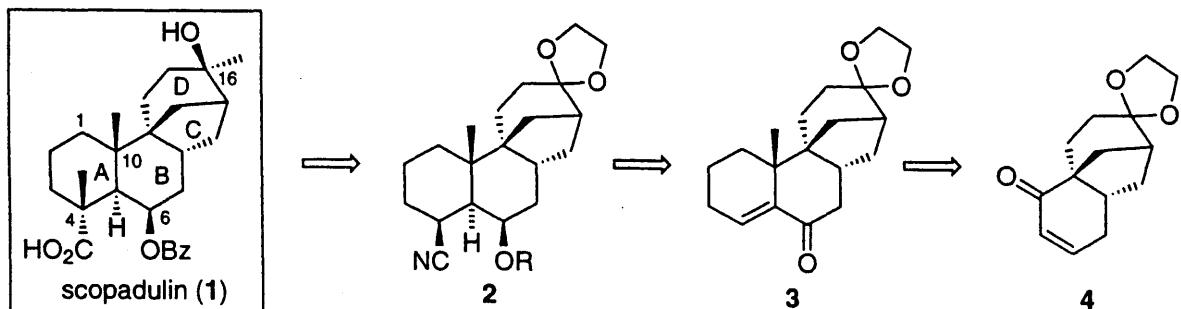
教授 北 泰行 教授 大森 秀信 教授 小林 資正

論文内容の要旨

Scoparia dulcis (fam. Scrophulariaceae) はパラグアイ、インド、台湾において古くから医薬として用いられてきた植物で、高圧・歯痛・胃痛等の治療に効果があるとされている。この植物を起源として、scopadulcic acid A, scopadulcic acid B や scopadulciol といったスコパデュラン型ジテルペンが林らにより単離され、1990年には scopadulin (1) が同グループにより単離された。これは高等植物からアフィディコラン型ジテルペンが単離された最初の例である。その構造は、分光学的手法およびX線結晶構造解析により決定された。

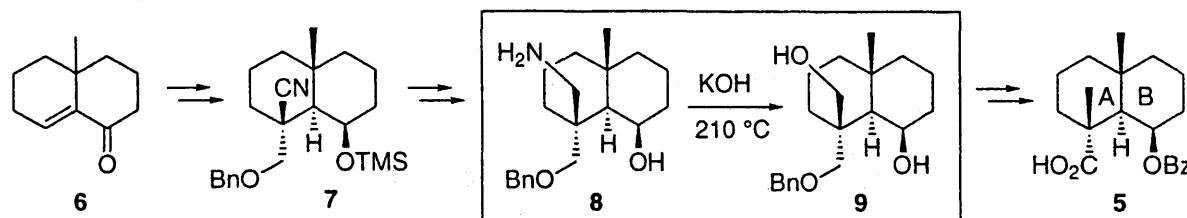
Scopadulin は、三つの四級炭素と八つの不斉中心を有する興味深い四環性のジテルペンであり、抗ウイルス作用や細胞毒性を有することが報告されている。また、他のアフィディコラン型及びステモダン型ジテルペンと同様な bicyclo [3.2.1] octane 環を有し (C/D 環)、これはトランス-デカリン骨格 (A/B 環) に縮環している。さらに、9位と10位には互いに隣接する四級炭素が存在し、scopadulin の合成が容易でないことを予想させる。他のアフィディコラン型及びステモダン型ジテルペンの合成については、これまで多くの報告例があるが、1の全合成は現在まで報告されていない。本研究室において成功した aphidicolin の全合成において得られた知見を応用し、申請者は1の全合成研究を行った。

アフィディコランやステモダンの B/C/D 環の立体選択的構築法は、これまで当研究室にて詳細に検討されている。Scopadulin (1) も他のアフィディコランと類似の B/C/D 環構造を有しているため、その合成においても B/C/D 環アナログ 4 を出発物質として用いることとした。



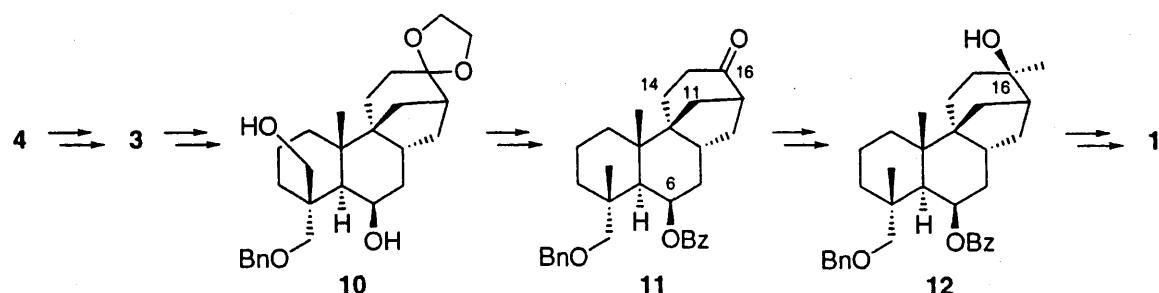
初期の検討により、A/B環部分が立体的に込み合っているために4位四級炭素の構築が極めて困難であることが明らかとなった。また、その他の官能基化も容易でないことが予測される。そこで申請者は、まずA/B環の立体選択的な合成経路を確立するために、必要な立体化学と官能基を有するA/B環モデル化合物5の合成研究を行った。

エノン6の立体選択的シアノ化、LDA/BOMC1による α -アルキル化により、4位に四級炭素を有する7を得た。シアノ基からメチル基への変換において、申請者は一級アミン8を対応するアルコール9に変換する新規反応を見出し、得られた9の一級水酸基を還元することで、4位の β -メチル基を構築することができた。その後の官能基変換より5を合成することに成功し、必要なすべての官能基を有するA/B環の立体選択的な構築法を確立することができた。



申請者が新たに見出した反応は、一級アミンをジエチレングリコール中 KOH と加熱するだけで、対応するアルコールに変換できる極めて簡便な反応である。単純脂肪族アミン、ベンジルアミン、および立体的に込み合った一級アミンのいずれの場合においても、目的のアルコール体を収率良く得ることができた。 α -ナフチルエチルアミンを対応するアルコール体に変換できることも併せて明らかにした。

モデル研究で得られた知見をもとに、1の全合成を検討した。既知のエノン4から導いた3に対し、モデル化合物合成と同様の手法を用いてジオール10を合成した。この際、申請者が見出した新規反応を用いることで、効率よく一級アミンを対応するアルコール10に変換することができた。10の一級水酸基をメチル基に変換した後、二級水酸基をBzOTf-2, 6-lutidineによりベンゾイル化して11を得た。16位ケトンの立体選択的メチル化反応を検討した結果、MeLi を用いるとほとんど選択性は見られなかったが、MeTi (OPrⁱ)₃を用いると極めて選択性良く反応が進行し(>99:1)、エクアトリアル側からメチル基を導入した12のみを得ることに成功した。この選択性は、かさ高いメチル化剤と11、14位水素との立体反発により発現したものと考えられる。最後に脱保護と酸化を行い、(±)-scopadulin (1)の最初の全合成を達成することができた。同様に、12の異性体から16-*epi*-scopadulinを合成することにも併せて成功した。



以上のように、申請者は(±)-scopadulin (1)の合成経路の開発を目的として研究に着手し、その全合成をはじめて達成した。研究の過程で、脂肪族一級アミンをアルコールに変換する極めて有効な手法を見出し、本反応が複雑な天然物合成にも応用できる一般性の高い反応であることも併せて明らかにした。

論文審査の結果の要旨

本論文は、*Scoparia dulcis* (fam. Scrophulariaceae) から得られたアフィディコラン型ジテルペノイドである scopadulin の最初の全合成研究について述べたものである。他のアフィディコラン型ジテルペン類が菌の代謝産物として得られているのに対し、scopadulin は初めて高等植物から単離された化合物であり、さらに抗ウイルス、抗腫瘍活性を有するなど生物学的にも興味深い化合物である。

当研究室で行ってきた BCD 環を先に構築し、最後に A 環を構築するという合成戦略に従い、既知の 3 環性化合物 (BCD 環) に A 環を 10 位の 4 級炭素の立体化学を制御しつつ構築した。4 位の 4 級炭素の構築は、当初の期待通りには進行せず、立体化学が逆の生成物が得られたことから、まず、モデル実験により 4 級炭素の立体選択的構築法を確立した。本手法は、立体的な制約の大きい基質の特徴を逆手に取り、立体障害の最も小さいニトリル基を立体選択的に導入し、これをメチル基に変換することにより達成するという興味深い手法である。この際、従来多段階を要していた 1 級アミノ基の水酸基への変換反応を 1 段階で行うという新規反応を見いだした。本変換反応は、複雑な構造を有する化合物においても利用できる有用な反応であることを、scopadulin の合成に応用することにより証明した。また、最後の難関と考えられていた 16 位のメチル基の導入もチタニウム試薬を用いることにより克服し、scopadulin の最初の全合成を達成した。

以上の成果は、薬学博士の論文として価値あるものと認める。