

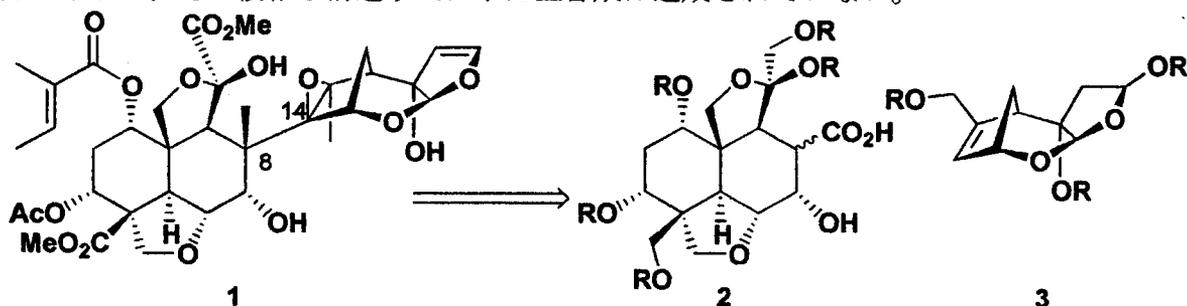
学位論文題名

Synthetic Studies on Azadirachtin

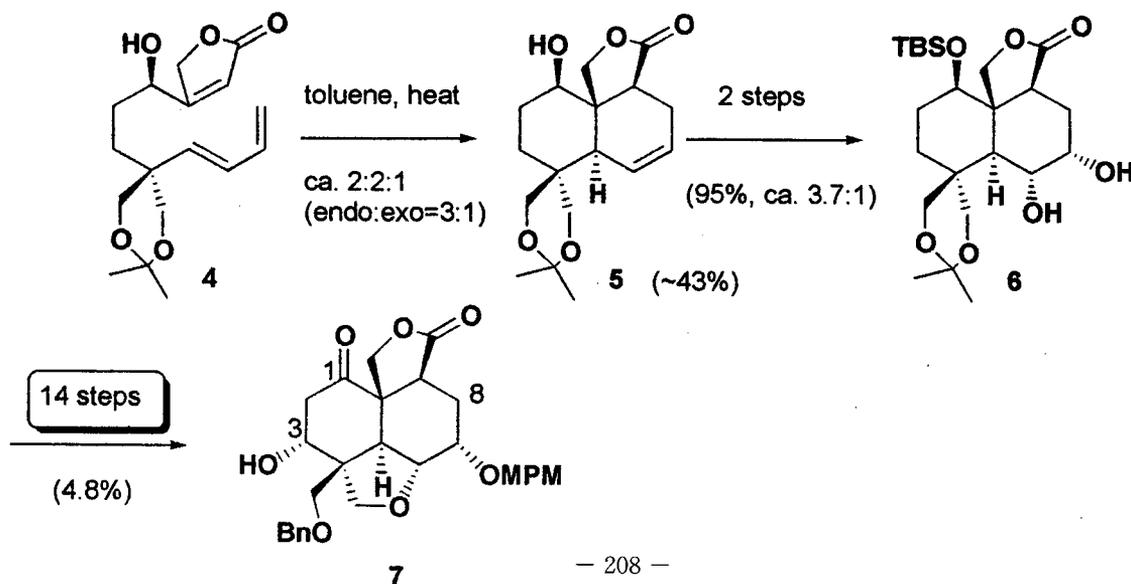
(アザジラクチンの合成研究)

学位論文内容の要旨

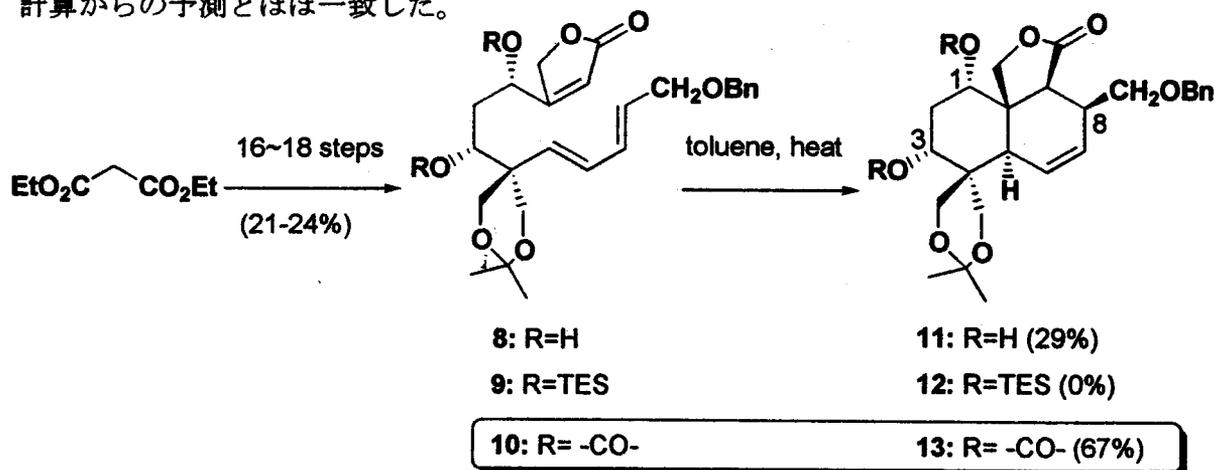
熱帯植物インドセンダンより単離されたアザジラクチン(1)は、強力な昆虫摂食阻害活性を持ちながら人畜無害であるところから、未来の農薬として期待が持たれている化合物であるが、その複雑な構造ゆえに未だ全合成は達成されていない。



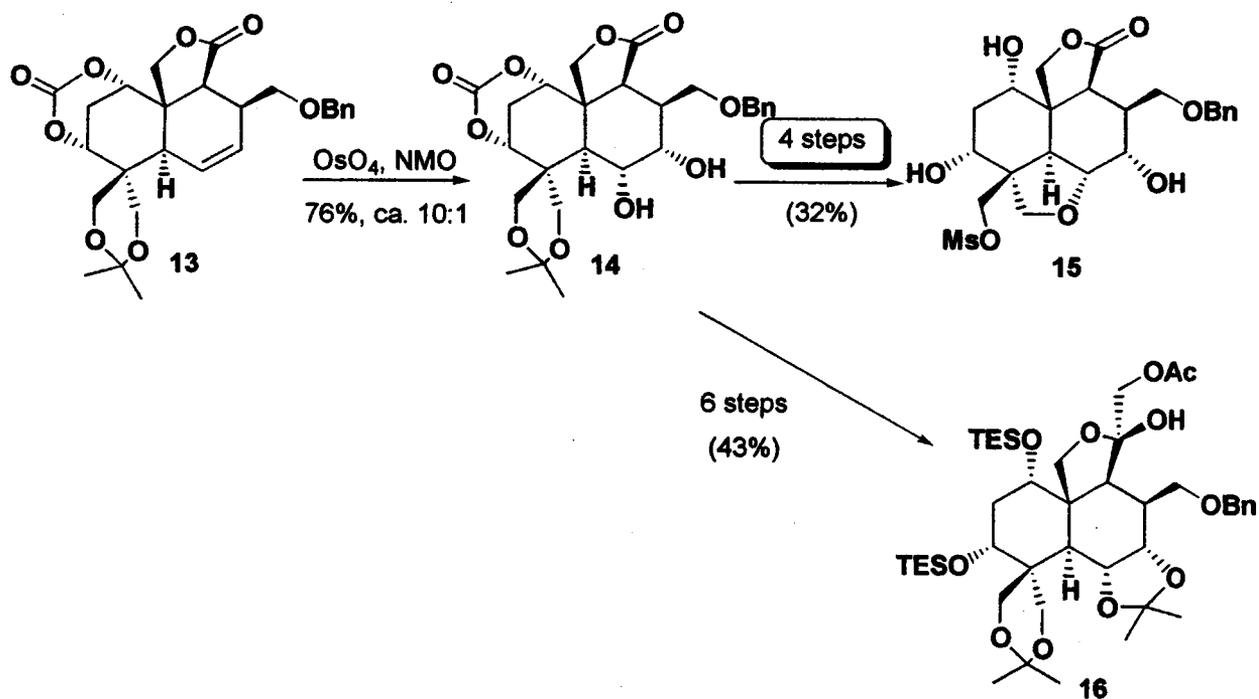
申請者は、(1)の全合成を目指し、(1)をトランス-デカリン部位(2)とジヒドロフランアセタール部位(3)をそれぞれ合成した後、両者をカップリングし、クライゼン転位により全合成する計画を立てた。(2)に相当するモデル化合物(5)、及び(3)は共同研究者によりすでに合成が達成されている。すなわち、デカリン(5)の合成は、トリエン(4)の分子内 Diels-Alder 反応を鍵反応として用いることで、立体選択的に合成された。また、(5)から更なる官能基化の検討も行い、(7)が合成された。しかし、全合成の達成のためには、さらに1位の α -水酸基、及び8位の官能基を立体選択的に導入し、(2)に対応する化合物を合成する必要がある。申請者は、これらの問題の解決をはかるべく新たなデカリン化合物の効率的な合成ルートの開発を行った。



市販のマロン酸ジエチルより、16~18段階を経て3位、8位の官能基があらかじめ導入されたトリエン(8)、(9)、(10)を合成した。これらの熱による分子内 Diels-Alder 反応を行った結果、環状炭酸エステル(10)の場合にのみ高い選択性が実現し、望むエンド環化体(13)が高収率で得られた。これらの結果は、対応するモデル化合物の力場計算からの予測とほぼ一致した。



次に、(13)からの官能基変換を行った。(13)を四酸化オスmiumで酸化し、望むジオール(14)を10:1の比で得た。これを更に4段階でテトラヒドロフラン化合物(15)へと変換した。8β位の置換基の存在により、ジオール化の選択性が向上し、更に工程数も大幅に減少させることができた。また、(14)から6段階でヘミアセタール化合物(16)を立体選択的に構築した。これにより、(1)の光学活性体としてのデカリン部位の全ての不斉点の構築、官能基化を完了した。



学位論文審査の要旨

主査	教授	村井章夫
副査	教授	辻孝
副査	教授	宮下正昭
副査	教授	澤村正也
副査	助教授	藤原憲秀

学位論文題名

Synthetic Studies on Azadirachtin

(アザジラクチンの合成研究)

熱帯植物インドセンダンは、古くから南アジア、アフリカ一帯において薬用植物として知られていた。1968年に、この植物の種子からアザジラクチンと称する化合物が単離され、その後の天然物化学の中心的話題の一つとなっている。この化合物は複雑な構造を有し、1987年に構造が決定されたものである。強力な昆虫摂食阻害活性を有しながら、人畜に無害である事から、近未来の農薬として大きな期待が持たれている。その後、類縁化合物が数多く単離され、多くのグループによって全合成が競われているものの、それらの構造の複雑性のために、未だに全合成が報告されていない。この化合物は構造的にはトリテルペンのC環が酸化再構築されたものと思われ、左側のデカリン構造を含む4環性部分と、右側のビシクロ骨格を含む3環性部分とに分かれ、それらが互いに4級炭素で結ばれている合成的に極めて厄介な構造を有している点が特徴的である。本論文は、この化合物の全合成の一環として、左側の多官能デカリン骨格の構築についての研究展開をまとめたものである。

著者は、まず10個の不斉炭素を有する左側のデカリン構造の基本骨格の一挙構築を目指した。すなわち、すべての官能基があらかじめ導入されたトリエンラクトンを効率よく構築し、特に2箇所の官能基をそれぞれ水酸基、シリルエーテル基および1,3-環状炭酸エステル基として保護した3種の誘導体について、熱閉環によるエンド型分子内Diels-Alder反応を力場計算によって予測し、この結果に基づいて実際の実験を展開した。その結果、1,3-環状炭酸エステルの場合にのみ高い選択性が実現し、望むエンド環化体を高い選択性および収率で得ることに成功した。これによって10個の不斉炭素の内5個の導入が一挙に制御構築された事になる。

著者は、この付加体からさらなる不斉炭素の導入を検討した。すなわち、1,3-環状炭酸エステル付加体をもたらす立体配座の変化さらには特定官能基の置換基効果の相乗効果によって、ジオールへの酸化が選択的に一方向からのみ進行する事を見出し、得られたジオール化合物より4工程でテトラヒドロフラン環部の構築、また別途6工程でラクトン部分の官能基化へミアセタール系への変換に成功した。これにより、左側のデカリン構造に存在する10個の不斉炭素のうち9個の不斉炭

素の導入を制御することに成功した。このように、選択性の高いエンド型分子内 Diels-Alder 反応の開発は、より高度に置換されたトリエン誘導体での Diels-Alder 反応への応用展開が可能であると思われ、困難視されていたアザジラクチンの全合成の実現への合成経路にようやく具体性を示したものと評価される。

よって著者は、北海道大学博士（理学）の学位を授与される資格あるものと認める。