

論文の内容の要旨

応用生命化学専攻

平成11年度博士課程入学

氏名 倉持 幸司

指導教官 北原 武

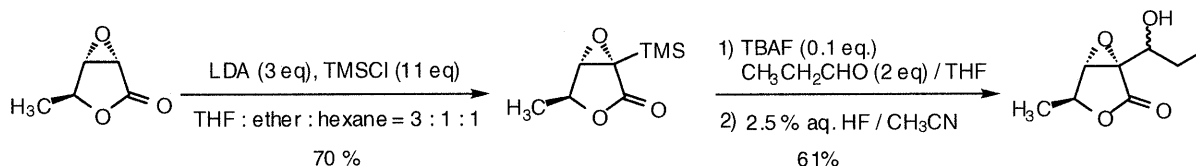
論文題目 生物活性複素環化合物の合成研究

天然有機化合物の合成において、既存の合成手法や合成手法を適用するだけでは効率的な合成は期待できず、標的化合物の構造的特徴に則した新規な合成手法の開発や新たな合成戦略が重要な役割を担うようになってきている。筆者は、新規な反応や独自の方法論を用いて、興味深い生物活性を有することが知られている複素環化合物の合成研究を行った。

1. 神経樹状突起伸長作用を有するエポラクタエンの合成

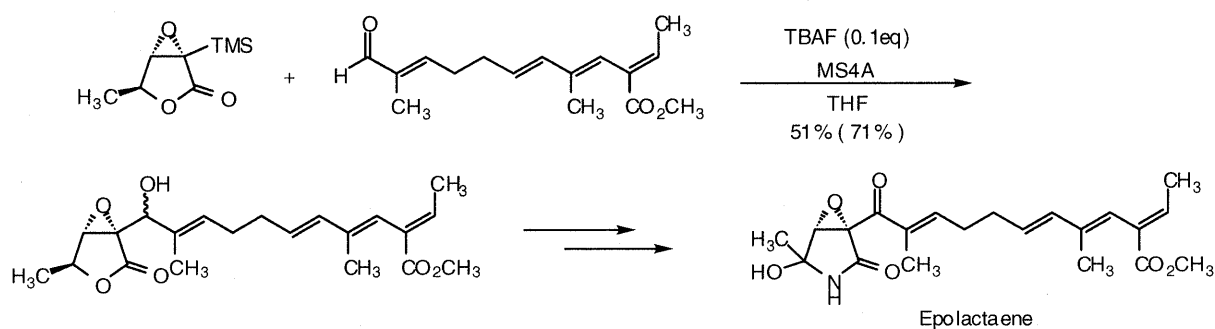
1995年に掛谷、長田らのグループにより、真菌 *Penicillium sp.* BM1689-P から単離、構造決定された epolactaene は、ヒトの神経芽腫細胞である SH-SY5Y 細胞に対し、神経樹状突起伸長作用を有することから、アルツハイマー病等の老人性痴呆症治療薬として期待されている化合物である。Epolactaene は、このような魅力的な生物活性に加え、 α,β -エポキシラクタムや 高度に官能基化されたトリエン部位を有する、特異な構造をしている。

全合成研究に先立ち、筆者は、エポキシラクタムの α 位にアニオンを発生させ、アルデヒドとカップリングさせる反応を開発した。反応は、2工程を経る方法で行った。まずエポキシラクタムの α 位にアニオンを発生させ、シリル化した後、再びフッ化物イオンを用いてアニオンを発生させ、アルデヒドと反応させる方法である。この反応を用いて epolactaene の全合成を行った。



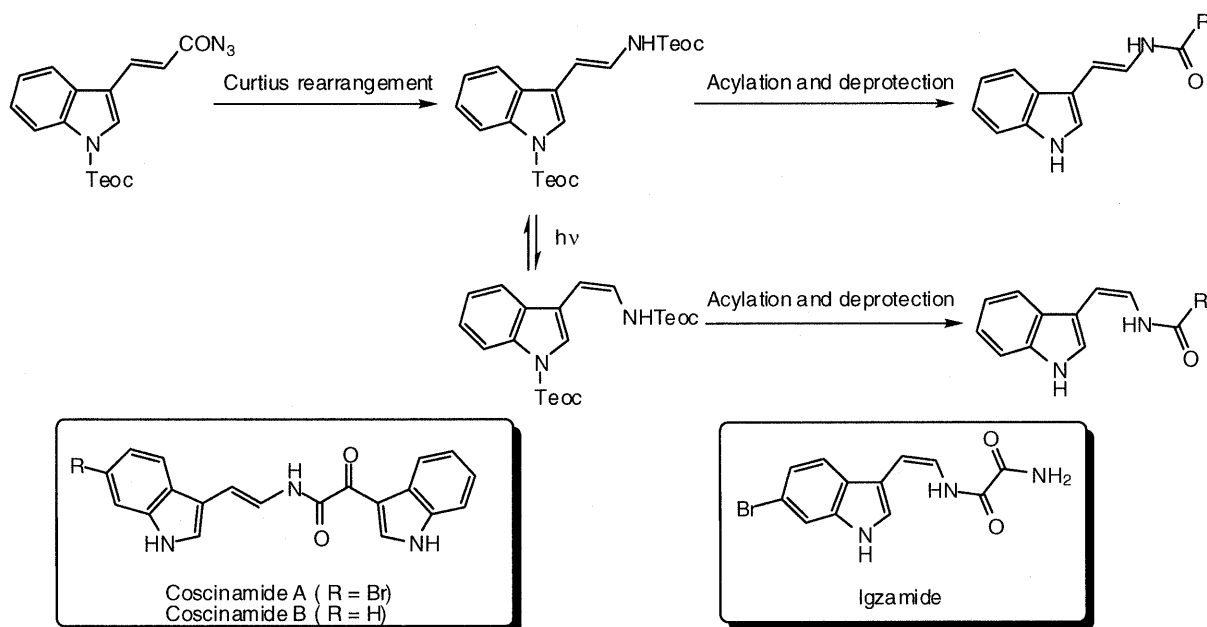
光学活性 β -(-)-アンゲリカラクトンエポキシドは、L-(-)-キシロースから合成し、

これを出発原料とした。β(-)-アンゲリカラクトンエポキシドをシリル化し、このシリル体と別途効率的に合成したテトラエンアルデヒドとを、触媒量の テトラブチルアンモニウムフルオライド (TBAF) 存在下で反応させたところ、良好な収率でカップリング体を得ることができた。このカップリング体の水酸基を酸化してケトン体へと導き、アンモニアで開環した後、生じた2級水酸基を再び酸化することで、エポラクタエンを全合成することに成功した。合成した epolactaene の ¹H、¹³C-NMR 及び旋光度は、天然の epolactaene と一致し、その構造を確認した。この収斂的合成法は、現在報告されているエポラクタエンの全合成の中で、最も短工程、高収率の合成法であり、比較的あとの段階で側鎖を導入することから類縁体合成にも適している。



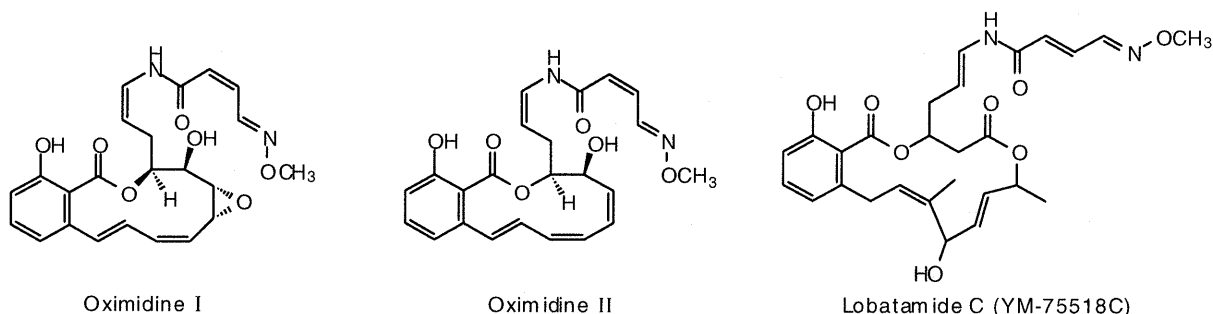
2. インドール系エナミド化合物の合成研究

筆者は、Curtius 転位を基盤としたエナミド合成法を利用し、インドール系エナミド化合物の合成に応用した。この合成法は、Curtius 転位により生じるイソシアネートを2-トリメチルシリルエタノールで捕捉しカーバマートとした後、このカーバマートをアシル化、脱保護を経てエナミドとする方法である。この合成法により、海綿 *Coscinoderma* sp. から抗 HIV 活性を持つ化合物として単離された coscinamide 類を合成することに成功した。また、E 体のカーバマートは、光照射により、Z 体のカーバマートに異性化することができ、同様の手法を用いて Z 体のエナミドを合成することができ、海綿 *Plocamissa igzo* から単離され、L1210 細胞に対して細胞毒性を示す igzamide を合成することができた。

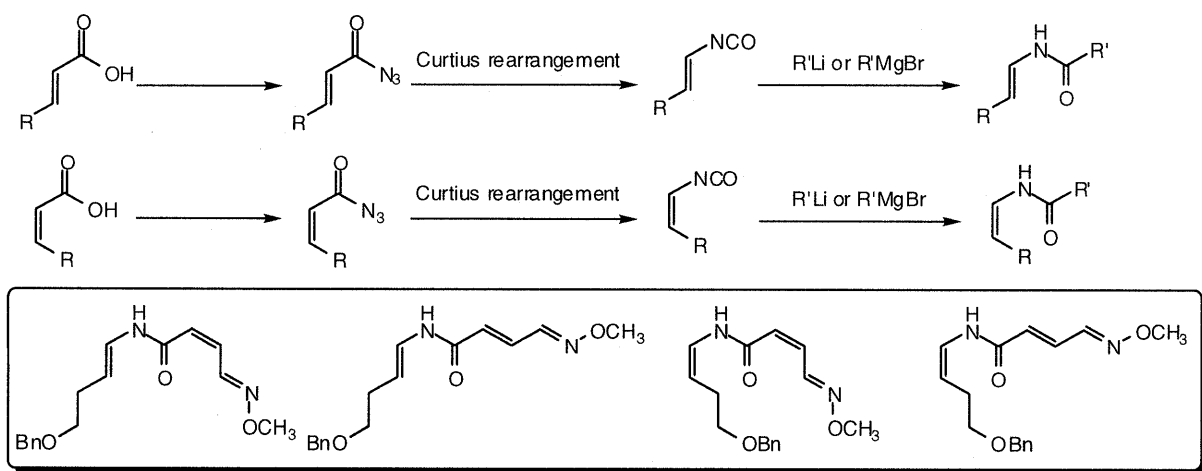


3. サリチレート型マクロラクTONの側鎖部位の合成研究

近年、oximidine 類や lobatamide 類などエナミドを含むサリチレート型マクロラクTONが報告されている。これら化合物の構造的特徴は、マクロラクTON部分と、末端に *O*-メチルオキシム基を有するエナミド側鎖を有することである。エナミドの立体化学は *Z* 体、*E* 体のものが共に報告されているほか、アシル側鎖部分も *Z* 体、*E* 体のものが報告されている。これら化合物の全合成研究に先立ち、エナミド及びアシル側鎖の立体化学を完全に制御し、全合成に適用しうる効率的なエナミド合成法を確立することとした。



筆者は、Curtius 転位と、生成するイソシアネートへの有機金属化合物の付加を利用することにより、立体選択的なエナミド合成法を確立した。反応は、アシルアジドから二重結合の立体化学を保持しながら進行し、*E* 体、*Z* 体のエナミドを立体選択的に合成することができた。この方法を天然物の側鎖部分の構築に利用し、エナミド及びアシル側鎖の立体化学を完全に制御した部分合成に成功した。

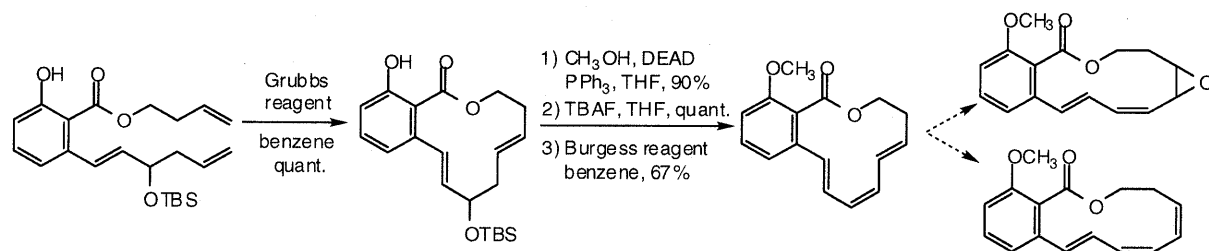


4. Oximidine 類の合成研究

Oximidine 類は1998年に新家、早川、瀬戸らのグループにより、細菌 *Pseudomonas* sp. Q52002 株より単離された化合物で、側鎖に *Z* 配置のエナミドとその末端に *O*-メチルオキシム基を有する12員環ベンゾラクTONである。このような複雑で特異な構造に加え、oximidine 類はウイルス癌遺伝子を導入した細胞に対して選択的にアポトーシスを誘導するという興味深い生物活性を示す点で注目を集めている。筆者は、oximidine 類の非常に特異な構造と興味深い生物活性に興味を持ち、合成研究に着手した。

側鎖部分は、3で開発した、立体選択的なエナミド合成反応を利用することとした。12員環マクロラクTONの合成は、モデル化合物を用いた種々の環化条件の検

討の結果、オレフィンメタセシスを用いた環化が有効であることがわかった。この場合、オレフィンメタセシスで形成される二重結合は *E* 体のみが得られ、その後の2級水酸基の脱水反応も立体選択的で *Z* 体のオレフィンが形成された。こうして得られた *E,Z,E*-トリエンから、oximidine 類の母核が形成できると考えた。



そこで、光学活性のアルコールを L-アラビノースから、位置選択的な TES 化反応を経て合成した。また、ジエンカルボン酸は、アリルブロミドとインジウムを用いたアリル化反応を鍵反応として合成した。2つのセグメントのカップリング、すなわちエステル化は、光延反応が有効であることがわかった。さらなる条件検討の結果、アゾ試薬としてはジイソプロピルアゾジカルボキシレート、ホスフィンにはトリフェニルホスフィンを用い、トルエン溶媒中 60 °C で反応させることで、良好な収率でエステルを得ることができた。現在、閉環オレフィンメタセシスの検討中である。

