

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 成 敏 圭
指導教官名 北原 武

論文題目 Studies on the Synthesis of Bioactive Terpenoids
(生理活性テルペノイド類の合成研究)

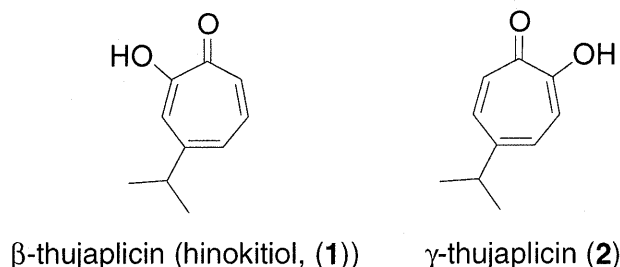
テルペノイドは、動植物、微生物や昆虫の生体系に存在するイソプレンを構成単位とする化合物の総称であり、イソペンテニル 2 リン酸 (IPP) の縮合により生産される化合物である。IPP の縮合及びそれに続く環化パターンは多様であり、現在までに報告されているこれらの天然物は 22,000 以上にもおよぶ。これらは生体の構成成分として、あるいは生理活性物質などとして多様な役割を果たしており、またテルペノイドの生合成経路の基礎研究、もしくはそれらの有機合成研究などの応用研究が現在まで活発に行われている。

そこで著者は、強力な抗菌活性を持つモノテルペノイドとして thujaplicin 類を、またセスキテルペンとして化学的自己防御活性を示す海産毒素の一種である caulerpenyne 及びその関連二次代謝産物に興味を持ってそれらの全合成研究を行った。

1. モノテルペノイドの合成： β -及び γ -thujaplicin の位置選択的合成¹⁾

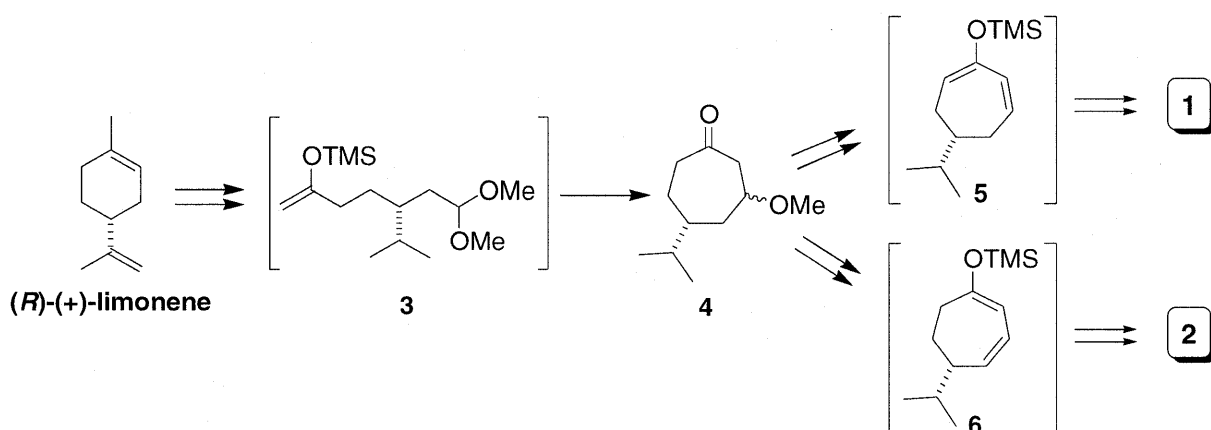
β -thujaplicin (hinokitiol, **(1)**) 及び γ -thujaplicin (**(2)**) は、台湾ヒノキ油、青森産ヒバ油及びウエスタンレッドセダー油などの中に存在する結晶性酸性物質で、Nozoe らのグループにより *Chamaecyparis taiwanensis* から単離、構造決定された天然由来、最初の非ベンゼン系芳香モノテルペンである²⁾。これらの化合物は現在まで抗菌活性をはじめとし、様々な領域に広がる生理活性を持つことが知られている。特にヒノキチオー

ル **1** は強力な抗菌性と共に低毒性で、広い抗菌スペクトルなどのメリットを持っているため、対病害虫、防腐剤、頭髮用品、植物生理学などの広い範囲に応用され数々の特許も出されている。



現在まで、これらに関する合成について多くの報告があるが、位置選択的合成研究はほとんどされていない。そこで、著者はその位置選択的な合成法の開発を目的として β -thujaplicin **1** 及び γ -thujaplicin **2** の合成を行った。

1 及び **2** の合成では両化合物の構造上、水酸基の位置のみ異なることから共通の中間体を用いることにより効率的に合成することが可能となる。そこで共通の中間体として七員環ケトン **4** を用いることとした。七員環ケトン **4** を得るためまずモノテルペンであるリモネンを出発原料として用い、末端のオレフィン部位を選択的に還元し、続くオゾン酸化により生じたオゾナイドを酸性条件下還元させ、ジアセタールとした。その後、LDA と TMSI を用いて反応させ、速度論的安定なシリルエノラート **3** を良い収率で得た。これに対しルイス酸存在下、分子内向山アルドール反応をさせることにより、求める七員環ケトン **4** を得ることができた。

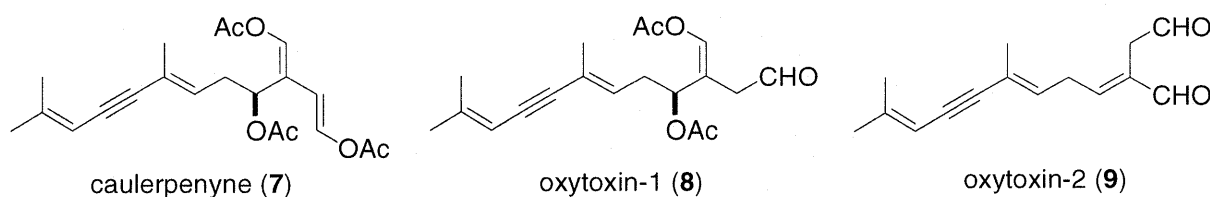


次に得られた **4** を用いて、鍵反応である共役ジエニルシリルエーテル **5** 及び **6** への変換、続くこれらの位置選択的な α -ヒドロキシ化を行った。まず、**4** のアセタール基を酸処理することにより α, β -不飽和ケトンとした後、LDA を用いることにより速度論的生成物 **5** を得た。一方、熱力学的に安定な **6** は **4** を TMSI で処理することにより得ることができた。これらに対し共に MCPBA を用いて選択的エポキシ化を行った。

後に、酸処理することにより α -ヒドロキシエノンへと導いた。これらを Dess-Martin 酸化によりジケトンとした後に、 α -ブロモ化、続く脱ブロモ化による芳香化を経て目的化合物である **1** と **2** をそれぞれ位置選択的に合成することに成功した。

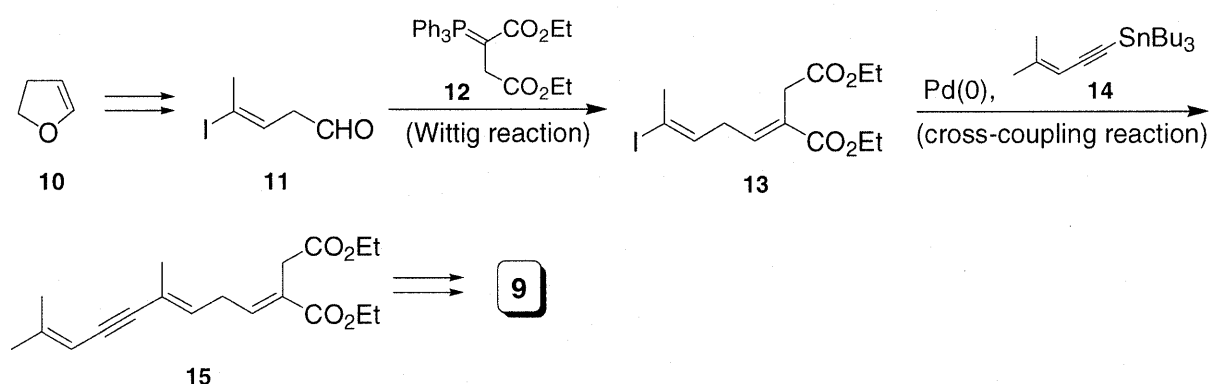
2. セスキテルペノイドの合成：化学的自己防御活性を示す海産毒素 caulerpenyne 関連二次代謝産物の合成研究

caulerpenyne **7** は 1984 年から地中海沿岸に急速に広がった緑藻類の一種、*Caulerpa taxifolia* から Piattelli らのグループにより単離、構造決定された³⁾海産セスキテルペノイドの一つである。*Caulerpa* 属の海草は **7** を生産し、捕食者に対して化学的自己防御作用を有していることが報告されている。また **7** は抗がん及び消化活性などの生理活性も知られている⁴⁾。



oxytoxin-1 **8** 及び oxytoxin-2 **9** は、海洋軟体動物の一種、*Oxynoe olivacea* より単離、構造決定されたセスキテルペンである⁵⁾。*Oxynoe olivacea* は *Caulerpa* 属の海草を捕食し、**7** を生体内で代謝することで、より活性の強い防御物質 **8** 及び **9** を生産すると予測されている。しかし、現在までこれらの化合物の全合成は報告されていない。そこで著者はそれらの効率的合成法を確立すべく合成研究を行っている。

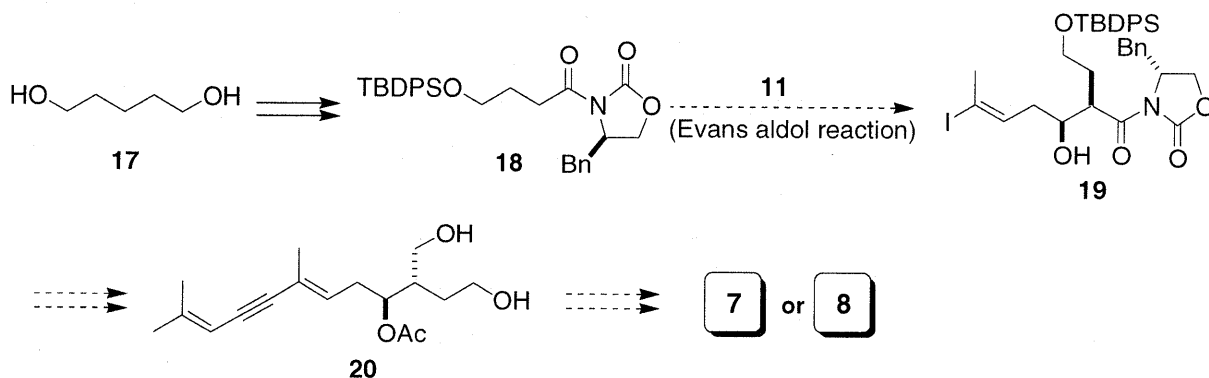
まずはじめに、著者はそれらの中で比較的単純な構造である **9** の合成を行った。



2,3-dihydrofuran **10** から数工程で良い収率で得られるホモアリルアルデヒド **11** と安定なイリド **12** を Wittig 反応させることにより (E) - α, β -不飽和エステル **13** を単一の化合物として得ることができた。そしてこれを 3,3-dimethylacrolein から Corey の手法を用いることにより容易に調製可能な **14** と Pd(0)触媒存在下、クロスカップリング反応させることで共役 (E,E) -enyne **15** を得た。生じた **15** を LAH 還元によりジオール

へと変換した後、Dess-Martin 酸化により目的化合物の一つである oxytoxin-2 **9** を高収率で得ることに成功した。

次にその結果から、共役(*E*)-enynene 骨格の合成法が確立されたので、現在は caulerpenyne **7** 及び oxytoxin-1 **8** の光学活性体のエナンチオ選択的合成研究を行っている。



1,4-ブタンジオールを出発原料とし一方の水酸基のみ TBDPS で保護した後、もう一方の水酸基を PDC 酸化させ光学活性体オキサゾリジノン **18** を高収率で得た。現在は **18** とアルデヒド **11** を用いて鍵反応である Evans 不斉アルドール反応の条件検討を行っている。続く合成計画としては syn 体アルコール **19** に対し不斉補助基を除去した後、**14** とクロスカップリング反応により共役(*E*)-enynene **20** を構築後、**7** 及び **8** へ変換する予定である。

- 1) Soung, M. G.; Matsui, M.; Kitahara, T. *Tetrahedron* **2000**, 56(39), 7741.
- 2) Nozoe, T. *Nature* (London) **1952**, 167, 1055.
- 3) Amico, V.; Oriente, G.; Piattelli, M.; Tringali, C.; Fattorusso, E.; Magno, S.; Mayol, L. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 38, 3593.
- 4) a) Fischer, J. L.; Lemee, R.; Formento, P.; Caldani, C.; Moll, J. L.; Pesando, D.; Meinesz, A.; Grelier, P.; Pietra, F.; Guerriero, A.; Milano, G. *Anticancer Res.* **1995**, 15, 2155.
b) Nozomu, B.; Masayori, N.; Takahiro, T.; Hiromichi, O. *Lipids* **1999**, 34(5), 441.
- 5) Cimino, G.; Crispino, V.; Gavagnin, M.; Ros, J. D. *Experientia* **1990**, 46, 767.