

論文の内容の要旨

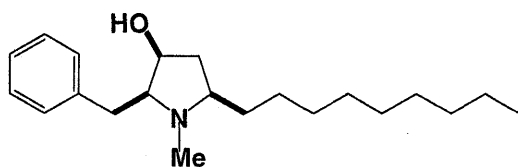
論文題目 顕著な生物活性を有するピロリジン系化合物の合成化学的研究

氏名 奥江 雅之

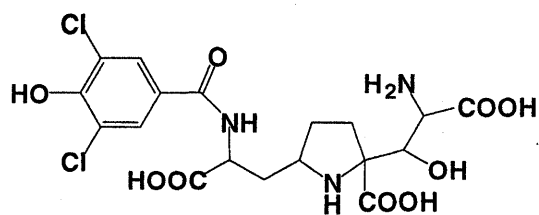
我が国では社会の高齢化が進んでおり、それに伴ってさまざまな社会問題が生じている。老人性の疾患もその一つである。特に、高い致死率や後遺症発症率を示す癌や脳虚血性疾患は、老人医療の中でも早期の解決が望まれている。

Preussin [(+)-**1b**] は、1988年、Schwartz らによって *Aspergillus ochraceus* ACTT22947 から単離、構造決定された、抗菌及び抗真菌活性を持つ、ピロリジンアルカロイドである。1997年、吉田、堀之内らによって、細胞周期阻害活性のスクリーニングからこの preussin が再発見された。

Kaitocephalin (**2**) は1997年、新家、瀬戸らによって、*Eupenicillium Shearii* より単離、構造決定されたピロリジン環を有する異常なアミノ酸の一種で、グルタミン酸受容体拮抗作用によって脳の神経細胞死を抑制する天然有機化合物である。



Preussin [(+)-**1b**]



Kaitocephalin (**2**)

筆者は、細胞周期阻害活性を有し、制癌作用が期待される preussin 及びグルタミン酸受容体拮抗作用によって脳の神経細胞死抑制活性を有し、脳虚血性疾患の治療薬のリード化合物として期待される kaitocephalin について、合成的及び生理活性的興味を抱き、それらの合成研究を実施した。

1. 細胞周期阻害活性を有する preussin の合成研究

筆者は、preussin の短工程で簡便な立体選択的合成法の確立と、全ての立体異性体を一度に合成可能とする非立体選択的合成法の確立をそれぞれ検討した。

(a) (+)-Preussin の全合成

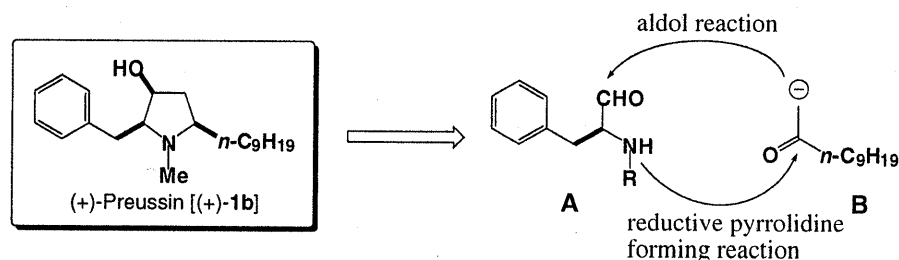


図1 Preussin の合成戦略

図1に示す合成戦略を考案した。すなわち、L-フェニルアラニナル誘導体 **A** と 2-ウンデカノン **B** をアルドール反応と還元的ピロリジン環形成反応を行えば、短工程で preussin を合成できると考えた。その結果、図2に示す方法で、N-メトキシカルボニルフェニルアラニンの Weinreb アミド **3** から、亜鉛エノラートを用いた立体選択的なアルドール反応、シラン-ルイス酸による立体選択的な還元的閉環反応等を含む、5工程、通算収率16%で (+)-preussin [(+)-**1b**] を合成することに成功した。[(+)-**1b**] の $^1\text{H NMR}$ 、 $^{13}\text{C NMR}$ 及び比旋光度は、天然物のそれらと一致した。

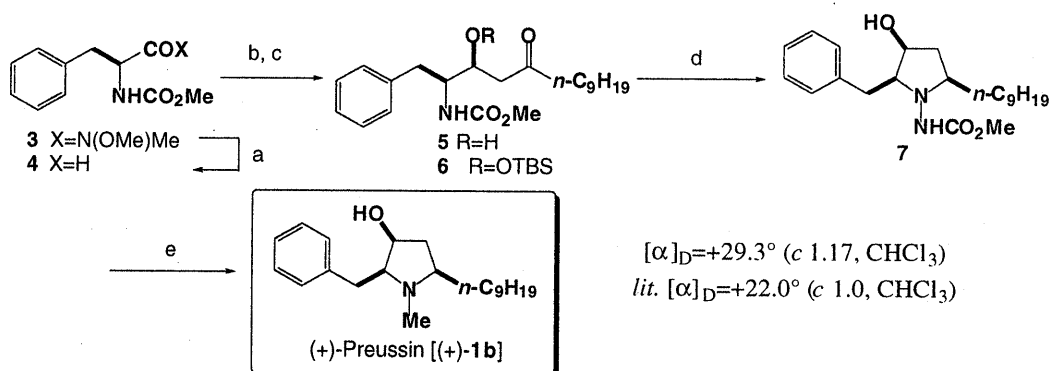


図2 (+)-Preussin の全合成

a) LiAlH_4 (41%). b) 2-undecanone, LiHMDS , ZnCl_2 , CH_2Cl_2 (72%, 10:1). c) TBSCl (83%).
 d) Ph_2SiH_2 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (80%). e) LiAlH_4 (83%).

(b) Preussin の全立体異性体の合成と細胞周期阻害活性

一方、図3に示すように、N-Cbz-L-フェニルアラニナルから非立体選択的な反応により、2工程で (+)-preussin を含めて4種類の立体異性体が一度に生成することがわかった。この4種類の異性体は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離することが可能であり、その単離収率は、(+)-**1a** が6%、(+)-**1b** が13%、(+)-**1c** が27%、そして(+)-**1d** が6%であった。N-Cbz-D-フェニルアラニナルから同様にして、(-)-**1a**、(-)-**1b**、(-)-**1c** 及び (-)-**1d** が得られた。これらの8種立体異性体の分裂酵母を用いた細胞周期阻

害活性の試験に供したところ、興味深いことに、いずれもほぼ同程度の活性を示した。

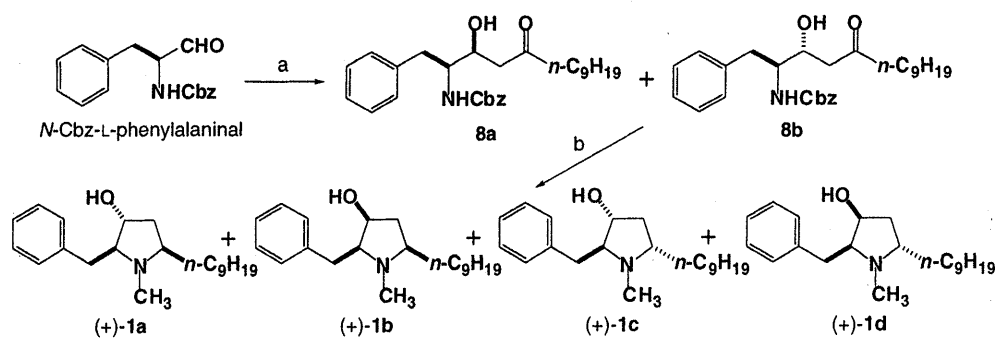


図3 Preussinの立体異性体の合成

a) 2-undecanone, LDA, THF (82%, 8a/8b=1:2.2). H₂, Pd(OH)₂/C then HCHO (52%).

2. グルタミン酸受容体拮抗作用を有する kaitocephalin の合成研究

Kaitocephalin は、本研究開始当初、立体化学は決定されておらず、したがって、一つの基本合成経路で様々な立体異性体の合成が可能で、図4に示す合成戦略を考案した。すなわち、プロリンと、セリン由来のアルデヒド **A** とでアルドール反応を行い、右側鎖相当の置換基を導入し、官能基変換によりニトロン **B** とし、ニトロン **B** とセリン由来のヨウ化物 **C** とで炭素-炭素結合形成反応を行い、左側鎖相当の置換基を導入し kaitocephalin 骨格 **D** へ導き、酸化、脱保護などを経て kaitocephalin を合成するものである。この合成戦略は、両鏡像体の入手容易なアミノ酸を原料に用いることで、多くの立体異性体の合成が合成経路を変更することなく可能である。

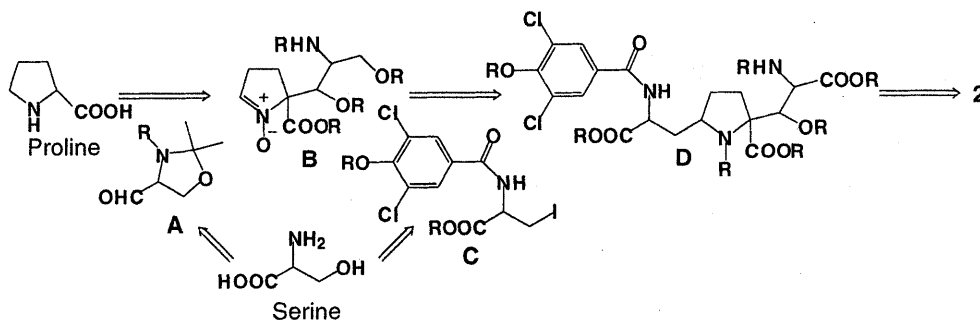


図4 Kaitocephalinの合成戦略

(a) Kaitocephalin (提唱立体構造) の合成

近年、kaitocephalinの絶対立体配置が2*S*,3*S*,4*R*,7*R*,9*S*であると報告された。そこで、合成戦略に基づいて、提唱立体構造である **9** の合成を行った (図5)。L-プロリンをラクトン **10** とし、D-セリン由来のアルデヒド (*R*)-**11** とアルドール反応を行い **12a** と **12b** を 3.6 : 1 の生成比で得た。望む立体の **12b** は副生成物であったが、**12a** の水酸基を反転させ、**12b** にすることが可能であった。**12b** の官能基を変換して **13** を経てニトロン

14とした。ニトロン **14** と L-セリン由来のヨウ化物 **15** を亜鉛とヨウ化銅 (I) 存在下、超音波照射したところ、高収率で、単一生成物として **16** を与えた。このとき生じた新たな立体化学は、**16** の誘導体の NOESY 及び ROESY により決定した。**16** を還元、Cbz 化、脱保護、酸化、脱ベンジル化して提唱立体構造の **9** とした。しかし、**9** の ^1H NMR 及び HPLC の保持時間は天然物のものとは一致しなかった。

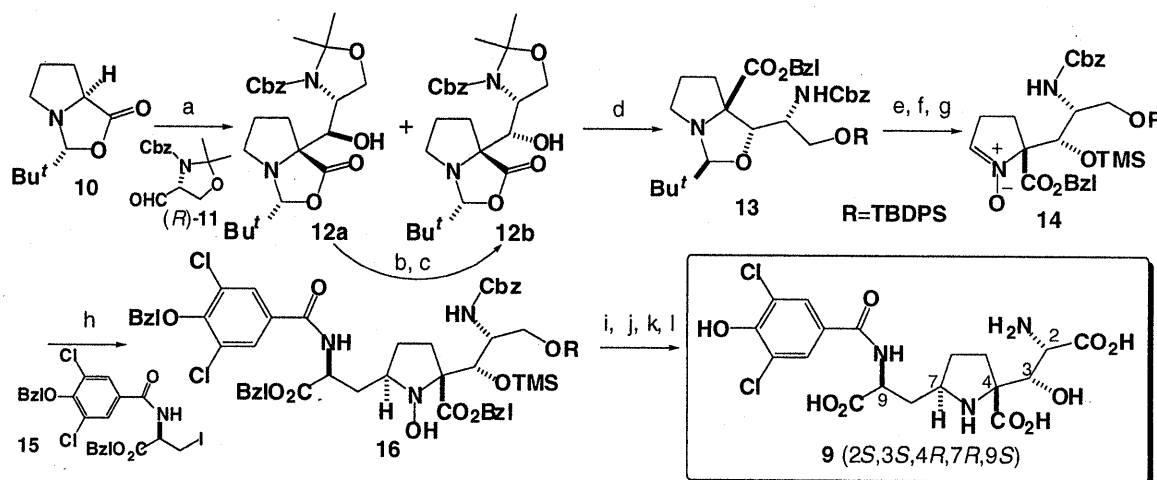


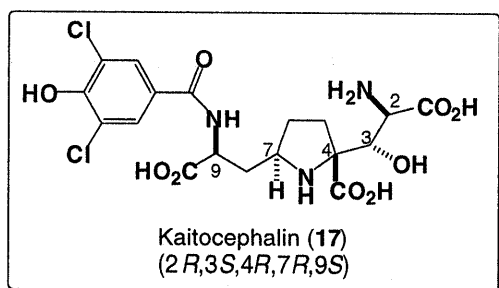
図5 Kaitocephalin (提唱立体構造) の全合成

a) LDA (58%, **12a**/**12b**=3.6:1). b) Dess-Martin ox. c) LiBH_4 (42%). d) 10% H_2SO_4 ; BzlBr; TBDPSCl (62%). e) 80% AcOH (62%). f) TMSCl (98%). g) $\text{H}_2\text{O}_2 \cdot \text{urea}$, MeReO_3 (91%). h) Zn, CuI, THF/ H_2O , ultrasound (85%). i) Zn, NH_4Cl (76%). j) CbzCl; TBAF, AcOH (50%). k) 4-MeO-TEMPO, NaClO, KBr (67%). l) H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, EtOH/ CHCl_3 (60%).

(b) Kaitocephalin の全合成

9 が天然物と一致しなかったため、その原因を突き止めるため、ラクトン **10** から **9** へ導く途中で異性化が起こっていないか検証した。化合物 **16** までは NMR にて立体化学の正当性を確認し、化合物 **16** 以降では、一級水酸基をカルボキシル基へ酸化する反応のモデル実験を実施し、そこでの異性化を否定する結果を得た。このことから、天然物の立体化学の決定に疑問を抱き、提唱立体構造 **9** の 9 位及び 3 位の立体異性体をそれぞれ合成した。しかしながら、いずれも天然物と一致しなかった。

結局、天然型 kaitocephalin の立体化学は、化合物 **17** のように $2R, 3S, 4R, 7R, 9S$ であり、提唱立体構造 **9** の 2 位の立体異性体であることが、**17** を全合成したことにより判明した。天然型 kaitocephalin (**17**) の全合成は、図 5 のアルデヒド (*R*)-**11** の鏡像体である



L-セリン由来のアルデヒド (*S*)-**11** を用いて、図 5 とほぼ同様の方法で、ラクトン **10** から 14 工程、通算収率 1.2% で合成することができ、ここに天然型 kaitocephalin の最初の全合成 {**17**: $[\alpha]_D^{25} = -26.6^\circ$ (c 0.19, CHCl_3), lit.: $[\alpha]_D^{21} = -31^\circ$ (c 0.7, CHCl_3)} を達成するとともに、その絶対立体配置を左図のように決定することができた。