

論文の内容の要旨

応用生命化学専攻

平成 12 年度博士課程入学

氏 名 高橋 太一

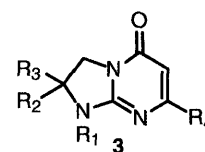
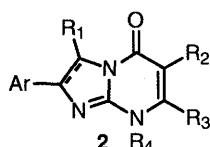
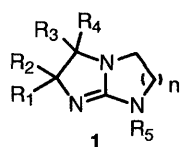
指導教官 北原 武

論文題目 生物活性を有する複素環化合物の合成研究

複素環化合物の中には大変興味深い活性を示すものが多く、医薬をはじめとして、農薬、食品添加物、香料などの様々な分野で利用されている。有機合成化学において、これら複素環化合物の新規合成法開発は重要視されている。本研究では含窒素化合物であるグアニジン誘導体と含酸素化合物であるオキシリピン類に注目し、それらの簡便あるいは立体選択的な合成法の開発を目的とし、以下研究を行った。

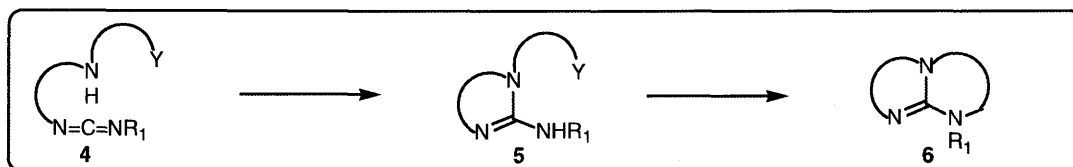
1. 環状グアニジン誘導体の合成

環状グアニジン誘導体の中には様々な生理作用を有するものが多く存在する。イミダゾイミダゾリンおよびイミダゾピリミジン **1** は血糖降下作用を示し、イミダゾピリミジノン **2** は鎮静および麻酔作用を有する。また、イミダゾピリミジノン **3** は生殖腺刺激ホルモン放出ホルモンに対して拮抗作用を示す。筆者はこれらに特有な環状グアニジン骨格の新規合成法の開発を目的とし、研究を行った。

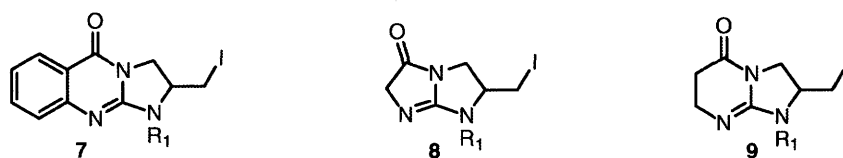


ヘテロクムレンの一種であるカルボジイミドの求電子性に注目し、グアニジン誘導体の新規合成法を考案した。まず、分子内に求核剤 NH と求電子性の官能基 Y を併せ持つカルボジイミド **4** を合成する。**4** のクムレン炭素は反応性が高いため、容易に分子内 NH の求核付加を受け、**5** が生じる。

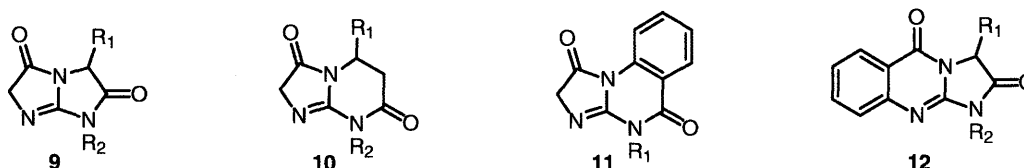
さらに **5** の NH が分子内の求核剤 Y と反応することにより、環状グアニジン誘導体 **6** が得られると考えた。



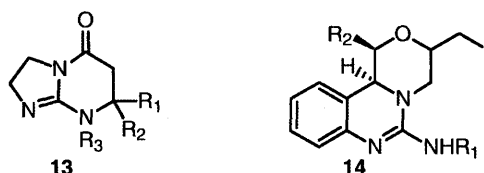
求電子性の官能基 Y としてオレフィンを含むカルボジイミドを調製し、分子内求核付加、続くヨード環化反応によりイミダゾキナゾリノン **7**、イミダゾイミダゾリノン **8** およびイミダゾピリミジノン **9** を合成した。



また、求電子基 Y としてエステルを有するカルボジイミドの分子内求核付加、続く求核置換反応により、イミダゾイミダゾリジノン **9**、イミダゾピリミジノン **10**、およびイミダゾキナゾリジノン **11**、**12** の合成をおこなった。



さらに閉環反応として分子内マイケル付加反応を利用し、イミダゾピリミジノン **13** を合成した。また、エポキシドへの求核置換反応を利用しオキサジノキナゾリン **14** を合成した。以上のように連続的な環化反応を組み合わせる様々な環状グアニジン誘導体を簡便に合成することに成功した。



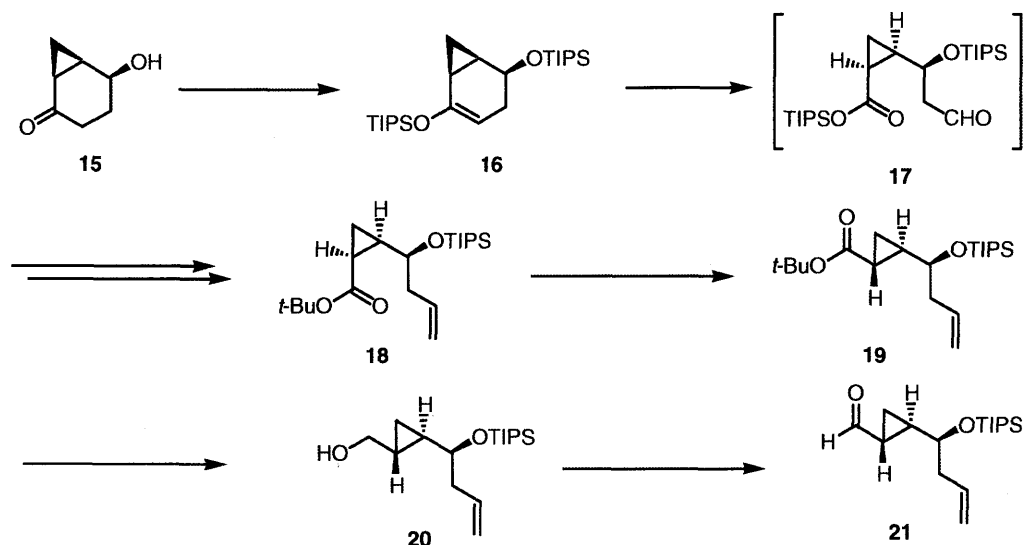
2. オキシリピンの合成

1969 年にカリブ海産の腔腸動物であるヤギからプロスタグランジン類が発見されて以来、様々な海洋生物からエイコサノイド類が発見されている。これらは哺乳類から単離されるものとは区別され、オキシリピンと総称されている。

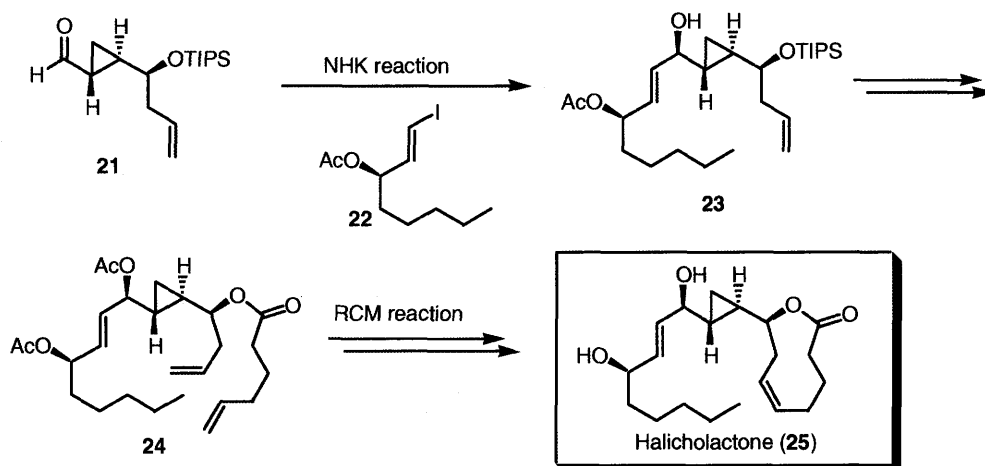
1989 年に山田らのグループによって、海綿 *Halichondria okadai* からオキシリピンの一種である halicholactone が単離、構造決定された。この化合物はアラキドン酸より 15-リポキシゲナーゼの作用を経て生合成されると考えられ、系内には不飽和 9 員環ラクトンとシクロプロパン環を有する。モルモット多型核白血球由来の 5-リポキシゲナーゼに対して阻害活性を示す。現在までにいくつかのグループによって halicholactone の全合成が報告されているが、筆者らはより簡便な合成を目的として研究を行った。

光学活性なケトオール **15** の二級水酸基の保護とシリルエノールエーテル化により **16** を得た。このシリルエノールエーテル **16** をオゾン酸化によって開裂しアルデヒド **17** とした後、Wittig 反応に

よってメチレン化した。さらに *t*-ブチルエステル **18** へと変換し、塩基条件下トランス体への平衡について検討した。18-クラウン-6、モレキュラーシーブス 4A 存在下、カリウム *t*-ブトキシドを用いることで収率良くトランス体 **19** を得ることができた。エステルを還元しアルコール **20** に変換後、酸化することによりアルデヒド **21** を得た。

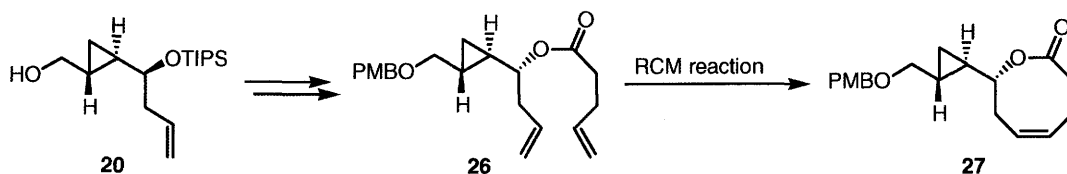


ヨードアルケン **22** とアルデヒド **21** のカップリング反応(NHK 反応)により **23** を優先的に得た後、保護基の変換、5-ヘキセン酸との脱水縮合により **24** を得た。閉環メタセシス(RCM)反応により 8 員環を構築後、アセチル基の除去により halicholactone の全合成を達成した。

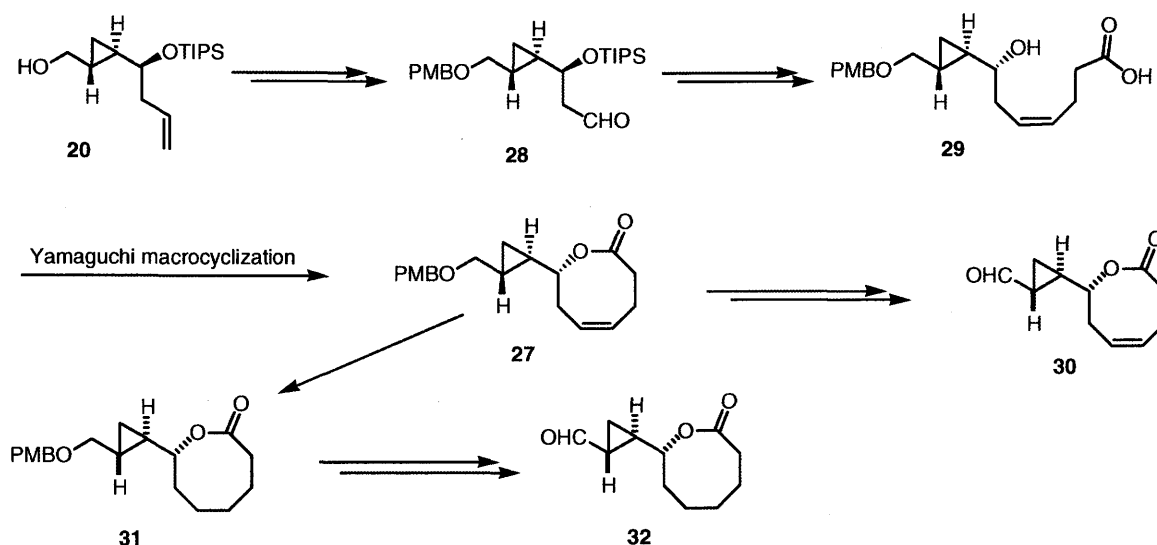


一方、1996年に Shin らのグループによってヒドロ虫 *Solanderia secunda* からファルネシル蛋白トランスフェラーゼ阻害活性を有する solandelactone 類が単離、構造決定された。総炭素数 22 からなり、8 員環ラクトンとシクロプロパン環を有する。solandelactone 類はドコサペンタエン酸およびドコサヘキサエン酸代謝物質であると考えられている。筆者は halicholactone の合成中間体であるアルコール **20** を用い、RCM 反応による 8 員環ラクトンの構築および NHK 反応による側鎖の導入を利用した合成経路を考案した。

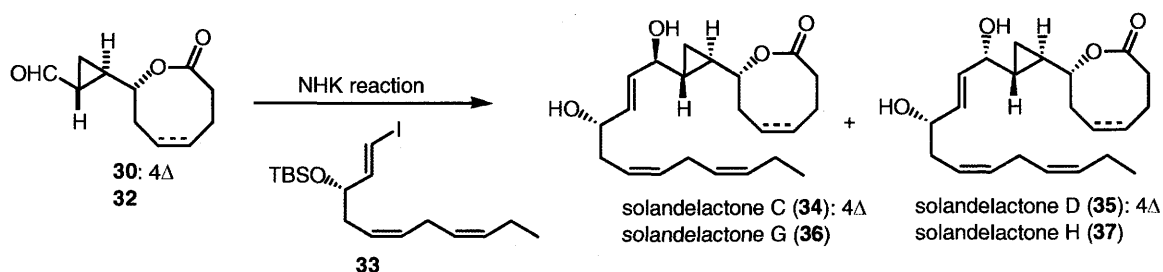
アルコール **20** からジエン **26** を調製し RCM 反応による 8 員環の構築について検討した。種々条件を検討した結果、チタニウム(IV)イソプロポキシド存在下 80℃で反応することにより低収率ながら環化体 **27** を得ることに成功した。しかし、0.1mM の高希釈条件下であったにもかかわらず同量の二量体が生成した。



そこで別法として山口法による環化を試みた。アルコール **20** をオゾン酸化によりアルデヒド **28** へ変換後、Wittig 反応、光延反応、加水分解によってシス体の γ, δ -不飽和カルボン酸 **29** へ誘導した。山口法による環化反応では 0.01M の希釈条件下で二量体の生成を抑えることができ、高収率で **27** を得ることに成功した。得られた **27** から PMB 基の脱保護、酸化によりアルデヒド **30** を調製した。また、Pearlman 触媒で、水素添加することにより **31** とし、アルデヒド **32** を得た。



最後にアルデヒド **30**、**32** と γ -リンゴ酸から調製したヨードアルケン **33** との NHK 反応、続く脱保護により solandelactone C, D, G, H の最初の全合成を達成した。



以上のように筆者はカルボジイミドの連続的な環化反応を利用し、環状グアニジン誘導体の簡便な新規合成法を確立した。また光学活性なケトオール **15** をキラルビルディングブロックとして利用し、halicholactone および solandelactone 類の立体選択的な全合成経路を達成した。