

## 論文の内容の要旨

論文題目 多様な構造と生物活性を有するヘテロ原子  
含有天然物の合成研究

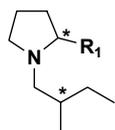
氏 名 立 原 徹

本論文は、多様な構造と生物活性を有するヘテロ原子含有天然物の合成研究に関するもので3章よりなる。

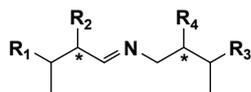
第1章では、香料としての有用性が期待される海産物の焙煎香を有する含窒素香気成分であるピロリジン誘導体 **1,2** 及び、イミン誘導体 **3-6** の立体選択的な合成及び立体異性体間での香気の違いについて述べる。

第2章では農薬、医薬品としての有用性が期待される天然エポキシシクロヘキセノン誘導体 **7-9** の効率的合成法の開発について述べる。

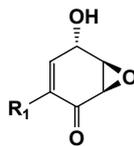
第3章では医薬品としての有用性が期待されるヤドク蛙 *Epipedobates tricolor* の皮膚抽出物から単離、構造決定された強力な鎮痛作用を有するエピバチジン **10** 両鏡像体の効率的合成法の開発について述べる。



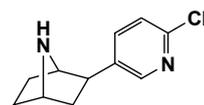
1: R<sub>1</sub>=H  
2: R<sub>1</sub>=Me



3: R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=Me, R<sub>3</sub>=H, R<sub>4</sub>=Me  
4: R<sub>1</sub>=Me, R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=H, R<sub>4</sub>=Me  
5: R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=Me, R<sub>3</sub>=Me, R<sub>4</sub>=H  
6: R<sub>1</sub>=Me, R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=Me, R<sub>4</sub>=H



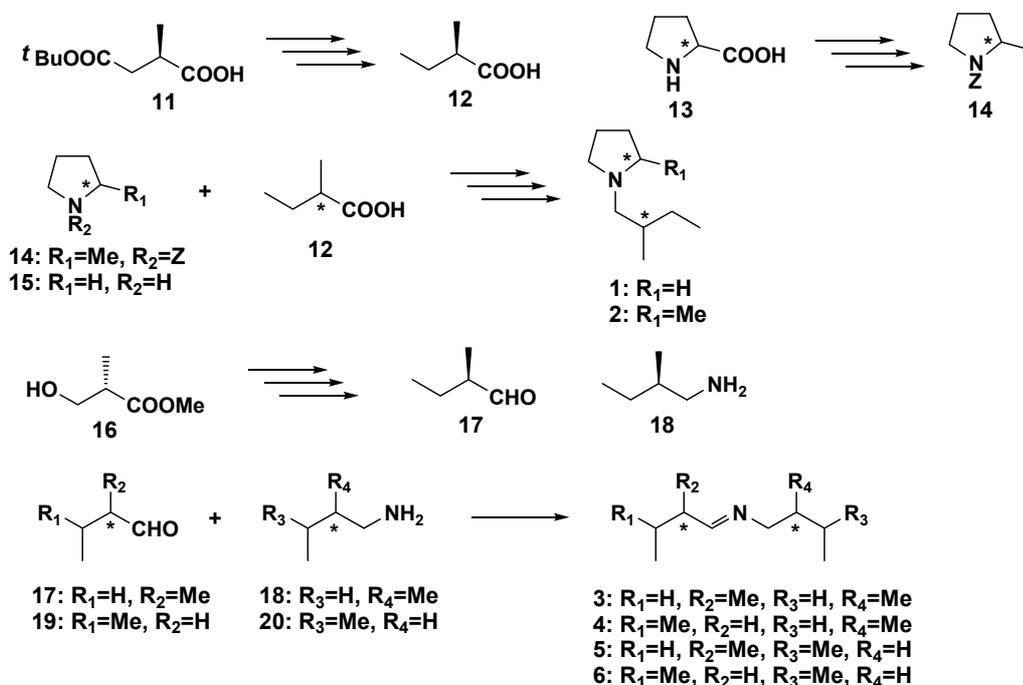
7: R<sub>1</sub>=Me epiepoformin  
8: R<sub>1</sub>=CH<sub>2</sub>OH epiepoxidon  
9: R<sub>1</sub>=Br bromoxone



10: epibatidine

(1) 第 1 章：海産物に特徴的な焙煎香の開発を目的とし、その素材に桜えびを用いてこれを焙煎し、その香気を補集・分析して有用な香気成分を探索した。

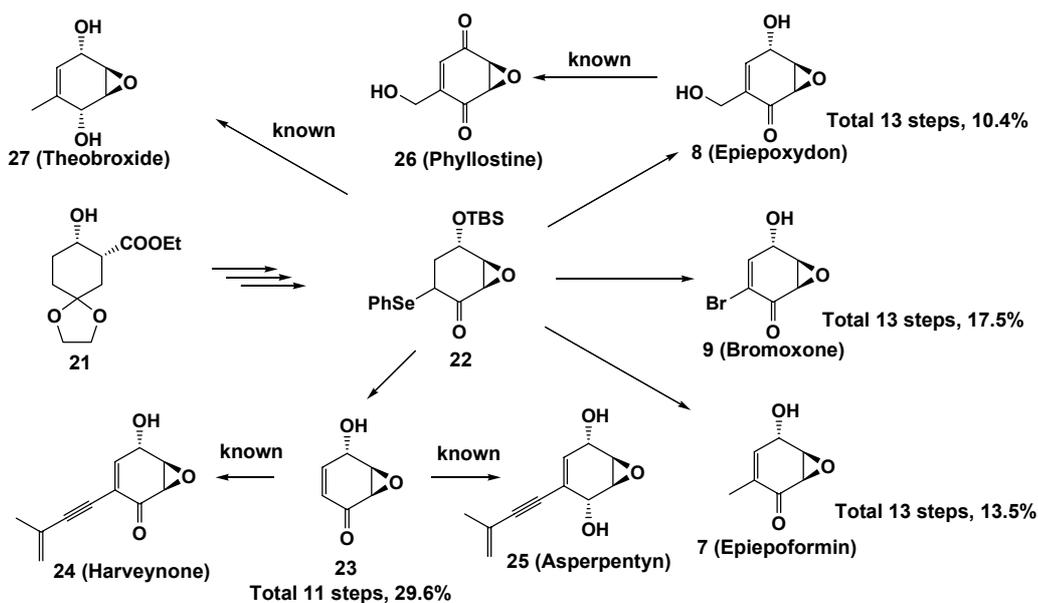
合成的手法を用いることにより、焙煎した桜えびの香気成分の分析により見い出され、未同定であった特徴的香気成分は、当初推定したピロリジン誘導体 **2** ではなく、イミン誘導体 **3** であることを明らかにした。また、焙煎した桜えびの香気成分であるこれら類縁体 **1, 4-6** の立体選択的な合成法を確立し、その手法を用いて可能な全立体異性体を立体選択的に合成し、各立体異性体の有する香気的な特徴を明らかにするとともに、立体異性体間での香気的な違いを明らかにした。



(2) 第 2 章：これまでにエポキシシクロヘキセノンを経験した様々な生理活性物質が天然より単離、構造決定されてきた。これら天然エポキシシクロヘキセノン類の環部分の骨格は同じで 6 位の置換基のみが異なる場合が多い。言い換えれば 6 位の置換基の違いが活性の違いに大きく関与しているともいえる。このことは構造と活性の相関関係を明らかにする上で非常に興味深い事実であり、これらの化合物に広く適用できる効率的な合成法を確立することは

意義があると考えた。そこで立体を含めた基本骨格が同一のエピエポホルミン **7**、エピエポキシドン **8**、ブロモキソン **9** を取り上げ、これらの全合成研究を通して天然エポキシシクロヘキセノン類の合成における方法論を確立することを目的とし本研究を開始した。

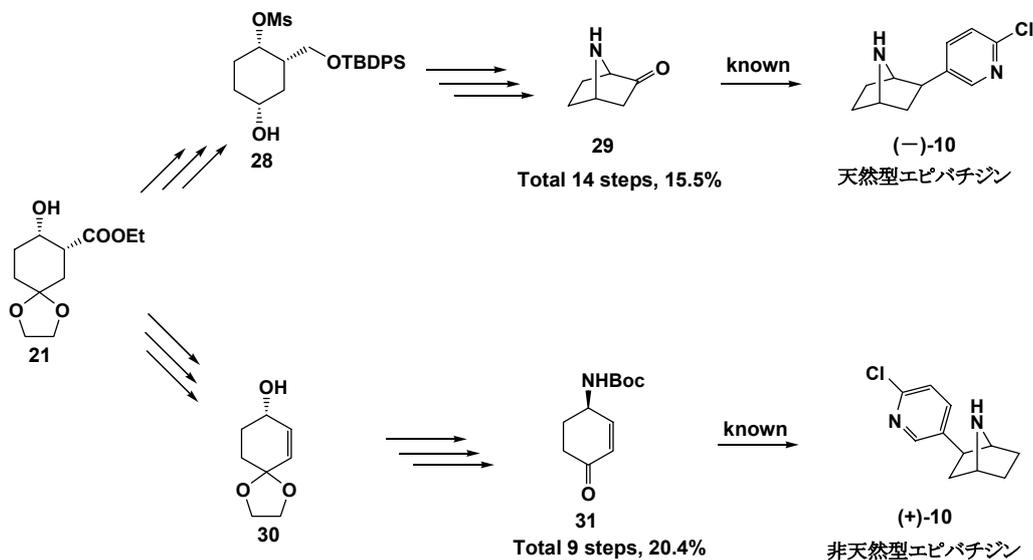
出発原料として有用キラルビルディングブロック **21** を用いてエピエポホルミン **7**、エピエポキシドン **8**、ブロモキソン **9** のいずれにも導き得る重要中間体 **22** を立体選択的に合成し、これを用いてエピエポホルミン **7** (**21** から **13** 工程、**13.5%**)、エピエポキシドン **8** (**21** から **13** 工程、**10.4%**)、ブロモキソン **9** (**21** から **13** 工程、**17.5%**) への全合成を達成した。更に、類縁体の形式合成についても行い、キラルビルディングブロック **21** の有用性を示すとともに、様々な天然エポキシシクロヘキセノン誘導体に応用可能な新規合成ルートを確認した。



(3) 第 3 章：エピバチジン **10** は、南米エクアドルに生息するヤドク蛙 *Epipeobates tricolor* の皮膚抽出物から単離、構造決定された化合物である。エピバチジンは個体 **750** 匹からわずか **1 mg** という大変微量でしか得ることが出来ない。また、エピバチジンが有する生理活性に関してはマウスを使った動物実験により、モルヒネの約 **200** 倍という非常に強力な鎮痛効果を有するこ

とが明らかとされた。更にエピバチジンは非麻薬性鎮痛剤であるため新規鎮痛剤としてのリード化合物として大変興味深い化合物の 1 つと考えられる。以上の点を考慮し、有機化学的手法を用いてエピバチジンの両鏡像体を大量供給することはその研究の発展において必要不可欠であると考え、エピバチジンの両鏡像体の効率的な合成法を確立することを目的とし本研究を行った。

出発原料として第 2 章でも用いた有用キラルビルディングブロック **21** からアザビシクロ環を先に構築する方法で立体選択的還元反応を鍵段階として、全 14 工程、通算収率 15.5% で天然型エピバチジンの重要中間体であるアザビシクロケトン **29** を合成することに成功した。一方、**21** からアリルアルコール **30** を経由して光延アジド化反応を鍵段階として、全 9 工程、通算収率 20.4% で非天然型エピバチジンの重要中間体であるエノン **31** を合成することに成功した。合成したアザビシクロケトン **29** 及び、エノン **31** からエピバチジンへの変換は既に報告されていることより、エピバチジン **10** 両鏡像体の形式的全合成を達成するとともに **21** を初めて天然アルカロイドの合成に応用し、更なる有用性を示した。



(4) まとめ：以上本論文は、光学活性原料を利用することにより、香料、医薬、農薬等の様々な分野において利用、応用が期待される生物活性天然物の効率的な立体選択的合成法の開発を行ったものである。