

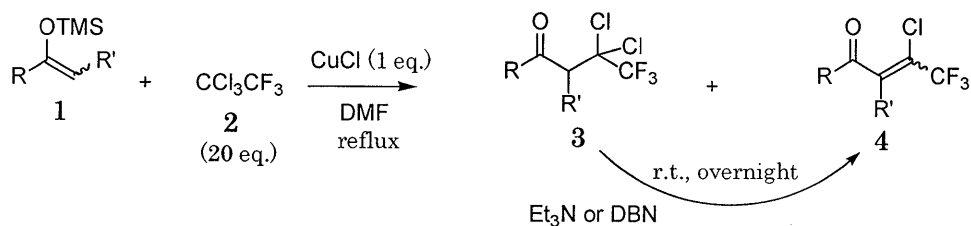
論文の内容の要旨

論文題目 生物活性発現を指標とした環式化合物の合成研究

氏名 上川 徹

天然物を手本としてより機能の向上した生物活性を有する環式化合物を見だし、安全に、できれば安価に大量供給可能な実用的な手法を提供するため、1) 有用性の高い含フッ素有機化合物のビルディングブロックの開発およびそれを用いた環式化合物、 β -トリフルオロメチルピロール類の合成、2) フッ素化学、アミジン骨格に着目した殺虫活性を有する *N*-フェニルアミジン誘導体の合成、3) 安全な植物ステロールから出発した医薬品ケノジオールの立体選択的な合成について検討した。

様々な合成反応にトリフルオロメチル基を有するビルディングブロックとして有用であると考えられる β -クロロ- β -トリフルオロメチル- α , β -不飽和カルボニル化合物 (4) は、安価で入手容易な CCl_3CF_3 (2) とシリルエノールエーテル (1) を塩化第一銅触媒存在下反応させた後、塩基で処理し脱 HCl することで簡便に合成できた。



芳香族ケトン類から誘導したシリルエノールエーテル (R = 芳香環) の場合、ピリジル

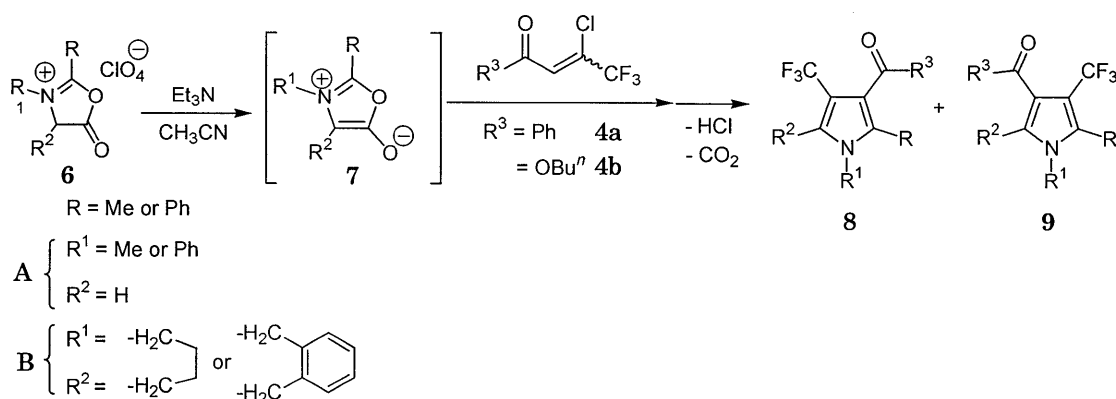
ケトン ($R = 2$ -ピリジル) では目的物が得られず、デオキシベンズイン ($R = \text{Ph}$, $R' = \text{Ph}$) は収率 14%であったが、一般的に中程度の収率 44-70%で得ることができた。

一方、脂肪族ケトン類から誘導したシリルエノールエーテル ($R = \text{脂肪族}$) との反応は一般に低収率で、反応部位が立体的に空いているピナコロン ($R = \text{Bu}^t$, $R' = \text{H}$) や、歪んだ脂環式ケトンであるシクロペンタノン ($R, R' = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) のシリルエノールエーテルとの反応の場合は収率 15-39% で目的物が得られた。また、ケトンだけでなく酢酸へキシルエステルのケテンシリルアセタールとも反応することがわかり β -クロロ- β -トリフルオロメチル- α , β -不飽和エステルを合成できた (収率 20%)。

生成物は幾何異性体の混合物として得られる場合が多く E/Z 比は、基質によって異なり HCl が *anti* 脱離する時のコンホメーションの安定性を反映しているものと考えられた。

さらに、触媒作用の大きな $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ (**5**) で検討した結果、いずれの反応基質でも収率が向上した。特に、塩化第一銅触媒では得ることができなかったピリジルケトンやシクロヘキサノン誘導体も合成可能であった。

次に、得られた β -トリフルオロメチル-不飽和カルボニル化合物を用い、1, 3-双極性環化付加反応による生物活性が期待されるピロール類の合成を検討した。単環性の **munchnone** (**7A**) との反応では、位置選択的に β -トリフルオロメチルピロール類 (**8**) のみが得られることがわかった。収率は、反応性の大きなケトン (**4a**) とは 56-89%であったが、エステル (**4b**) とは 9-33% であった。

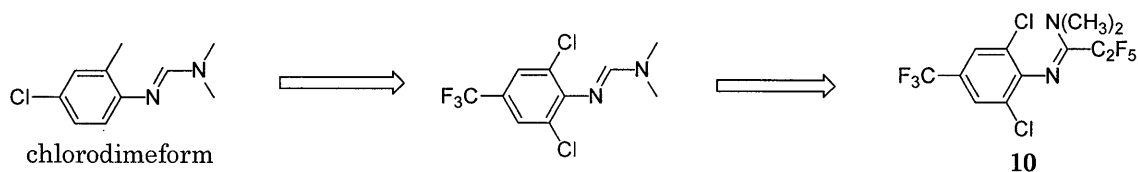


複環性 **munchnone** (**7B**) とは、単環性の場合と異なり一般に 2つの位置異性体 (**8**, **9**) の混合物となり、いずれの場合も単環性 **munchnone** で位置選択的に得られた **8** が優先して生成した。分子軌道計算の結果から **munchnone** (1,3-双極子) と **4a**, **4b** との反応はいずれもフロンティア軌道のエネルギー差が最少となる双極子の HOMO 支配型で進行するものと考えられた。この HOMO (dipole)-LUMO (dipolarophile) の相互作用によって、生成物の配向選択性を説明することができた。

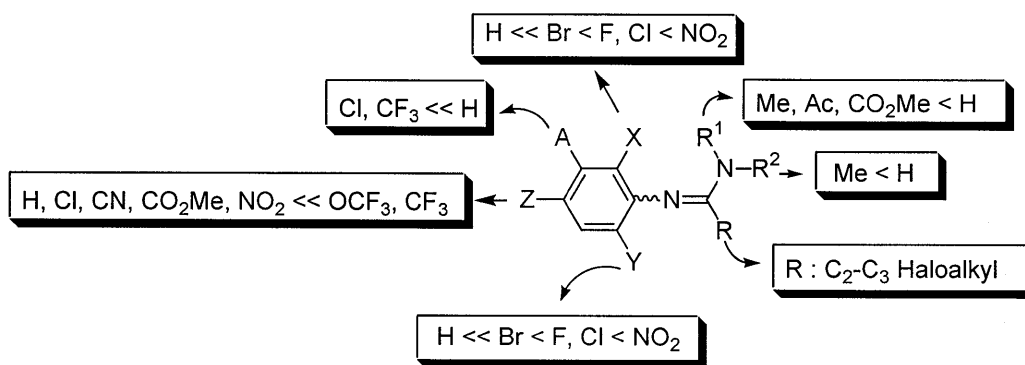
このように、 β -クロロ- β -トリフルオロメチル- α , β -不飽和カルボニル化合物

の合成法を見出し、さらにそれを用い、生物活性が期待されるピロール類を1, 3-双極性環化付加反応により合成することに成功した。

高活性で安全性に優れ、安価で新規な殺虫剤の創製を目指し含フッ素化合物とアミジン類に着目した探索研究の結果、フッ素で置換された単純な構造を有するリード化合物 (10) を見いだした。



このリード化合物から詳細に周辺化合物を合成、評価しチャバネゴキブリに対する構造活性相関を明らかにし、構造最適化を行った。

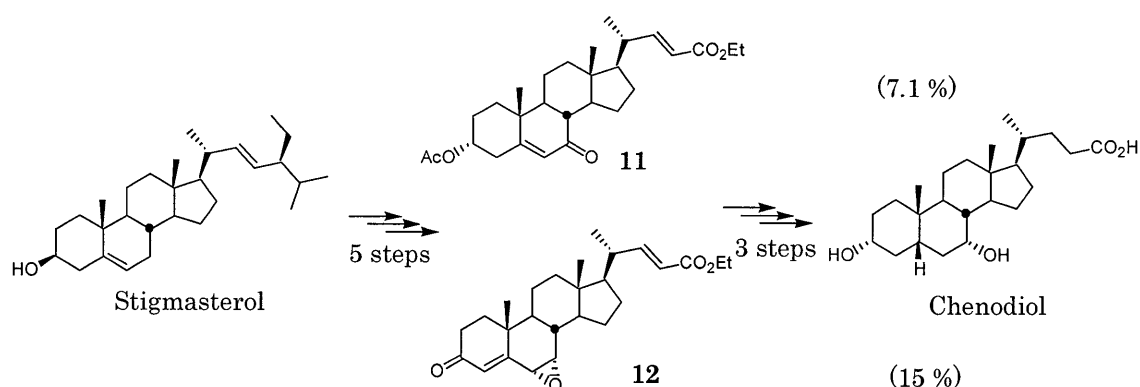


ベンゼン環2, 6-位は、ハロゲン原子、ニトロ基が好ましく、3, 5-位を置換すると失活した。4位は、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基が好ましく、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ基等は失活した。アミジン部位は、窒素原子は無置換アミノ基が好ましく、無置換アミノ基へと代謝され易い置換基程活性の低下が小さかった。側鎖のアルキル基は、ハロゲン原子で置換されている必要がありその長さは炭素数2~3程度が最も好ましかった。

このように、構造最適化を行いリード化合物の16倍以上高活性である市販剤（ペルメトリン）の活性をも凌駕する化合物群を見いだした。このアミジン類は工業的にも、短工程で簡便に合成可能な単純な骨格を有しており、これからの展開に期待が持たれる。

ケノジオールは、胆汁中のコレステロールを低下させコレステロール系の胆石を溶解させる医薬品として用いられている。工業的には比較的安価な、牛の胆汁から得られるコー

ル酸を原料として製造していると思われる。牛海綿状脳症（BSE: Bovine Spongiform Encephalopathy）いわゆる狂牛病の問題の点から、高リスク部位である、牛の脳、脊髄、眼を原料とする医薬品、化粧品は禁止される動きも出ている。現時点で牛の胆汁から得られるコール酸を原料とすることは規制されていないし、勿論安全性について十分な科学的な検討が必要ではあるが、大衆の支持を得る上では好ましいこととは言えない。そこで、安全な原料である植物性のステロールであるスチグマステロールを出発原料とするケノジオールの合成を検討した。その結果、2通りの合成ルートを開発することができた。



最初のルートでは、スチグマステロールの3位水酸基の反転、7位アリル位の酸化、側鎖のオゾン酸化、Wittig反応により11を経て、7位の立体選択的還元、側鎖およびB環の立体選択的水素添加反応、加水分解により8工程、総収率7.1%でケノジオールを合成できた。

収率の点で満足いくものではなかったため、さらに検討を重ねた結果、スチグマステロールの二重結合の移動を伴う3位水酸基のOppenauer酸化、側鎖のオゾン酸化、Wittig反応、ジエノン体へのクロラニルによる酸化、位置選択的エポキシ化により12を経て、エポキシの位置選択的還元的開環及び側鎖、エノンの立体選択的水素添加、立体選択的3位ケトンの還元、加水分解により8工程、総収率15%で合成できた。

安価なコール酸を原料とするよりも3工程ほど多く、また収率も十分に満足いくものではない。また、反応試薬、反応溶媒、反応温度など工業的な製造の視点から考えると改良すべき課題も多い。しかしながら、今回の合成で安全上懸念のない豆類由来の植物性ステロールを原料としケノジオールを合成できることが判明した。この方法論を用いさらに改良を重ねていくことで、十分に工業的製法になり得る可能性が大きいことを示すことができたものと考えている。また、ステロイド類の構造変換における様々な有機合成化学的概念を提供できたと考えている。