

論文内容の要旨

応用生命化学 専攻
平成 15 年度博士課程 進学
氏名 石橋 尚樹
指導教員名 渡邊 秀典

論文題目 有用な生物活性を有する複素環天然有機化合物の合成研究

天然には有用な生物活性を有する天然有機化合物が数多く存在し、有機合成化学者にとって魅力的な標的化合物となっている。筆者はその中でも複素環を有するものに着目し、インドール環を有する甘味物質 Monatin とエポキシラクトン環を有する NFRD 阻害物質 Nafuredin の合成研究を行なった。

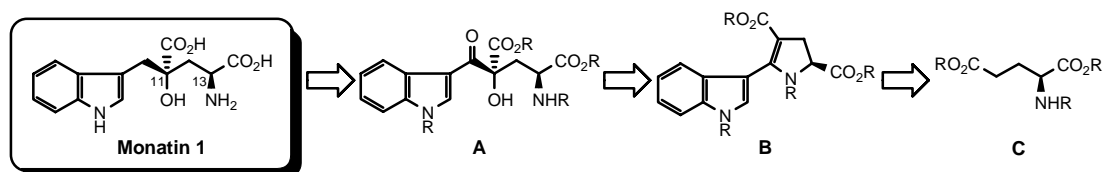
1. 甘味物質 Monatin の合成研究

甘味は我々の食生活に喜びを与える重要な要素の 1 つである。しかし代表的な甘味物質であるショ糖は肥満や虫歯を始めとするさまざまな健康問題の原因にもなることからショ糖に代わる甘味物質の開発が盛んに行われ、現在ではアルパルテームを始めとする様々な甘味物質が実際に用いられている。実用化に際し甘味物質には風味が良く強い甘味を有することだけではなく、低カロリーで人体に対して安全であること、熱や酸に安定であることなどが求められる。また日常的に口にすることであり、消費者心理を考えると天然由来のものの方が望ましい。これらの点から天然由来の甘味物質 Monatin は甘味料として実用化が可能なのではないかと考え合成研究を行った。

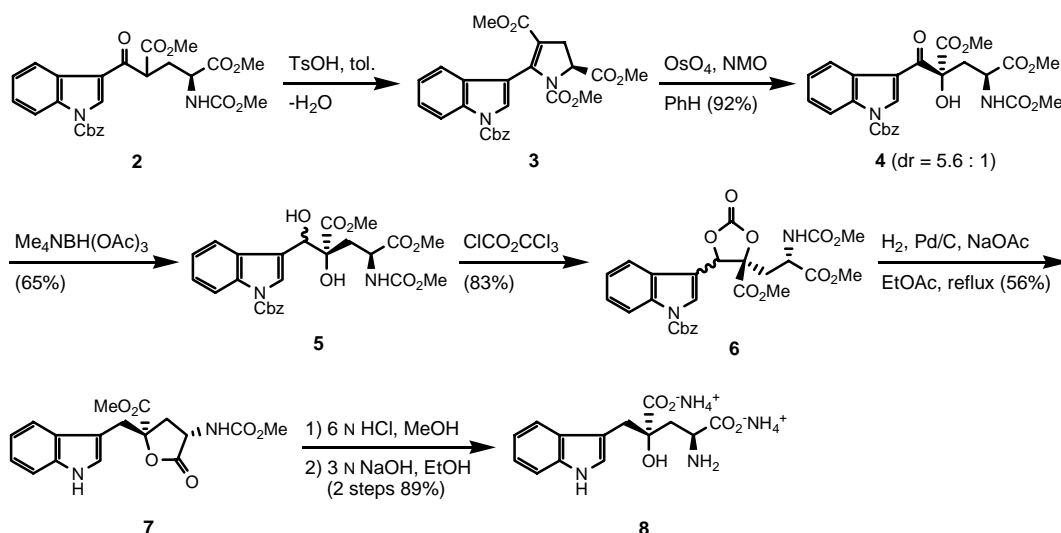
Monatin は 1992 年に Vlegaar らによって南アフリカに自生する低木 *Schlerochiton ilicifolius* より単離、構造決定された化合物で、ショ糖の 800 倍～1400 倍もの甘味を有すると報告されている。これまでにいくつかのグループにより全合成が達成されているが、筆者は Monatin の実用化もにらんで、より簡便で効率的な合成法を開発することを目的とした。

Monatin は L-グルタミン酸の γ 位が 3-インドリルメチル基と水酸基で置換された化合物であり、11 位と 13 位に不斉点を有する。13 位については L-グルタミン酸の不斉を利用することとし、その不斉を利用して 11 位に立体選択的に水酸基を導入しようと考えた。

すなわち L-グルタミン酸保護体 C をジヒドロピロール B へと導き、立体的にすいている紙面下側から酸化することにより望む立体を有するヒドロキシケトン A が得られると考えた。A のケトン部位をメチレンまで還元した後、脱保護を行うことにより Monatin が得られると考え合成を開始した。



L-グルタミン酸保護体のジアニオンとインドール-3-カルボン酸塩化物のカップリングにより得られるβ-ケトエステル 2 を酸触媒により脱水環化し、ジヒドロピロール 3 へと導いた。この化合物に対し、四酸化オスミウムを用いて酸化を行うことにより高収率、高立体選択的にヒドロキシケトン 4 を得ることができた。4 のケトン部位を直接メチレンに還元しようと種々検討したが、分子内の窒素と還元的に環化した生成物を与えるのみであった。そこでケトンを一旦アルコールへと還元し、ジオール 5 とした。このジオールについても同様の環化生成物を与え易かったが、環状カルボナート 6 とした後、還流条件下、加水素分解を行うことによりラクトン 7 へと導くことができた。最後に脱保護とイオン交換樹脂による精製を経て Monatin をアンモニウム塩 8 として得ることができた。L-グルタミン酸から 10 工程で総収率は 12%であった。

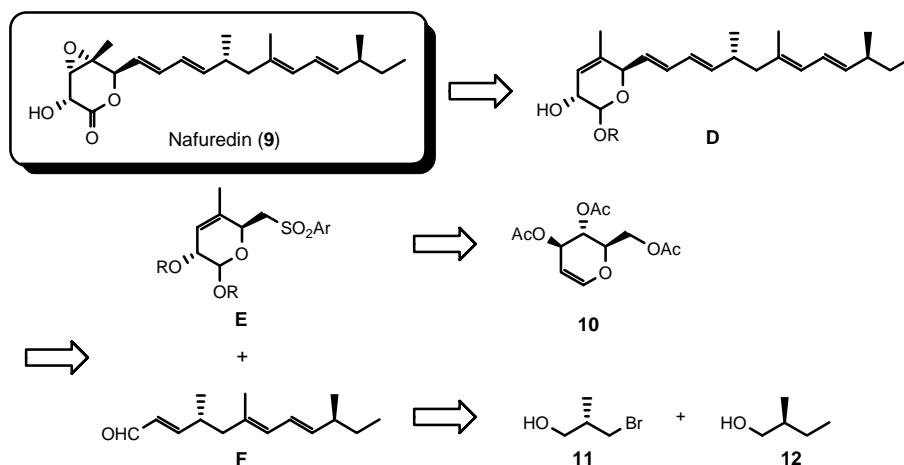


これまでに知られている光学活性体の合成例の中で最も工程数の少ない合成法を開発することができた。実用化が可能な合成法とまでは言えないが、新たな方法論を提供することができた。またジヒドロピロールの酸化が高収率かつ高立体選択的に進行することを見出した。この方法は他の天然物合成にも応用可能であると考えている。

2. NFRD 阻害物質 Nafuredin の合成研究

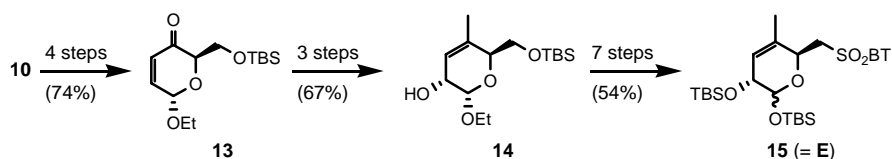
寄生蠕虫は人間や家畜の健康を害し、ときには死に至らしめるなど世界中で深刻な被害を与えている。最近では薬剤耐性のもも見つかり新規抗寄生蠕虫剤の開発が待たれている。そのような状況下、2001年に大村らは黒麹カビ *Aspergillus niger* FT-0554 の培養液より、寄生線虫 *Ascaris suum* の電子伝達系 NADH-fumarate reductase (NFRD) を阻害する化合物 Nafuredin を単離、構造決定した。Nafuredin は IC_{50} 12 nM という強力な阻害活性を有している上に、羊に対する経口投与により副作用を伴わずに寄生虫を駆除できることが知られており、選択的な抗寄生虫剤として期待できる。

全合成については大村らにより達成されているが、工程数が長く効率の悪いものであった。そこで筆者は Nafuredin の有用な活性に着目し、より効率的な合成法の開発を目指して合成研究を行った。

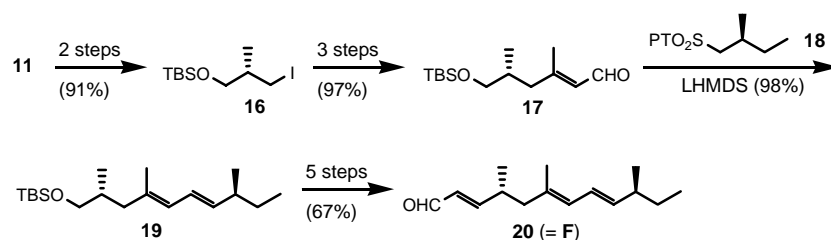


合成計画として左側6員環部分 E と右側側鎖部分 F を結合する収束的な方法を考案した。Julia カップリングによる E と F の結合を経てアルコール D とした後、環内 2 重結合のエポキシ化、ラクトールの酸化により Nafuredin へと導こうと考えた。E、F はそれぞれトリアセチル-D-グルカール 10、市販の光学活性アルコール 11、12 より合成しようと考えた。

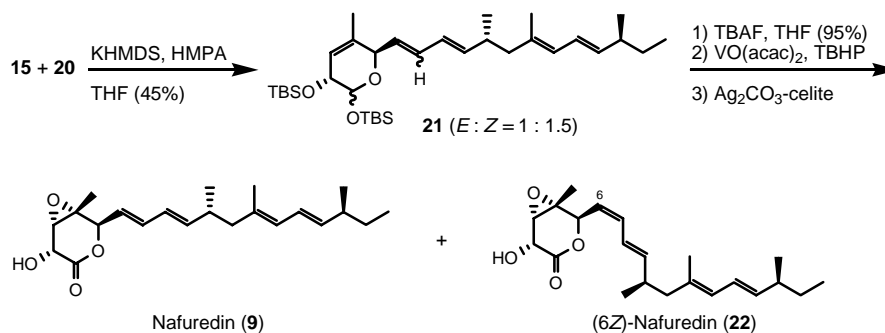
実際の合成についてであるが、10 を既知の方法によりエノン 13 へと導き、メチル基の導入、転位反応等を経てアリルアルコール 14 とした後、1 級水酸基のスルホンへの変換、2 級水酸基の TBS 保護などを経て E に相当するスルホン 15 を得ることができた。



また、アルコール **11** より既知の手法を用いてヨウ化物 **16** を合成し、不飽和エステルへの共役付加等を経て α,β -不飽和アルデヒド **17** とした。このアルデヒドとアルコール **12** より2工程で得られるスルホン **18** の Julia カップリングによりジエン **19** が単一異性体として得られた。その後、酸化還元、増炭などの工程を経て **F** に相当する α,β -不飽和アルデヒド **20** を得ることができた。



得られたスルホン **15** およびアルデヒド **20** を用いて Julia カップリングを行ったところ、中程度の収率ながらカップリング体 **21** を幾何異性体の混合物として得ることができた。これらは分離不可能であったが¹H NMRの積分値の比から *EZ*比はおよそ 1 : 1.5 であった。続いて TBAF により 2 つの TBS 基を除去してジオールとした後、アリルアルコールとの水素結合を利用して位置および立体選択的エポキシ化を行なった。最後に Fetizon 試薬によりラクトールを選択的に酸化して Nafuredin (**9**) の全合成に成功した。同時に (6*Z*)-Nafuredin (**22**) も得られたが、これらはシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離が可能であった。



本合成により既知の方法に比べ工程数を大幅に短縮することができた。今後は Julia カップリングの収率、*EZ* 選択性の向上を図り、実用的な合成法を確立したいと考えている。

3. まとめ

以上筆者は、有用な生物活性を有する複素環天然有機化合物の合成研究を行なった。甘味物質 Monatin に関してはこれまでで最も工程数の少ない効率的な合成法を開発することができた。また NFRD 阻害物質 Nafuredin についても *EZ* 選択性に問題を残すものの工程数の少ない効率的な合成法を開発することができた。