

論文の内容の要旨

応用生命化学 専攻
平成17年度博士課程 入学
氏名 土居 史尚
指導教員名 渡邊 秀典

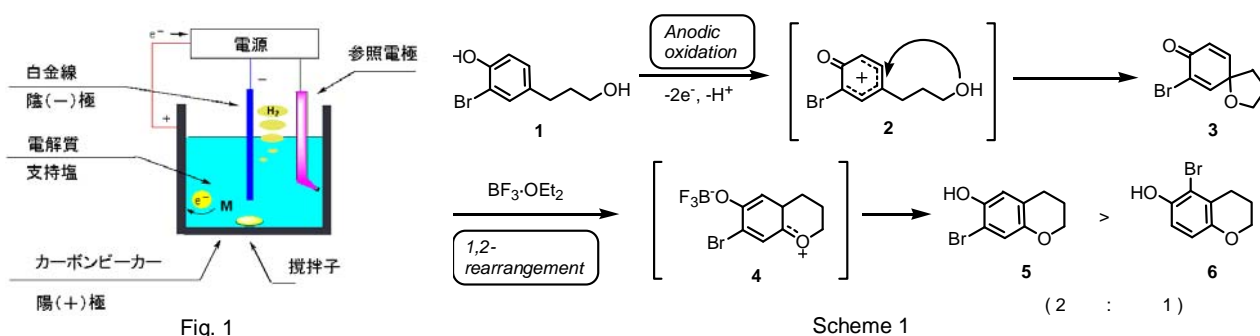
論文題目

新規なアプローチによる生物活性複素環化合物の合成研究

21世紀において最も期待される技術として医療技術と環境技術があげられる。こうした中、有機合成の手法は医・農薬など多分野で今や必須の技術になっており、「モノづくり」の視点から医療、環境問題ともに重要な役割を担っている。ゆたかな生活に貢献するとともに、環境に配慮して手法や効率面など「つくり方」も視野にいれて行わなければならない。筆者は、環境調和型の電極反応を鍵反応とした Heliannuol 類の合成研究と効率合成を指向した神経保護活性を有する Kaitocephalin の合成研究を行った。

① Heliannuol 類の合成

電極反応は電子そのものが反応し「廃棄物」を出さずに「重金属」と同様の反応を行えることから、有害物質を使用しない、出さないというグリーンケミストリーの観点から近年注目されつつある。電極を設置して、電源を ON にして電流を流すだけという操作の簡便さや、それに伴う安全性、さらに経済性の高さなどが評価できる。Fig.1 に本研究で使用した電極装置の図を示した。反応容器を兼ねたカーボンビーカーを陽 (+) 極とし、白金線を陰 (-) 極として電源につなぐだけで設置できる簡単な装置である。あとは溶媒に基質を溶かしてこれに電流を流せば反応が進行する。

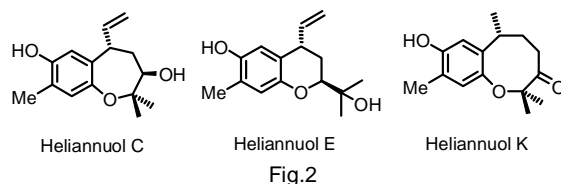


電極反応を用いたフェノール類の酸化反応として *o*-ハロゲン化フェノール誘導体 **1** を陽極酸化に

付すことでカチオン中間体 **2** を経由しスピロジエノン化合物 **3** が得られることが知られている

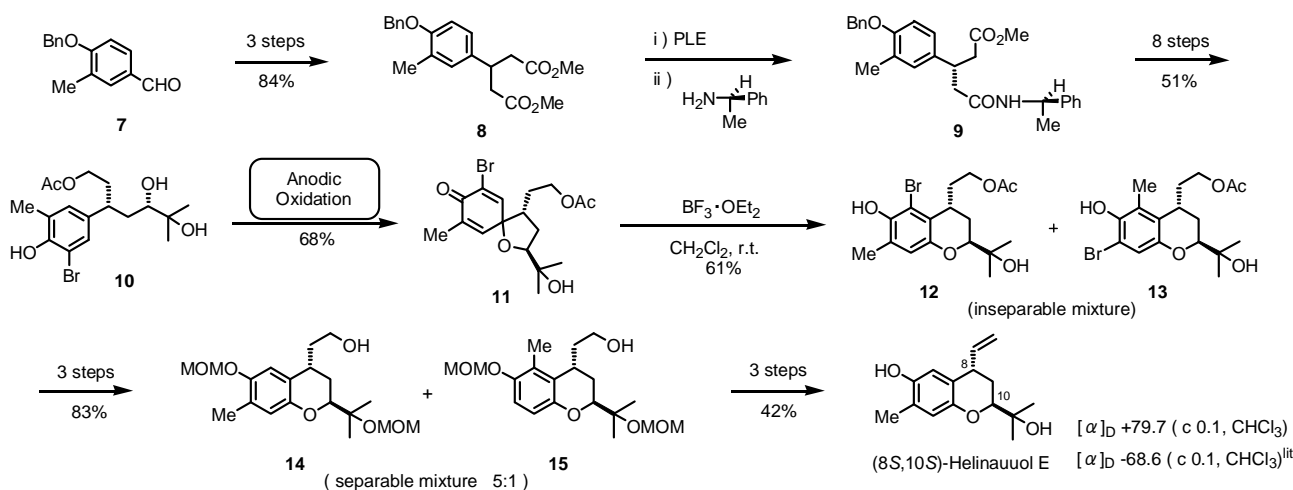
(Scheme 1)。さらにスピロジエノン体 **3** は Lewis 酸を作用させると室温以下で容易に環拡大型の 1,2-転位反応が進行し、臭素を避けて転位した **5** を主生成物とした 6-ヒドロシクロマン化合物 (**5** および **6**) を与える。この一連の反応は新規な 6-ヒドロシクロマン型骨格の構築法となりうる。筆者は電極反応を鍵反応とするこの構築法を用いて天然物合成に応用することとした。

Fig.2 に本合成研究のターゲット化合物である heliannuol C, E, K を示した。Heliannuol 類 はスペイン産ヒマワリ (*Helianthus annuus* L. cv. SH-222) より単離されたセスキテルペンであり、アレロケミカルズ

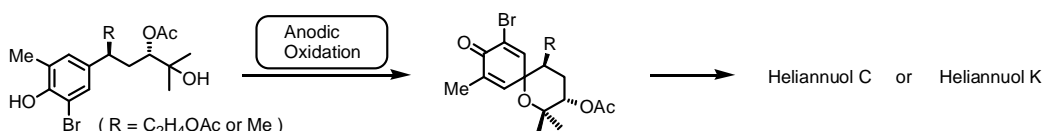


(他感物質) に分類される生物活性物質である。これらは植物伸長阻害活性を示すことから環境にやさしい除草剤として期待されている。現在までに heliannuol A-L が単離、構造決定されているが heliannuol E はこれらの中で唯一 6-ヒドロシクロマン骨格を有している。筆者は先の合成法が容易に適用できる heliannuol E の合成研究から着手した。

出発原料である既知アルデヒド **7** から 3 工程で炭素伸長を行いジエステル体 **8** へと導き、PLE を用いた酵素加水分解反応で非対称化しベンジル位の不斉点を構築した。得られたモノカルボン酸を (*R*)-フェニルエチルアミンと縮合した後、再結晶により 100% de で **9** を得ることができた。化合物 **9** より Wittig 反応、Sharpless の不斉ジヒドロキシル化による 2 級水酸基の導入を経て電解基質 **10** へと導いた。化合物 **10** を陽極酸化に付したところスピロジエノン体 **11** が良好な収率で得られ、さらに $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を作用させると転位反応も容易に進行し、望むクロマン型化合物 **12**、**13** の混合物が得られた。これらは脱臭素化、メトキシメチル化、脱アセチル化を経て **14**、**15** に導くと分離精製が可能となり、天然物と同骨格を有する **14** が優先的に得られていることが判った。最後にベンジル位のエキソオレフィンの構築と脱保護を行い、(*8S,10S*)-heliannuol E の合成を達成した。また天然物の立体化学は (*8S,10S*) 体と報告されていたが、旋光度の符号が異なったことから、本合成研究により天然物の絶対立体配置を *8R,10R* と構造訂正を行うに至った。



本合成法を拡張させ陽極反応による六員環スピロジエノン中間体を構築することで七、八員環を有する (-)-heliannuol C および (±)-heliannuol K の全合成も達成した。

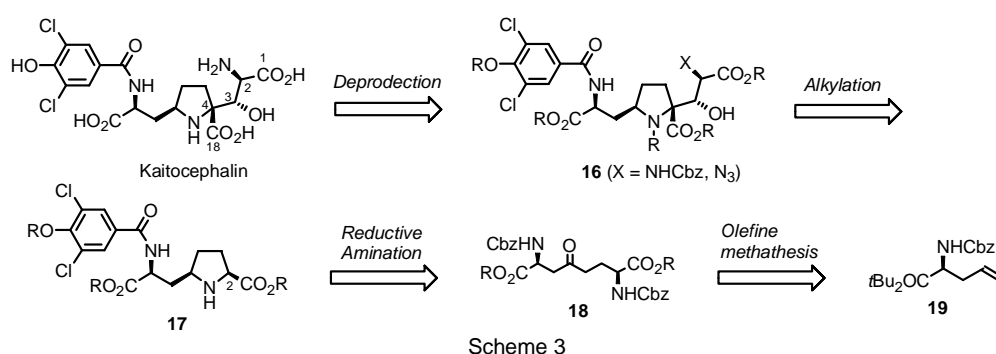


② Kaitocephalin の合成

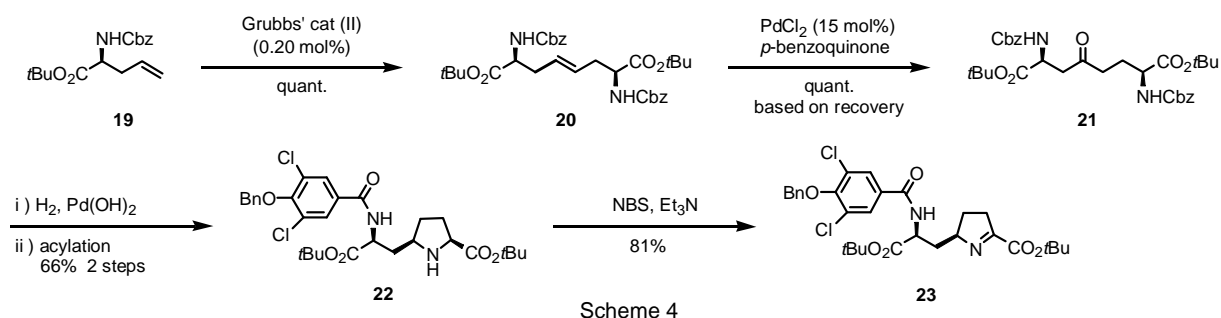
グルタミン酸は神経細胞間の情報伝達を担う重要な興奮性の神経伝達物質であり、グルタミン酸受容体の活性化を介して学習や記憶など様々な神経機能を調節している。あらゆる細胞に存在し神経伝達物質として働くグルタミン酸であるが、過剰なグルタミン酸神経伝達は脳、神経疾患を惹き起こす興奮毒性を併せ持つ。例えば脳卒中などの脳虚血時の際には大量にグルタミン酸が放出されるが、これにより惹き起こされる興奮毒性が神経細胞死へと至らしめることが知られている。高齢化社会の進んだ日本では脳卒中は三大死因の一つとなっており、また死に至らずとも重度の後遺症を残すことから重要な医療問題のひとつとなっている。また癲癇などの痙攣発作もグルタミン酸による興奮毒作用を原因とする。これらの疾患に対応する特効薬は未だに存在しないため、グルタミン酸受容体に対する効果的な拮抗剤の探索が創薬の分野では精力的に行われている。

Kaitocephalin は 1997 年に糸状菌 *Eupenicillium shearii* PF1191 から単離された化合物であり、その構造は 3 つのアミノ酸が炭素-炭素間で結合したユニークな構造のアミノ酸である。本化合物は NMDA, AMPA 受容体に対して強力な拮抗作用を示し、グルタミン酸が惹き起こす神経細胞への興奮毒性に対し強力なアンタゴニスト作用を示すことから、脳卒中などの疾患に対する神経保護薬のリード化合物として期待される。また細胞毒性も低く、魅力的な天然有機化合物であるが、**kaitocephalin** は現在天然からは得られなくなっており、有機合成法でしか供給できなくなっている。これまでに 3 例の全合成が報告されているが、いずれも効率的な合成法とは言い難い。これらを背景とし筆者は今後の生物学的試験などのためにも効率に供給できる合成法の確立を目的とし合成研究に着手した。

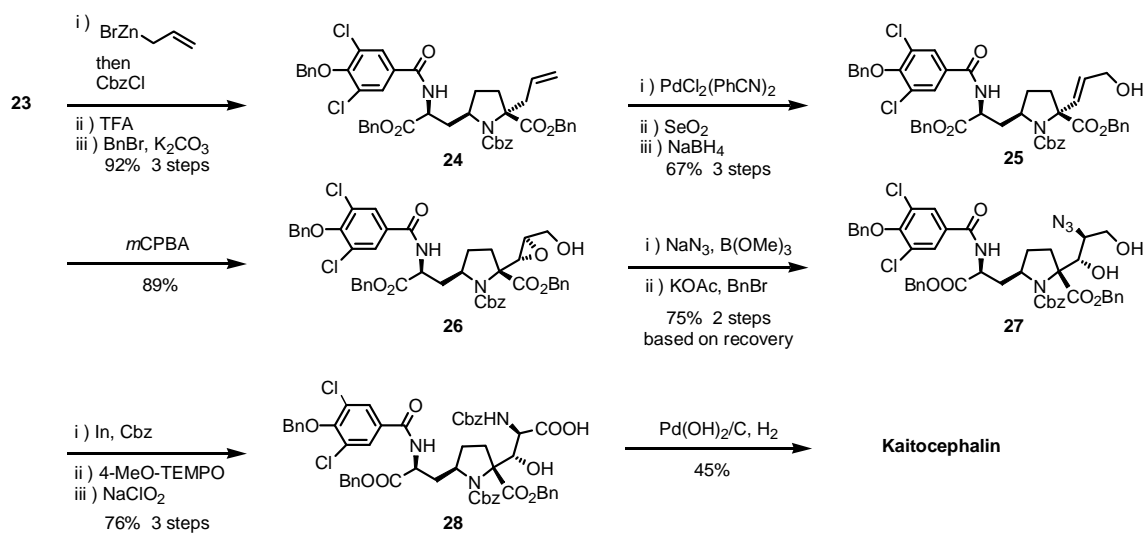
合成戦略を **Scheme 3** に示した。過去の知見よりグルタミン酸骨格部分 (**C1-C4** と **C18**) がアンタゴニスト活性に重要であることが判っている。筆者は右側グルタミン酸骨格部分における構造活性相関研究のアナログ合成にも対応できるルートを指向し、**C1-C3** 部分を合成の後半に導入する合成戦略を計画した。**Kaitocephalin** は、天然物に対応する官能基を有する化合物 **16** の脱保護で得ることとし、**16** はピロリジン骨格の化合物 **17** の 2 位への炭素鎖の導入で得られると考えた。ピロリジン体 **17** は還元的アミノ化反応を経てケトン **18** から導くこととし、**18** はアリルグリシン保護体に対しオレフィンメタセシスによるホモカップリングを行い、Wacker 酸化を行うことで得られると予想した。この計画を元に合成研究を行った。



既知の (*S*)-アリルグリシン保護体 **19** を Grubbs 試薬を用いてホモカップリングし **20** とし、続いて Wacker 酸化に付すことでケトン **21** を得た。次に接触水素化にて還元的アミノ化を行い、ピロリジン環を構築した後、一級アミンを選択的にアシル化し、モノアミド体 **22** を得ることができた。化合物 **19** からわずか 4 工程で天然物の左側部分を効率的に構築できた。続いて NBS を用いて **22** のピロリジン環を位置選択的な酸化によりイミン体 **27** へと変換した。



左側部分の合成に成功したので次に C1-C3 部分の導入を行った。Barbier 反応により **23** にアリル基を立体選択的に望みの立体化学で導入することができ、この段階でベンジルエステル体へと変換し化合物 **24** を得た。続いてオレフィン位置の移動とアリル位の酸化を行いアルコール **25** へと導いた。次に mCPBA によるエポキシ化を行ったところ、反応は立体選択的に進行し望む立体化学を有するエポキシ体 **26** を容易に得ることができた。アジド基の導入は宮下らの条件を用いることで可能であったが、フェノールの脱ベンジル化も起こってしまったことから、再度ベンジル化することでアジド体 **27** を得ている。アジド基を還元して Cbz 体へと変換した後、一級アルコールの酸化によりカルボン酸 **28** とした。最後に接触水素化により脱保護を行って **Kaitocephalin** へと導くことができた。



化合物 **19** より 18 工程総収率 7.4 % であり、従来の合成法よりもはるかに効率的な合成を確立することができた。

まとめ

以上筆者は、heliannuol 類と kaitocephalin の合成を行った。Heliannuol 類の合成では環境調和を意識した電極反応を天然物合成に組み込むことに成功した。グリーンケミストリー的手法の実用化に一步貢献できたといえる。また kaitocephalin の合成ではこれまでより効率的で実用的な合成法を確立することができた。これによりグラムスケールの供給も可能であり、神経生物学や医薬の分野に貢献できると考えている。