

論文の内容の要旨

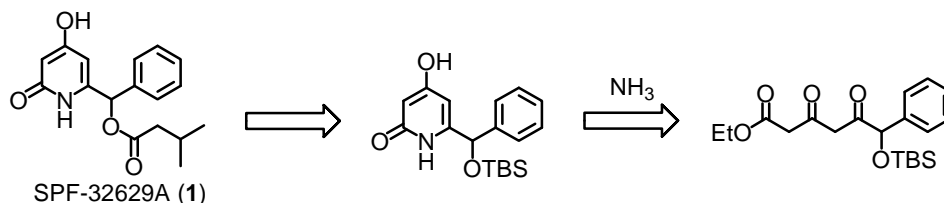
応用生命化学専攻
平成 18 年度博士課程入学
氏名 小平 晃久
指導教員名 渡邊 秀典

論文題目 4-ヒドロキシピリドン構造を有する天然生理活性物質の合成研究

天然から産出される生理活性物質の中で 4-ヒドロキシピリドン類は、その多様な生理活性から創薬研究などにおいて注目を集めている化合物群である。筆者はこれら 4-ヒドロキシピリドン類の絶対立体配置の決定と効率的な合成法の確立を目指し、SPF-32629A (**1**) および militarinone A (**2**) の合成研究を行なった。

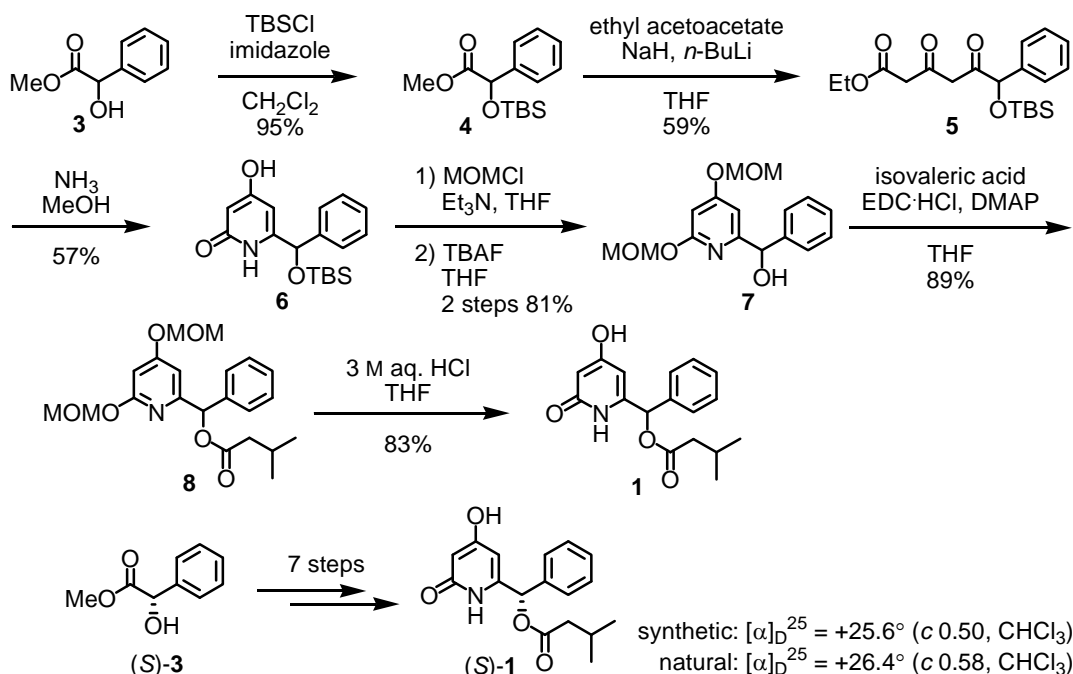
1. SPF-32629A の合成研究

SPF-32629A (**1**) は *Penicillium* sp. SPF-32629 より単離された化合物であり、トリプシン様プロテアーゼの一種ヒトキマーゼに対する選択的な阻害活性を示す。**1** の立体化学は未決定であったため、筆者は 3,5-ジケトエステルからのアンモノリシスによるピリドン環形成を鍵反応に、**1** のラセミ体および光学活性体を合成し、絶対立体配置を決定することとした。



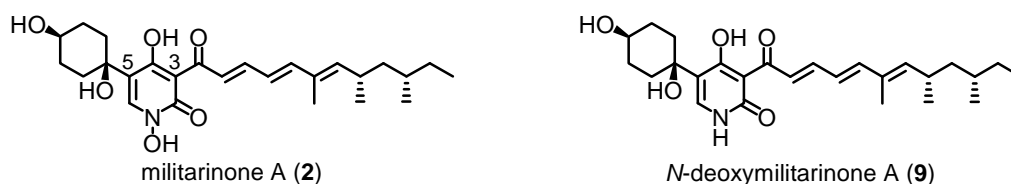
まずラセミ体の合成を行なった。マンデル酸メチル **3** から出発し、TBS 基による保護とアセト酢酸エチルのジアニオンとの反応を経てジケトエステル **5** を得た。これをメタノール中アンモニアと反応させると、予想通り 4-ヒドロキシピリドン **6** が生成した。ピリドン **6** の環上の水酸基を MOM 基で保護した後、TBS 基を除去し、生じた水酸基をエステル化して **8** を得た。最

後に MOM 基を酸処理で除去することにより **1** を 7 工程 19% で合成することに成功した。光学活性体の合成は (*S*)-マンデル酸メチルを出発物質にラセミ体と同様に進めていき、光学純度が保持されていることをキラル HPLC により確認した。合成品の旋光度の符号が天然物と一致したため、天然物の立体化学を *S* 配置であると決定できた。



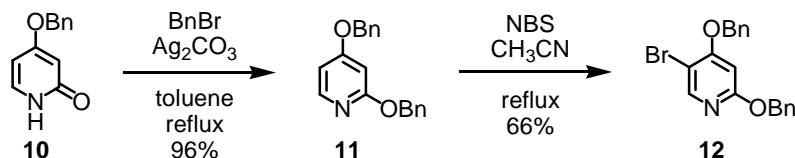
2. Militarinone A の合成研究

Militarinone A (**2**) は *Paecilomyces militaris* より単離された化合物であり、神経細胞発育作用というこれまでの 4-ヒドロキシピリドン類には知られていなかった活性を有する。また、**2** には類縁体として *N*-deoxymilitarinone A (**9**) などが存在する。これらの化合物が側鎖の末端側に有する 2 つの不斉メチル基は、互いが *syn* の位置関係にあると ^{13}C -NMR から推定されているものの、その絶対立体配置は未決定であった。

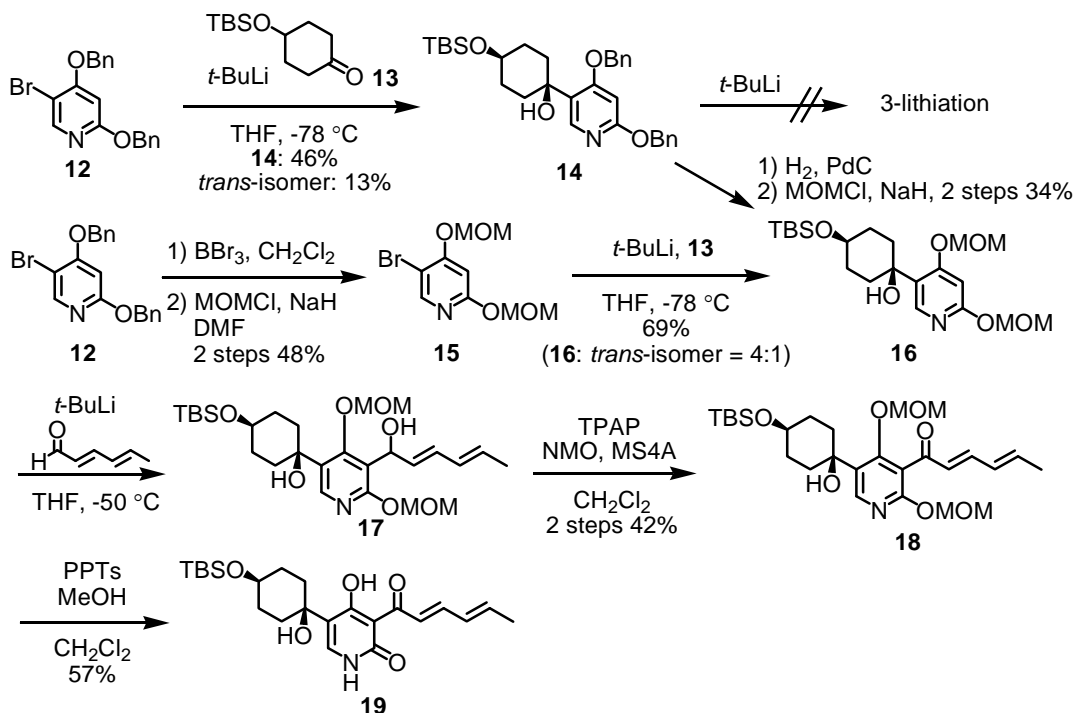


筆者は **2** の合成にあたり、窒素上の水酸基を合成の最後に導入することとし、3 位と 5 位の置換基をピリジン環上での 2 回のリチオ化により導入する合成計画を立案した。リチオ化の手段として当初、3 位と 5 位をともにオルトリチオ化により活性化できないかと考えたが、2,4-ビス MOM オキシピリジンでは 3 位の活性化は成功したものの 5 位での反応が進行しなかった。そこで、5 位のリチオ化にはハロゲン-金属交換反応を用いることとし、既知物質 **10** から 2 工程で 5-ブロモピリジン **12** を合成した。ハロゲン-金属交換反応は速やかに進行する反応であるため、

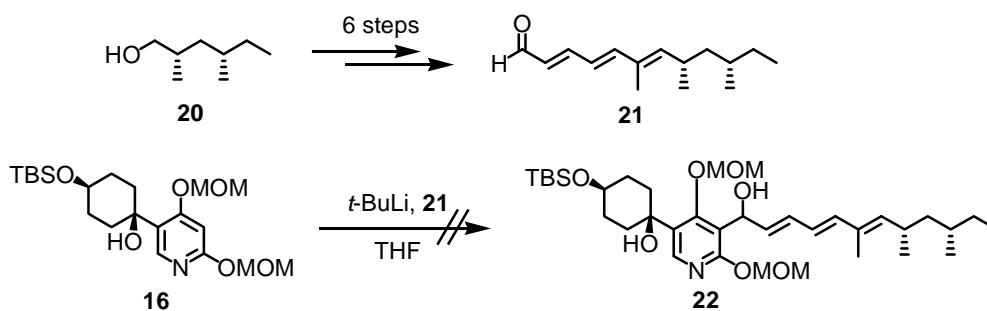
12では5位が優先的にリチオ化されると予想し、5位に置換基を導入した後に3位をオルトリチオ化によりアルキル化することとした。



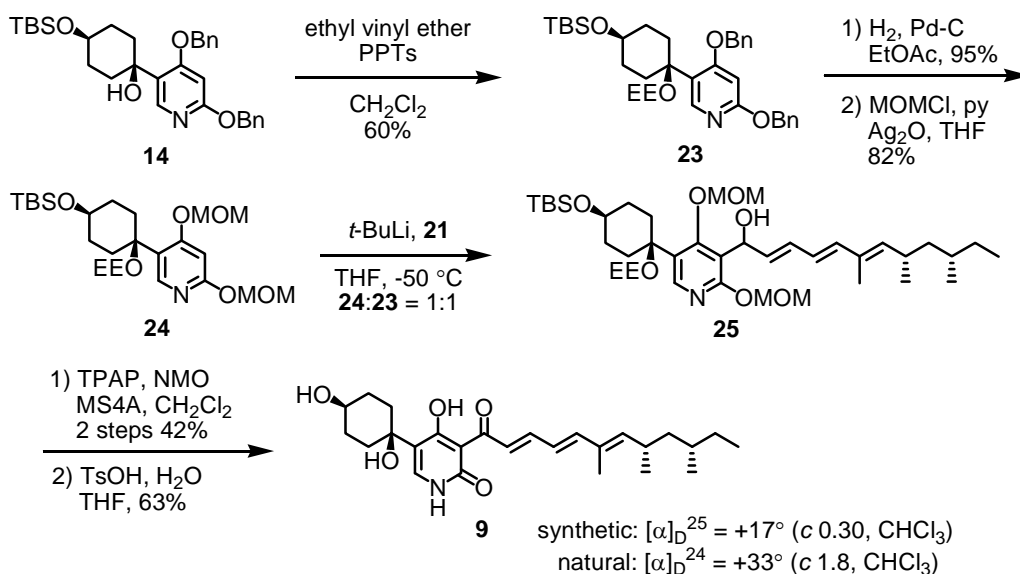
ブロモピリジン **12** の5位のリチオ化とケトン **13** との反応は予想通り進行し、シクロヘキシルピリジン **14** を得た。しかし、**14** では3位のオルトリチオ化が進行しなかったため、保護基をオルトリチオ化に適した MOM 基へと変換することとした。**14** からの保護基の変換も可能であったが、**12** から保護基を変換すれば5位での反応もより円滑に進行するのではないかと考えた。実際に MOM 保護体 **15** を合成し **13** との反応を行なったところ、ベンジル基保護体より高収率、高立体選択的に **16** が得られた。さらに、**16** の3位でのオルトリチオ化は望み通り進行し、ソルビンアルデヒドとの反応により3-置換体 **17** が得られた。さらに、つづく TPAP 酸化と酸による脱保護により、ピリドン **19** へと変換できた。



こうして置換基導入の方法が確立できたため、実際の側鎖に相当するアルデヒドを合成し、**16** との反応を試みることにした。側鎖に含まれる二つの不斉メチル基の立体化学については、ここでは *S,S* 配置と仮定し、既知の光学活性アルコール **20** から6工程でアルデヒド **21** を合成した。しかし、実際に **16** と **21** との反応を行なったところ、目的物 **22** は得られず **21** が分解するのみであった。



アルデヒド **21** では反応が進行しなかった理由として、アルデヒドの共役系が延長したことにより反応性が低下した可能性や塩基性条件に不安定になった可能性が考えられた。この問題は反応の際に加える塩基量を抑え、かつピリジンのオルトリチオ化率を向上することで解決できると考え、これまで遊離の状態であった 3 級水酸基を保護することとした。**16** の 3 級水酸基の保護は成功しなかったため、**14** に対して酸で EE 基を導入することで 3 級水酸基を保護し **23** を得た。その後、保護基をベンジル基から MOM 基へと変換してピリジン **24** とし、オルトリチオ化とつづくアルデヒド **21** との反応を試みた結果、3-置換体 **25** が **24** と 1:1 の混合物として得られた。**24** をケトンへと酸化した後、*p*-トルエンスルホン酸で脱保護することにより **9** の合成を達成した。合成品と天然物は NMR スペクトルが一致し、旋光度の符号も一致したため、天然物の立体化学は *S,S* 配置であると決定できた。現在は **2** の全合成に向け、**9** やその保護体を用いて窒素への水酸基の導入方法を検討している。



まとめ

以上のように、筆者は 4-ヒドロキシピリドン環を有する天然物の合成研究を行なった。その結果、SPF-32629A および *N*-deoxymilitarinone A をそれぞれ合成し、絶対立体配置を決定することができた。