

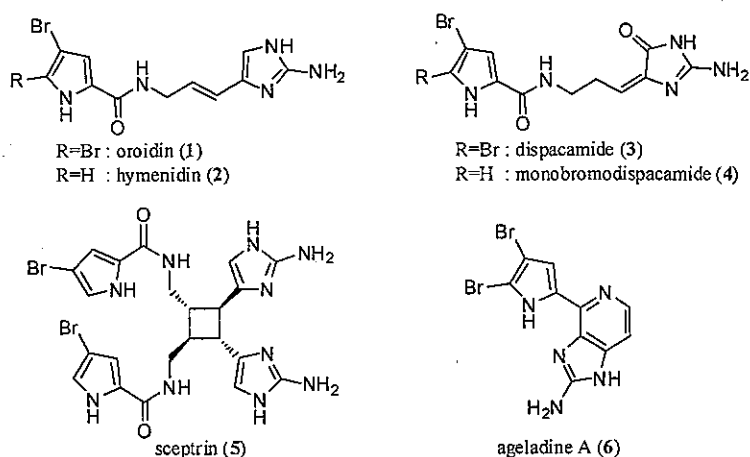
## 論文の内容の要旨

論文題目 2-アミノイミダゾール骨格を有する  
天然有機化合物及びその類縁体の合成研究

氏名 安藤 尚基

オロイジン(1)などに代表される 2-アミノイミダゾール骨格を有する天然有機化合物群は、非常に種類が豊富であると共に幅広い薬理活性を示すことが最近明らかとなってきた (Figure 1)。その中にはマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)阻害やロイコトリエン B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>)拮抗作用など、創薬に携わる研究者の興味を引く生理活性を示す化合物も数多く存在する。また、これらの天然有機化合物群は、構造的にも既存のライブラリー化合物とは異なる構造を有しており、この点からも非常に興味深い化合物群と言える。そのため、数多くの研究者によって、この一連の天然有機化合物の全合成研究が進められ、今もなお精力的に取り組まれているのが現状である。

Figure 1. Structures of representative 2-amino-1*H*-imidazole alkaloids.

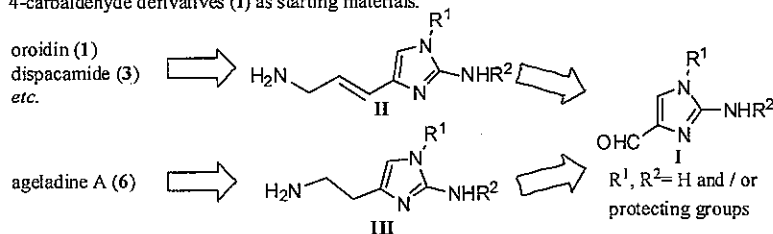


これら一連の天然有機化合物合成の大きなポイントとしては、特徴的な構造である 2-アミノイミダゾール環を如何にして導入するかにある。これまでの報告を見ると、その導入法は多種多様であるが、大きくは以下の 2 つに分類される。1 つ目は、全合成の終盤に 2-アミノイミダゾール環を構築する方法、2 つ目

は、同じく全合成の終盤にイミダゾール環の 2 位にアミノユニットを導入する方法である。前者は、あまり安定ではない  $\alpha$ -ハロケトンや  $\alpha$ -アミノケトンなどを經由する必要がある、後者は、爆発性のアジドやジアゾニウム試薬を使用するなどの問題がある。また、いずれも全合成の終盤に実施されることが多いことから、2-アミノイミダゾール骨格を有する多様な化合物群の合成を考えた場合には、それぞれ異なる出発物質から合成を開始する必要性が生じると共に、その誘導体合成には、多くの制限がかけられ、効率的な合成法とは言い難い。以上のように、これまで報告されている合成法では、多様な 2-アミノイミダゾール骨格を有する天然有機化合物やその誘導体を幅広く効率的に合成することは難しい。そこでこれまでとは異なるアプローチの仕方で、一連の天然有機化合物及びその誘導体の効率的な合成法の確立を目指すことにした。具体的には、共通の骨格である 2-アミノイミダゾールを有する合成素子を出発原料とする合成ルートの確立を目指した。

その合成素子としては、2-アミノイミダゾール-4(5)-カルボアルデヒド誘導体 I が最も適した構造であると考え、これを用いた一連の天然有機化合物及びその類縁体合成を計画した(Figure 2)。ところが、意外なことに、最適な合成素子と考

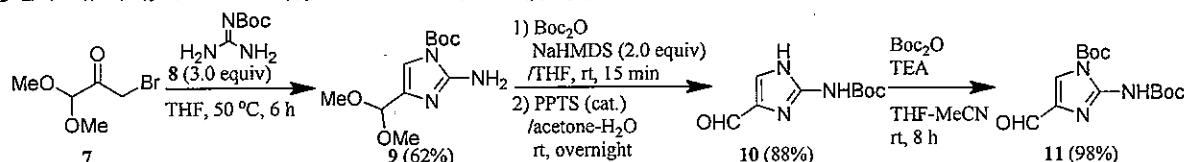
Figure 2. Retrosynthetic analysis of 2-aminoimidazole alkaloids using 2-amino-1H-imidazol-4-carbaldehyde derivatives (I) as starting materials.



唯一知られている方法も、熱分

解など過酷な反応条件が多く、工程数も多いことから、利用し難い方法であった。そこで、まずは 2-アミノイミダゾール-4(5)-カルボアルデヒド誘導体 I の簡便且つ効率的な合成研究から本研究を開始した。

種々検討を重ねた結果、Scheme 1 に示すように、3-ブロモ-1,1-ジメチルプロパン-2-オン(7)と *t*-ブトキシカルボニルグアニジン(8)を用いることにより、簡便且つ効率的に目的の合成素子である 2-アミノイミダゾール-4(5)-カルボアルデヒド誘導体 10 や 11 を合成することに成功した。



Scheme 1. Synthesis of 2-amino-1H-imidazol-4-carbaldehyde derivatives (10 and 11)

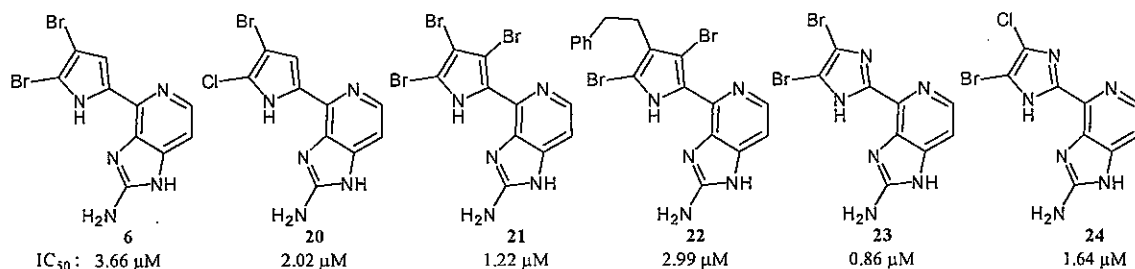
そこで次にこの合成素子を用いた天然有機化合物の全合成を実際に行い、この合成素子の有用性を明らかにすることとした。まずは、2-アミノイミダゾールを有する代表的な化合物であるオロイジン(1)やヒメニジン(2)の合成を行った。ポイントとなる E 体のオレフィン部分の構築は、Julia/Kocienski オレフィネーション反応を応用することで達成し、合成素子 11 からトータル 4 工程で、それぞれ 1 を 46%、2 を 52% の収率で得ることに成功した(Scheme 2)。



細胞外マトリックスを分解するメタロプロテアーゼの一種である。MMPs には、これまでに 30 以上のサブタイプが報告されており、それぞれ異なる機能を有することがわかっている。例えば MMP-2 や MMP-9 は、血管新生に関与すると考えられており、その阻害剤は抗がん剤などとして現在期待されている。また、MMP-3 は、関節リウマチの発症に深く関わっている酵素と考えられており、関節リウマチ患者のバイオマーカーとして広く認識されている。このように様々な機能に関与している MMPs であるが、その中で今回筆者は MMP-12 に着目した。MMP-12 は免疫系細胞の 1 つであるマクロファージから主に分泌される分泌型の MMP であり、炎症部位でのマクロファージの浸潤に深く関わっていると考えられている。したがって、MMP-12 の阻害剤は、マクロファージの浸潤によって引き起こされる様々な炎症性の疾患、例えば慢性閉塞性肺疾患(COPD)、喘息、肺気腫、リウマチなどの関節炎や動脈硬化症などの治療薬になりうると期待される。そこで次に、本化合物を基にした新規 MMP-12 阻害剤の創製を目指し、今回確立した全合成ルートを応用した類縁体合成を実施した。その結果、主にピロール環部分の変換を中心に、40 化合物以上の類縁体合成を効率良く行うことができた。得られた類縁体の MMP-12 阻害活性測定を実施した結果、以下の構造活性相関が明らかとなると共に、天然型 **6** を上回る阻害活性を有する 5 類縁体(Figure 3)を得ることに成功した。

- 1) MMP-12 阻害活性を発現するためには、アゲラジン A(**6**)の 2 位に相当する位置に臭素原子や塩素原子を導入することが必須である。
- 2) 高い MMP-12 阻害活性を発現するためには、**6** の 3 位に相当する位置に臭素原子の導入が必要である。ただし、阻害活性発現という点では、3 位は 2 位よりも置換基の許容性は大きい。
- 3) 高い MMP-12 阻害活性を発現するためには、**6** の 1 位に相当する窒素原子上のプロトンの酸性度の強度が重要であり、強度が高いほど高い阻害活性を示す。

Figure 3. MMP-12 inhibitory activity of ageladine A(**6**) and its analogs **20-24**.



以上まとめると、本研究で筆者は、現在非常に注目を浴びている 2-アミノイミダゾール骨格を有する天然有機化合物及びその誘導体の効率的な合成法の確立を目指し、研究を行ってきた。その結果、2-アミノイミダゾール-4(5)-カルボアルデヒド誘導体を出発原料とすることで、効率的且つ簡便に 2-アミノイミダゾール骨格を有する一連の化合物、オロイジン(**1**)、ヒメニジン(**2**)、ディスパカミド(**3**)、モノプロモデイスパカミド(**4**)、及びアゲラジン A(**6**)を合成することに成功した。また、これまでほとんど合成例が知られていなかった出発原料である 2-アミノイミダゾール-4(5)-カルボアルデヒド誘導体 **10**, **11** の簡便な合成法も合わせて開発することに成功した。更に、同一の出発原料から MMP-12 阻害活性を有するアゲラジン A の誘導体合成も行い、MMP-12 阻害活性発現に必要な部位を明らかにすると共に、天然物よりも 4 倍程度阻害活性の高い化合物 **23** を見出すことができた。

以上のように、本研究成果は多くの 2-アミノイミダゾール骨格を有する天然有機化合物及びその誘導体合成に非常に有用であり、今後本研究成果が新たな創薬の一助を担うことに期待する。以上