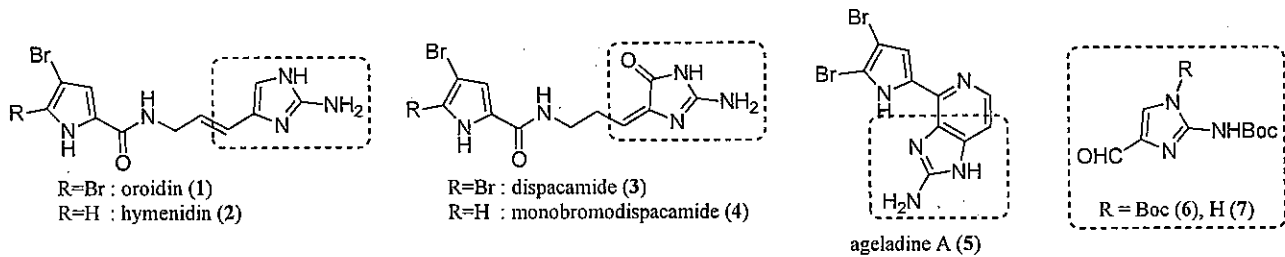


安藤は、「2-アミノイミダゾール骨格を有する天然有機化合物及びその類縁体の合成研究」のタイトルで、以下の博士研究を行った。

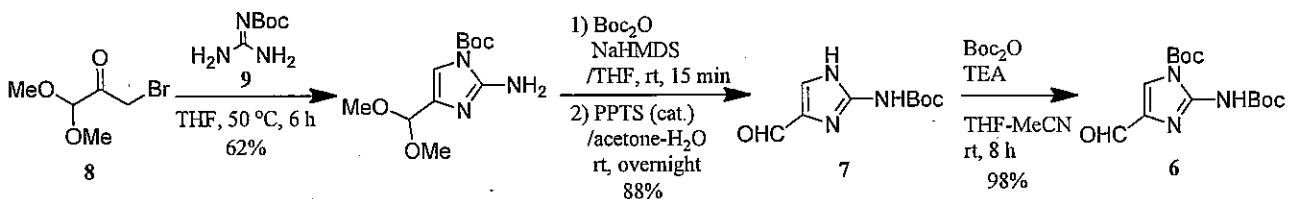
オロイジン(1)に代表される 2-アミノイミダゾール骨格を有する天然有機化合物群は、非常に種類が豊富であると共に幅広い薬理活性を示す (Figure 1)。その中にはマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)阻害やロイコトリエン B₄ (LTB₄)拮抗作用など、興味深い生物活性を示す化合物も数多く存在する。また、これらの天然有機化合物群は、構造的にも既存のライブラリー化合物とは異なる構造を有している。安藤は、今まで簡便な合成法が報告されていなかった 2-アミノイミダゾール-4(5)-カルボアルデヒド誘導体 6, 7 の実用的合成法を開発するとともに、1~5 の合成を達成した。特にアゲラジン(5)の全合成は世界初の達成例であり、確立した合成ルートに基づき 40 種類以上の類縁体合成をおこなった。得られた類縁体の MMP-12 阻害活性測定を実施した結果、天然物 5 を上回る阻害活性を有する 5 類縁体を得ることに成功した。

Figure 1. 2-アミノ-1-イミダゾールアルカロイド類と鍵中間体 (6, 7)



6や7は、単純な構造であるにもかかわらず、その良好な合成法はなかった。唯一報告されている方法も、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、全合成には利用し難い方法であった。まず安藤は、3-ブロモ-1,1-ジメチルプロパン-2-オン(8)と *tert*-ブトキシカルボニルグアニジン(9)の位置選択的環化反応を見出すことにより、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 6 や 7 を合成することに成功した (Scheme 1)。

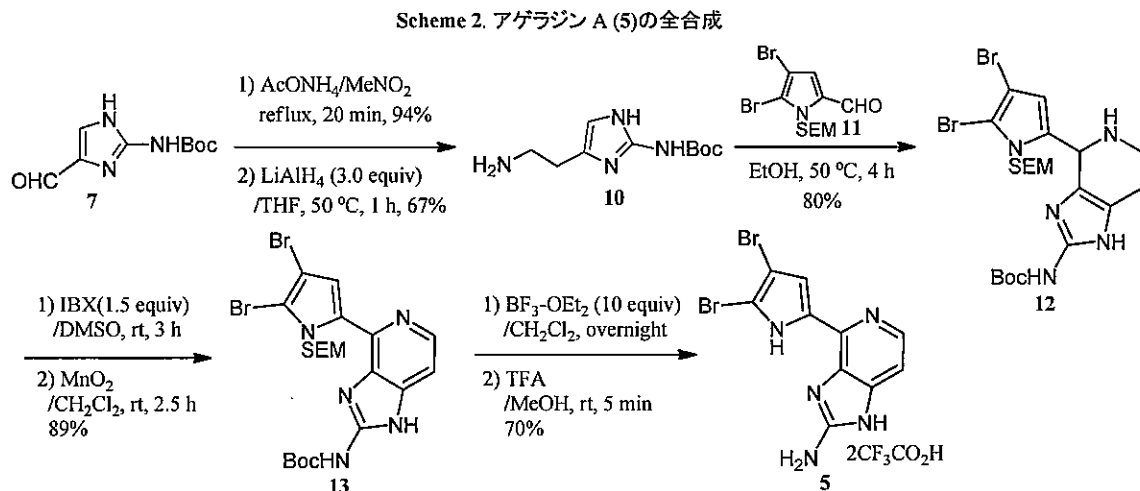
Scheme 1. 鍵中間体6, 7の合成



これらの化合物を鍵中間体として、Julia/Kocienski オレフィン化反応やイミダゾール環の酸化反応などを経て、1~4 の天然物の全合成を高収率で達成した。

次に、これまで全合成の報告が無かったアゲラジン A (5) の合成をおこなった。鍵中間体 7 から容易に合成される 10 とピロールアルデヒド誘導体 11 との Pictet-Spengler 反応は期待通りに進行し、目的のアゲラジン骨格を有するテトラヒドロ体を収率良く得ることに成功した。その後の脱水素芳香化反応 (12→13) には

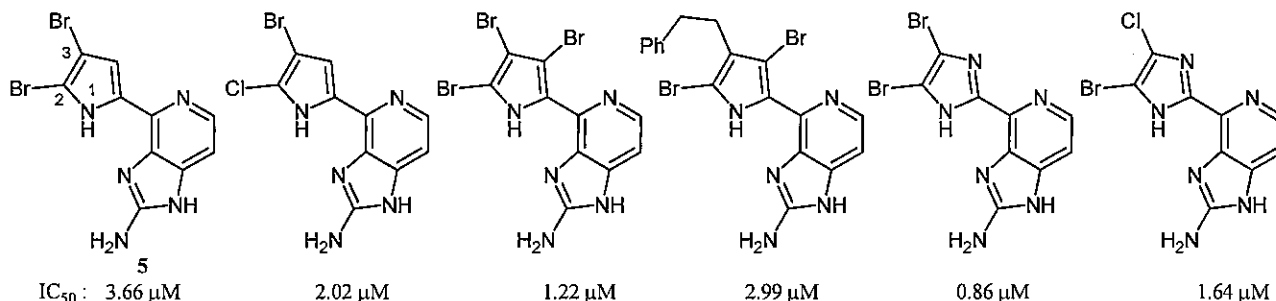
苦勞したもの、最終的にはピロール環の保護基を SEM 基にし、脱水素化を 2 段階($\text{IBX} \rightarrow \text{MnO}_2$)でおこなうことで収率の改善を図ることに成功し、**10** からトータル 7 工程で 31% の収率で全合成を達成することができた(Scheme 2)。



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。安藤は、**5** をリードとした新規 MMP-12 阻害剤の創製を目指し、独自に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。主にピロール環部分の変換を中心に合成を行い、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 2)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 (**5**) の 2 位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、**5** の 3 位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、**5** の 1 位窒素原子上のプロトンの酸性度が重要であり、酸性度が高いほど高い阻害活性を示す。

Figure 3. アゲラジン(**5**)のMMP-12阻害に関する構造活性相関



以上の業績は、創薬科学の進展に有意に貢献するものと評価され、博士(薬学)の授与に値するものと判断した。