

## Synthetic studies on biologically active natural products and related compounds

著者	Oinuma Hitoshi
内容記述	Thesis (Ph.D. in Science)--University of Tsukuba, (A), no. 986, 1992.3.25
発行年	1992
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2241/5221">http://hdl.handle.net/2241/5221</a>

氏名(本籍)	生 <sup>おい</sup> 沼 <sup>ぬま</sup> 齊 <sup>ひとし</sup> (茨城県)			
学位の種類	博士(理学)			
学位記番号	博甲第986号			
学位授与年月日	平成4年3月25日			
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当			
審査研究科	化学研究科			
学位論文題目	Synthetic Studies on Biologically Active Natural Products and Related Compounds (生理活性天然物および関連誘導体の合成研究)			
主査	筑波大学教授	理学博士	柿澤	寛
副査	筑波大学教授	理学博士	安藤	亘
副査	筑波大学教授	工学博士	古川	尚道
副査	筑波大学教授	工学博士	細見	彰

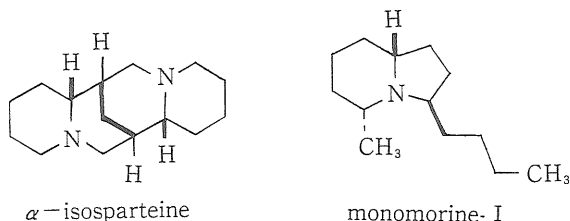
### 論 文 の 要 旨

窒素原子を分子内に有する天然有機化合物はしばしば生化学的あるいは薬理的に興味ある生物活性を示す。これらのうちイソスパルテインなどのアルカロイド類は、合成化学の重要な目標の一つとなっている。また血小板活性化因子PAFは、種々の病気の原因物質として知られているが、その構造に化学的な修飾を加えることにより、PAFの作用を阻害するような物質に変換することも可能であると考えられる。

#### 第1章 4環性キノリジジンアルカロイド $\alpha$ -Isosparteineの合成

Sparteine, lupanine, anagyrineなどの4環性キノリジジンアルカロイドはマメ科植物に多く見いだされ、種々の生物活性を示す。このうち橋頭位および核間に4個の不斉中心が存在し上記の4環性アルカロイド類を代表する物質 $\alpha$ -isosparteineを、ニトロンの1,3-双極子反応を適用して立体選択的に合成している。この物質の4個の不斉中心は、ニトロン2モルとC<sub>5</sub>ユニット1モルとの連続的かつ立体選択的な1,3-双極子付加により導入できると考え、まずシクロペンタジェンを用い計9工程で $\alpha$ -isosparteineを合成した。上記の合成ではアリル位(C-3位)に存在する酸素原子の電子的影響によりニトロンの双極付加の位置選択性が低いため、この点を改善する目的でC<sub>5</sub>ユニットとして4H-ピランを用いニトロンとの環化付加反応により高い位置および立体選択性で付加体の合成に成功している。付加体の接触還元により、N-O結合切断、アセタール結合開裂、シフ塩基の形成および還元が一挙に進行し、目的とする $\alpha$ -isosparteineが得られた。

## 第2章 ファラオ蟻の道しるベフェロモン Monomorine I の合成



monomorine I とヨーロッパ地方に生息する害虫ファラオ蟻の道しるベフェロモンである。この蟻は、通常の殺虫剤では容易に駆除することができない家白蟻で、フェロモンを利用した検知法および駆除法が注目されている。著者はペペリレンとピロリジノンの分子間環化反応を用いて12段階の反応により monomorine I を合成している。

### 第3章 ホスホリパーゼA<sub>2</sub>阻害作用を示すケイ皮酸アミド誘導体の合成

ホスホリパーゼA<sub>2</sub>(PLA<sub>2</sub>)は、細胞膜リン脂質のC-2位のエステル結合を加水分解する酵素で、アラキドン酸や血小板活性化因子PAFの前駆物質などの遊離を律速し、生体の炎症反応に重要な役割を果たすと考えられている。このアラキドン酸カスケードに関わる天然有機化合物として著書は研究の初期の段階でカフェイン酸のアミド誘導体が弱いながら膜結合型PLA<sub>2</sub>を阻害することを見いだした。ついで各種カフェイン酸アミドおよびケイ皮酸アミド誘導体の組織的な合成を行い、細胞膜結合型PLA<sub>2</sub>に対する阻害作用を検討した。その結果、もとのカフェイン酸アミド数千倍の阻害活性を示す誘導体を合成するとともに、ホスホリパーゼの活性点がアラキドン酸と相補的な構造を有しているモデルを提出している。

## 審 査 の 要 旨

monomorineはヨーロッパ地方に生息する有害なファラオ蟻の道しるベフェロモンでありインドリジジン核を有するアルカロイドである。この蟻は通常の殺虫剤では容易に駆除することができないため、このフェロモンを利用した検知および駆除が考えられていた。しかし存在量が極く微量であるため化学的な合成に頼らざるを得ない。2個以上の環の接合点に窒素原子をもつキノリジジンおよびインドリジジン核を有するアルカロイドは特異な生理作用を有しているが、立体選択的な合製法は確立されていなかった。著者がニトロンの1,3-双極付加反応により短工程で位置、および立体選択的に合成する経路を確立したことは優れた成果である。

ホスホリパーゼA<sub>2</sub>は諸種の疾患の原因になるアラキドン酸などの放出をコントロールする重要な酵素であるがその阻害物質および作用点の構造などは知られていなかった。著者が組織的な合成によって阻害物質を発見するとともに活性点の構造モデルを提出したことは今後この分野の発展に寄与するものと高く評価される。

よって、著者は博士(理学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。