



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

γ -Hydroxy- α , β -unsaturated
carbonyl化合物の光学選択的合成と,
それらの抗突然変異原活性に関する研究

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2008-02-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 高井, 克毅 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/2602

氏 名 (本 圃 籍)	高 井 克 毅 (三重県)
学 位 の 種 類	博士 (農学)
学 位 記 番 号	農博甲第 261 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 14 年 3 月 13 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研 究 科 及 び 専 攻	連合農学研究科 生物資源科学専攻
研究指導を受けた大学	信州大学
学 位 論 文 題 目	γ -Hydroxy- α, β -unsaturated carbonyl 化合物の 光学選択的合成と、それらの抗突然変異原活性に 関する研究
審 査 委 員 会	主査 信州大学 教授 入 江 鎧 三 副査 信州大学 教授 柴 田 久 夫 副査 岐阜大学 教授 木 曾 眞 副査 静岡大学 教授 渡 邊 修 治

論 文 の 内 容 の 要 旨

γ -hydroxy- α, β -unsaturated carbonyl 構造 ($-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}=\text{CHCO}-$) は種々の生理活性物質に含まれていて、活性と深い関係があると考えられている。この部分構造は不安定で合成方法は限られている。申請者は、天然物由来及び非天然物由来の各種 γ -hydroxy- α, β -unsaturated carbonyl 化合物を光学選択的に合成し、これらの抗突然変異原活性を測定し、ある種の構造と抗突然変異原活性の関係を明らかにしている。抗突然変異原物質 (bio-antimutagen) は十数前、賀田らにより、DNA に損傷を受けた細胞の突然変異抑制活性物質として見出された活性である。光学選択的な γ -hydroxy- α, β -unsaturated carbonyl 化合物の合成のため、(R)- 及び (S)-2-[(R)-O-MEM-mandeloyloxy]alkanal 類を合成した。合成法は 2-bromoalkanal 類に sodium (R)-O-MEM-mandelate を反応し、生じた diastereoisomer を分離して (R)- 及び (S)-2-[(R)-O-MEM-mandeloyloxy]-alkanal 類を得ている。2 位の配置は得られた octanal 誘導体を 2-octanol に導き旋光度を測定して決定し、光学収率も 97% 以上であること、alkanal 類の (S,R)-体は δ 9.5ppm 付近に、(R,R)-体は δ 9.3ppm 付近に ^1H NMR に基づくシグナルが見られることを見出した。次いで、(R)- 及び (S)-2-[(R)-O-MEM-mandeloyloxy]-alkanal 類と cyclopentanone を反応し、得られた α - β 反応物を酢酸トリウムで処理すると、マンデル酸部分の転移と脱マンデル酸が生じ、光学選択的に (R)- 及び

(S)-1-(2-oxocyclopentyliden)-2-alkanol を得ている。decanol 誘導体の(R)-体が $AD_{50}=4.5 \mu g/ml$ (AD_{50} ; 突然変異頻度を 50%抑制する投与量、ラセミ体 $AD_{50}=6.5 \mu g/ml$ 、(S)-体は活性なし) と (R)-体がより強い活性を示すことを明らかにした。

続いて、octamethylene 及び dodecamethylene 基の両端に 2-(2-penten-4-olide)又は 2-(2-nonen-4-olide)の結合した化合物を対応する diester から同様の方法で合成している。これら化合物群に天然物由来の Ancepsenolide が含まれている。抗突然変異原活性を測定し、この場合には、構造の違いによって(R,R)-体又は(S,S)-体に抗突然変異原活性が見られ、不斉中心の配置と活性との関係は複雑であることを明らかにした。又、活性中心と考えられる butenolide 部分の合成法について新しい見解を得ている。

これらの化合物の合成に加え、 γ -位水酸基に変わり酸素原子や硫黄原子を導入した oxa-型や thia-型化合物を合成し、同様の活性を比較した。2-oxocyclopentylidene 型の場合、酸素原子や硫黄原子の導入は抗菌活性を著しく増加するが、末端に水酸基を導入すると抗菌活性は消失し抗突然変異原活性があらわれること、直鎖型脂肪酸の場合、抗菌活性、抗突然変異原活性は弱い、 $-OCH_2CH=CHCO-$ 部分構造と末端カルボン酸の距離によっては中程度の抗突然変異原活性を示すことが判明した。

審 査 結 果 の 要 旨

この論文は、天然物由来及び非天然物由来の各種 γ -hydroxy- α, β -unsaturated carbonyl 化合物を合成し、これらの抗突然変異原活性を測定し、構造と抗突然変異原活性の関係を明らかにしようとしている。抗突然変異原物質(bio-antimutagen)は十数前、賀田らにより、DNA に損傷を受けた細胞の突然変異抑制活性物質として見出された。この論文は、1)光学選択的な γ -hydroxy- α, β -unsaturated carbonyl 化合物の合成法の確立、2)合成物の大腸菌を用いた抗突然変異原活性の比較による抗突然変異原活性の強い構造の探索より構成されている。

光学選択的な γ -hydroxy- α, β -unsaturated carbonyl 化合物の合成法の確立の部分は以下の様である。a) 2-[(R)-O-MEM-mandeloyloxy]alkanal 類を合成して、生じた diastereoisomer を分離することにより alkanal 類の 2 位に関する不斉中心の光学分割に成功している。更に、それぞれの octanal 誘導体を 2-octanol に導いて旋光度を既知の(R)体と(S)-体の旋光度と比較し、diastereoisomer の (S,R)-体と(R,R)-体を決定している。この結果から NMR で (S,R)-体と(R,R)-体でアルデヒド水素のケミカルシフトが異なることを見出し、diastereoisomer の (S,R)-体と(R,R)-体を簡便に識別する方法を確立している。光学的収率は 97%以上である。以上の方法は着想も優れ、これまで知られていないので、高く評価できる。b) a)の様に得た(2R)-又は(2S)-2-[(R)-O-MEM-mandeloyloxy]alkanal 類と cyclopentanone/diester 類のアルドール反応物を酢酸ナトリウム/水素化ナトリウムと反応させるとマンデル酸部分の転移と脱マンデル酸が生じ、 γ -hydroxy- α, β -unsaturated car

bonyl 化合物を光学選択的に合成できる事を見出している。この一連の反応はこれまで知られていない新規な反応であって、高く評価できる。一般に γ -hydroxy- α, β -unsaturated carbonyl 化合物は、酸、アルカリに不安定で合成法は限られている。この方法を用いて光学選択的に(R)-及び(S)-1-(2-oxocyclopentyliden)-2-alkan-ol 類を合成し、decanol 誘導体の(R)-体が $AD_{50}=4.5 \mu g/ml$ (AD_{50} ; 突然変異頻度を 50%抑制する投与量、ラセミ体 $AD_{50}=6.5 \mu g/ml$ 、(S)-体は活性なし)と(R)体がより強い活性を示すことを明らかにしている。

続いて、octamethylene 及び dodecamethylene 基の両端に 2-(2-penten-4-olide)又は 2-(2-nonen-4-olide)の結合した化合物を対応する diester から同様の方法で合成している。これら化合物群に天然物由来の Ancepsenolide が含まれている。抗突然変異原活性を測定し、この場合には、構造の違いによって(R,R)-体又は(S,S)-体に抗突然変異原活性が見られ、不斉中心の配置と活性との関係は複雑であることを明らかにしている。又、活性中心と考えられる butenolide 部分の合成法について新しい見解を得ている。

これらの化合物の合成に加え、 γ -位水酸基に変わり酸素原子や硫黄原子を導入した oxa-型や thia-型化合物を合成し、同様の活性を比較している。

以上について、審査委員全員一致で本論文が岐阜大学大学院連合農学研究科の学位論文として十分価値あるものと認めた。

基礎となる論文

- 1) K. Takai and R. Iriye, Enantioselective Synthesis of Ancepsenolide and its analogs, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **65**, 1903-1906 (2001).
- 2) K. Takai, A. Nakamura, K. Shibutani, and R. Iriye, Bio-antimutagenic and Microbicidal Activities of 1-(2-Oxocyclopentyliden)-3-Oxadecane and the Derivatives against Mutagenic *Escherichia coli* WP2 B/r *trp*⁻, *Biocontrol Sci.*, (2002)印刷中。