



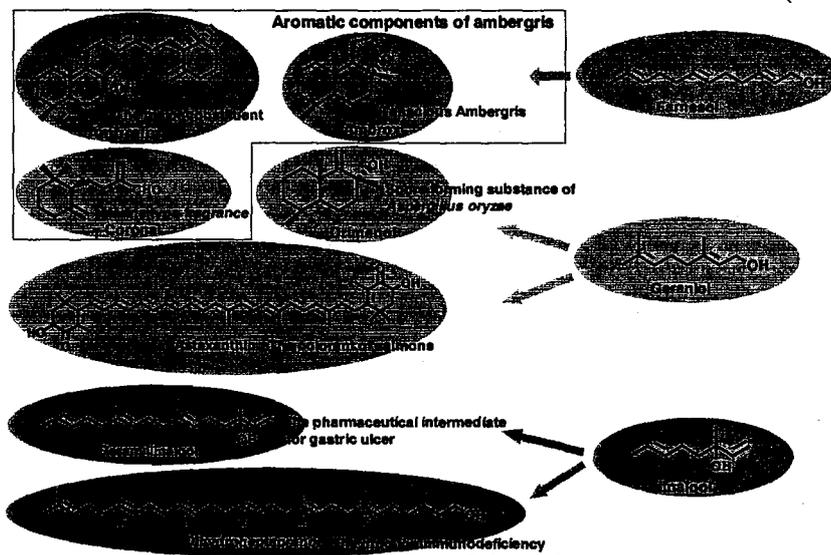
# 論文内容要旨

## 序論

生命維持の基本にかかわり多くの生物種に共通な一次代謝産物に対して、限られた生物が生産する二次代謝産物には特徴的な生物活性を有するものが多く、古くから薬や毒物として利用されてきた。二次代謝産物は、酢酸-マロン酸経路、メバロン酸経路、シキミ酸経路、アミノ酸経路の4種類の経路で生合成される。中でもメバロン酸経路により生合成されるテルペノイド類にはC<sub>10</sub>、C<sub>15</sub>、C<sub>20</sub>、C<sub>25</sub>・・・からなる様々な生理活性物質が知られている。例えば植物から得られる香気物質 Geraniol や Linalool などのモノテルペン(C<sub>10</sub>)をはじめ植物ホルモンアブシジン酸やジベレリンなどのセスキテルペン(C<sub>15</sub>)、ジテルペン(C<sub>20</sub>)、ステロイド類(C<sub>30</sub>)、カロテノイド類など、枚挙にいとまがない。

この様に一群のテルペノイドは嗅覚、味覚をはじめとする生理活性物質としてわれわれの生活に大きく結びついており、その供給には工業的的化学合成が不可欠となっている。

著者は、これらの産業上有用な生理活性テルペノイドの生物活性解明および実用的供給法の開発を目指し、特に生物変換疑似反応の化学合成への応用を鍵段階に用いて研究を行った。(Scheme 1)



## 第一章 竜涎香 (Ambergris) 関連物質の合成研究

Ambergris は主成分(+)-Ambrein から紫外線や酸素の働きで香気成分を生ずる。(Fig.1)

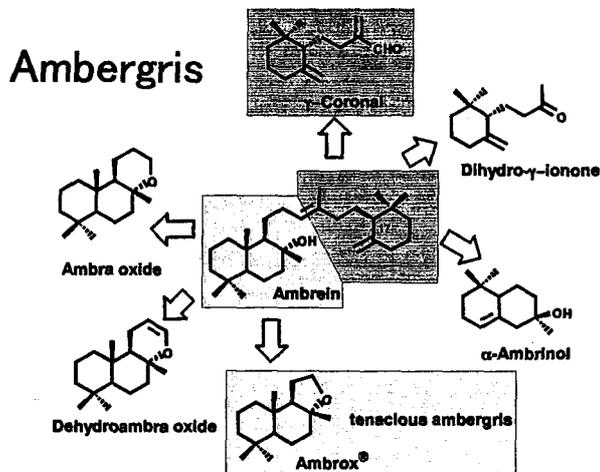


Fig.1

Ambergris 香気を構築する上で最も重要な (-)-Ambrox®の合成例は数多く報告されているが、ほとんどは天然物を分解するものであった。そこで、光学的に純粋な (-)-Ambrox®の有用な合成法を開発した。また、香

料会社で(+)-Ambrein の人工分解によって *Ambergris* 香気を作り出す研究をしているが、著者は入手困難な (+)-Ambrein の新しい合成法を開発した。さらに、(+)- $\gamma$ -Coronal は 1977 年に発見以来、合成例が報告されていなかったためその合成法を開発した。その他、単環状イソプレノイドの超酸触媒によるカチオン性環化反応の研究にも取り組んだ。その結果、 $\beta$ -モノシクロネロリドールをクロロスルホン酸で環化すると、ユニークな構造の香気成分が得られることを見出した。また、本研究の過程において論争中であった *Aspergillus oryzae* の孢子形成因子の絶対立体配置を決定した。

## 1-1. (-)-Ambrox®の合成

1) リパーゼによる速度論的分割による光学活性原料の調製

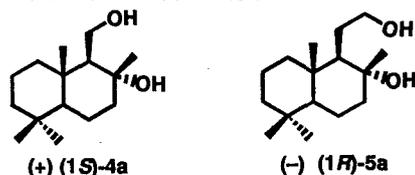
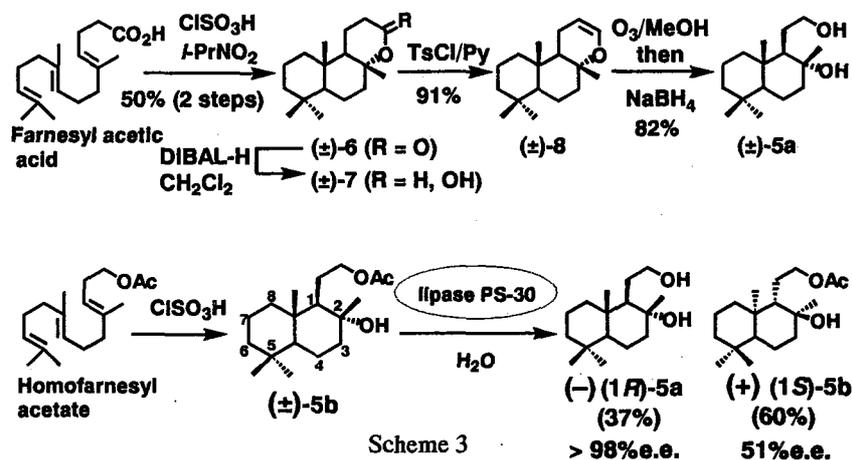
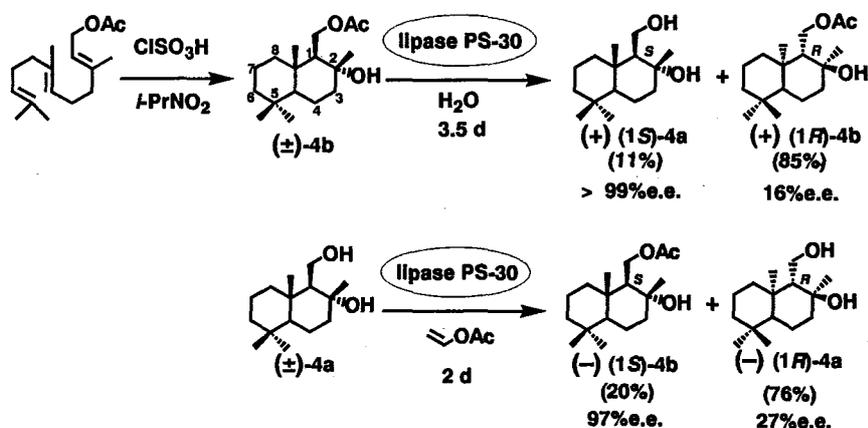


Fig. 2

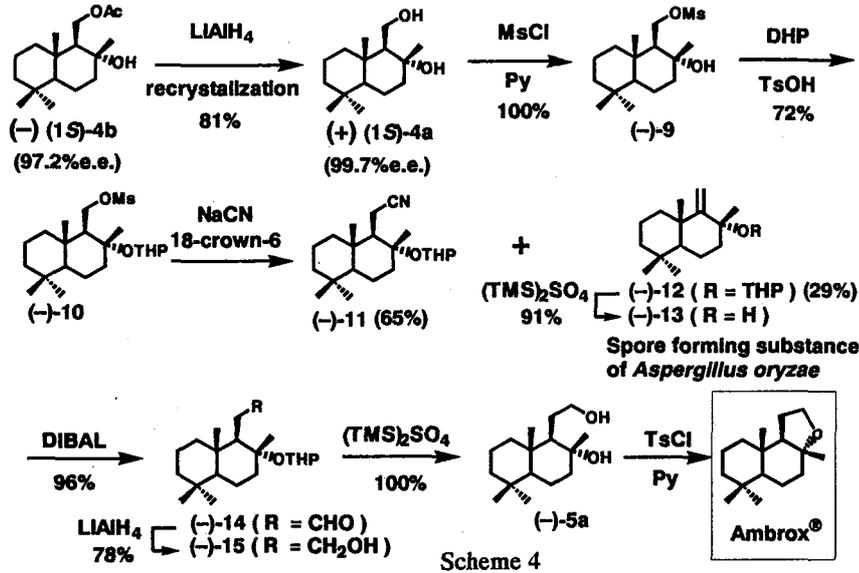
まず、酵素を用いて(+)-ドリマンジオール [(+)-(1S)-4a] または(-)-13,14,15,16-テトラノール-8a,12-ラブダンジオール [(-)-(1R)-5a] を調製し、(-)-Ambrox®の合成法を開発した。(Fig. 2)

まず、クロロスルホン酸によるファルネシルアセテートの環化反応で調製したラセミ体の( $\pm$ )-4a とそのモノアセテート( $\pm$ -4b) を用いて、酵素による光学分割のスクリーニングを行った。結果、リパーゼ PS-30 [*Pseudomonas* sp.天野製薬(株)製] が最も良い結果を示した。(Scheme 2) ( $\pm$ -4b) の加水分解は光学的に純粋な(+)-(1S)-4a を与え、( $\pm$ -4a) のリパーゼによるアセチル化反応は、(-)-(1S)-4b を与えた。さらに、( $\pm$ -5b) の不斉加水分解は高い選択性で進行し、(-)-(1R)-5a を与えた。(Scheme 3)



2) [(+)(1S)-4a] または [(-)(1R)-5a] からの(-)-Ambrox®の合成

(+) (1S)-4a の一炭素増炭反応による(-) (1R)-5a の調製を Scheme 4 に示した。(1S)-4a を (-)-9 に変換し、クラウンエーテル存在下 (-)-10 をシアノ化したところ、(-)-11 の他に (-)-12 が生成した。(-)-12 はカビの *Aspergillus oryzae* から単離された胞子形成因子である(-)-13 に変換できた。(-)-13 はその絶対立体配置をめぐって論争が起きていたがドリマン型であることを決定できた。(-)-11 を還元し、(TMS)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で処理して定量的に(-) (1R)-5a を得て(-)-Ambrox®に変換した。(+) (1S)-4a からの全収率は 35% (7 steps) であった。

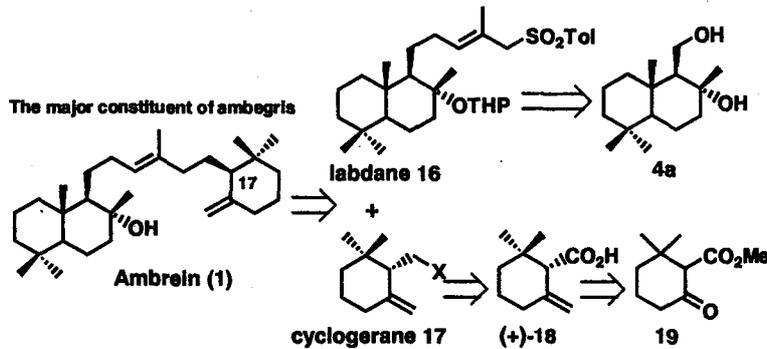


Scheme 4

1-2. (+)-Ambrein の合成

1) (+)-Ambrein の逆合成

Scheme 5 に示すように目的化合物 1 は 16 と 17 の二つの合成中間体から合成できると考えた。



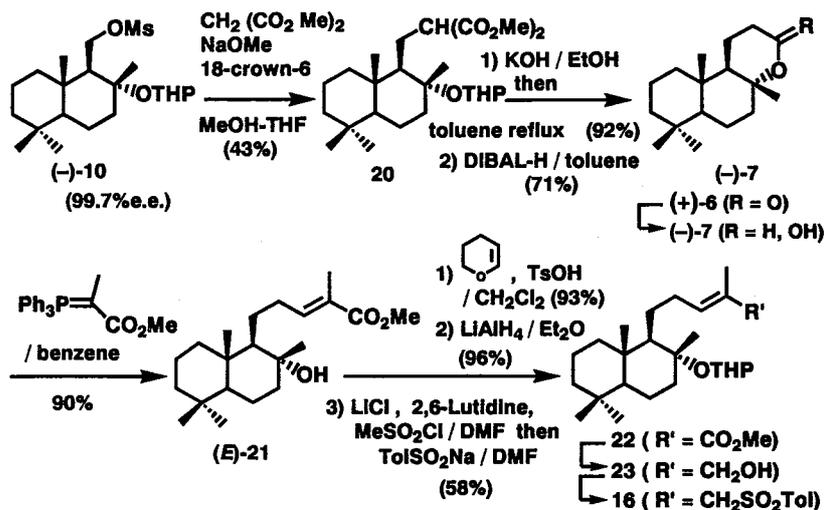
Scheme 5

2) 二環性キラルビルディングブロック 16 の合成

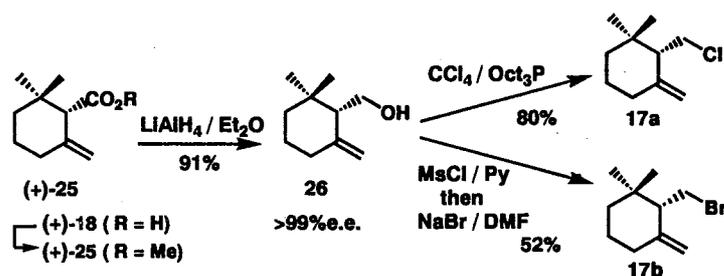
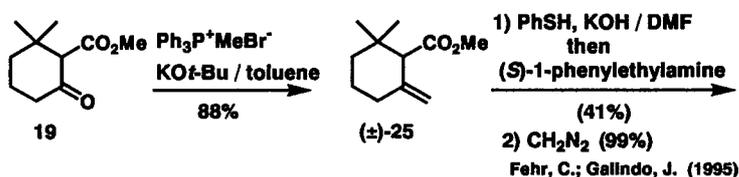
Scheme 8 に 16 の合成経路を示す。(-)-10 とマロン酸ジメチルから 20 を得た。20 を加水分解、脱炭酸して (+)-6 にした。その後、DIBAL 還元して(-)-7 を経て 21 に変換した。21 の幾何異性体を分離し、22 に変換した。22 から 1,4-還元が起きることなく 23 を得た。γ-シクロゲラニルハライドとのカップリングはトリルスルホンアルキル化-脱スルホン化法を選択した。

3) 単環性キラルビルディングブロック 17 の合成

17 の合成経路を Scheme 6 に示す。まず、β-ケトエステル 19 をソルトフリー Wittig 試薬と反応させて(±)-γ-シクロゲラン酸メチル [(±)-25] を得た。(±)-25 は加水分解して光学分割し(+)-18 を経て 17 に変換した。



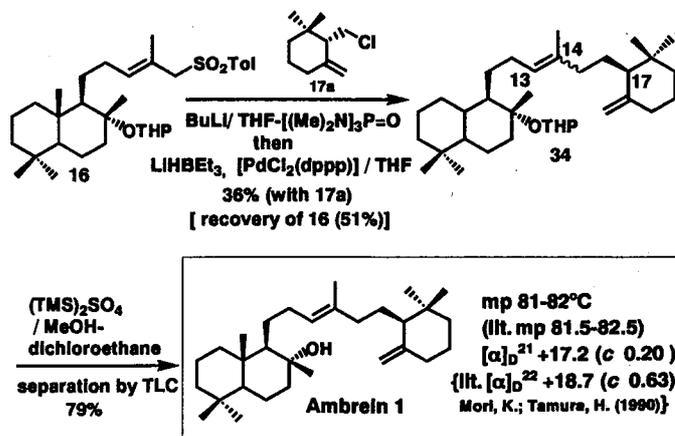
Scheme 6



Scheme 7

#### 4) 二環性キラルビルディングブロックと単環性キラルビルディングブロックのカップリング

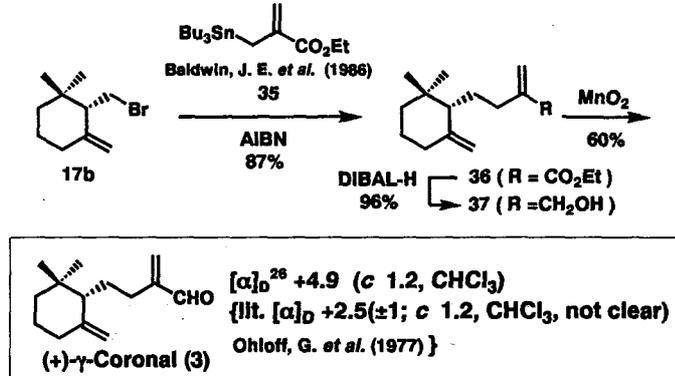
16と17(17aまたは17b)のカップリングを行った。化合物16のカルボアニオンを発生させ、17でアルキル化し、THF中10 mol%の[PdCl<sub>2</sub>(dppp)]存在下LiBHEt<sub>3</sub>で直ちに脱スルホン化して、34を得た。この還元脱スルホン化の生成物には、少量のZ-異性体(E/Z = 10/1)が含まれていた。脱スルホン化をNa(Hg)やLi-EtNH<sub>2</sub>で行うと(14E)-異性体がそれぞれ38%と27%生成した。最後に、(TMS)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で34を脱保護し、Z-異性体を除去して(+)-Ambrein(1)を得た。その合成した1のスペクトルデータと物性値は天然物の1の値と一致した。



Scheme 8

### 1-3. (+)- $\gamma$ -Coronal の初めての合成

Scheme 12 に示すように  $\gamma$ -シクロヘキサニルプロマイド **17** とスタンナン **35** をカップリングすることにより効率的に (+)- $\gamma$ -Coronal の炭素骨格を合成できることを見出し最初の全合成を達成した。**3** の比旋光度は文献値より大きい値を示した。



Scheme 9

### 1-4. 単環状のイソプレノイドの超酸触媒によるカチオニック環化反応の研究

鎖状または単環状のイソプレノイドの超酸触媒によるカチオニック環化反応の研究を進める中で、*B*-モノシクロネロリジルアセテート (**39**) を環化するとユニークな芳香を有する転移生成物 **38** 得られることを見出した。

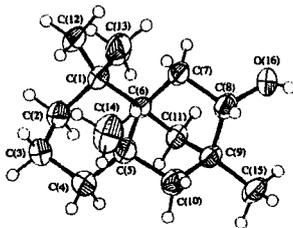
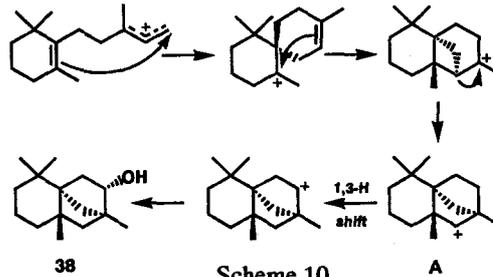


Fig. 7 The structure of **38**.



Scheme 10

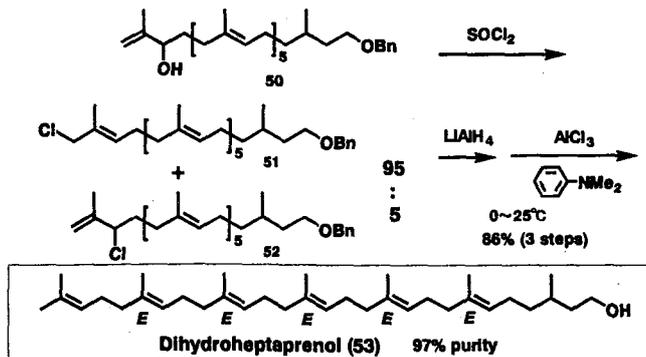
この環化反応は、脱離によって生成するアリルカチオンが求電子的に環化し、C-C シフト、1,3-ヒドリドシフトをして立体的によりすいている側からヒドロキシル化して **38** になったものと推定できた。

## 第二章 生理活性テルペノイドの工業製造法の研究

第二章では実際に工業的に製造されている生理活性テルペノイドについて様々な問題点に取り組み、解決した。その成果を記す。

### 2-1. 免疫機能不全治療薬 Dihydroheptaprenol の工業化研究

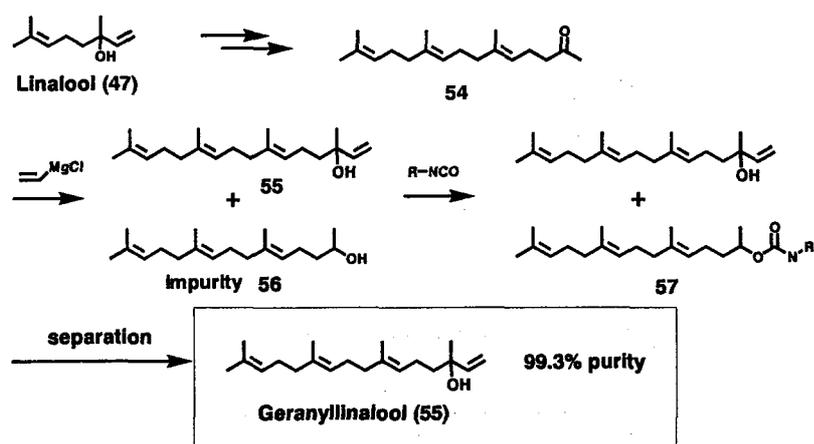
免疫不全治療剤 Dihydroheptaprenol (**53**) は、二重結合の幾何異性体の生成を抑制するのに、製造上高度な技術を要した。特に **50** の末端二重結合を三置換に転移しながら二級水酸基を除去する工業的に優れた方法は存在しなかったが、選択性の高い方法を開発した。



Scheme 11

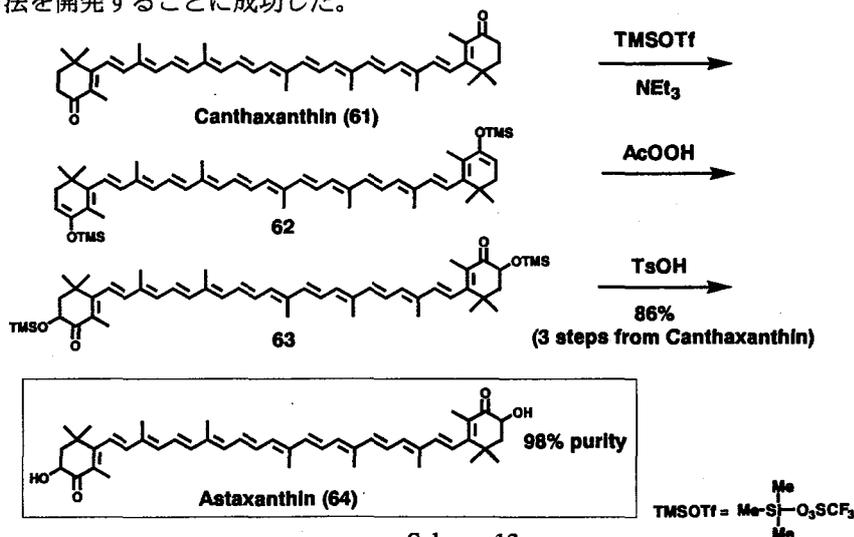
## 2-2. 医薬原料 Geranylinalool の製造法の研究

Geranylinalool (53) は、医薬原料として用いられており、Linalool (47) から導ける 54 の Grignard 反応によって合成できることが知られていた。しかし、沸点が近いなど物性差が小さいアルコール 56 が副生成し目的の 55 の純度が低いため、医薬原料を得るには致命的であった。そこで、56 のみを選択的に化学変換して除去する方法を開発した。(これにより、十数年にわたり数多くの技術者が注力したが解決できなかった問題を解消でき、(株)クラレにおいて革新貢献賞を受賞した。)



## 2-3. 飼料添加剤 Astaxanthin の工業化研究

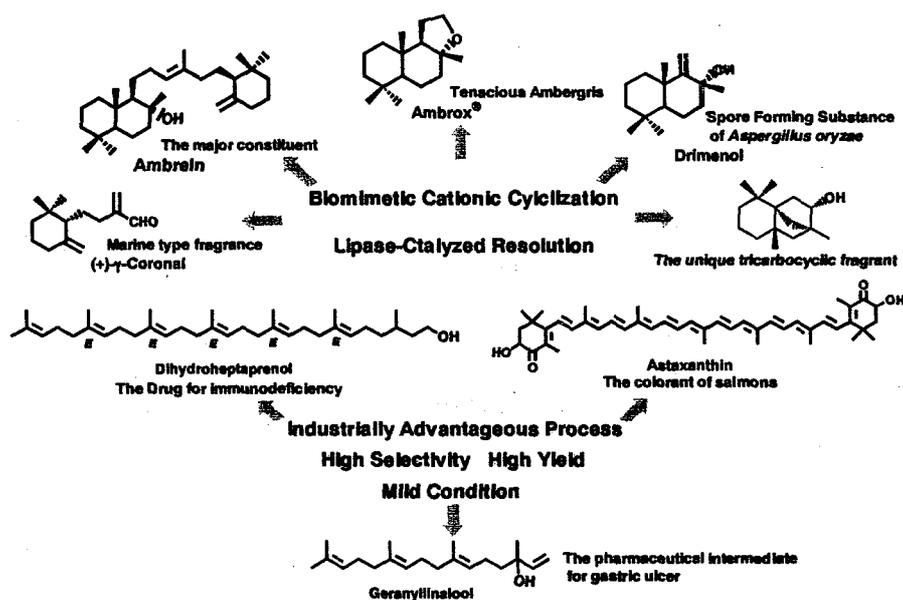
飼料添加剤 Astaxanthin (64) は、大量に製造可能な Canthaxanthin (61) から誘導するのが効率的と考えられるが高収率かつ高純度な合成法は知られていなかった。Canthaxanthin から Astaxanthin を得るには二つの水酸基をカルボニル基の  $\alpha$  位に導入する必要があるが、通常片方しか酸化されていないものも多量に生成するため、飼料添加物規格を満たすものが得られなかった。また、Canthaxanthin は溶媒に溶解せず、反応を完結させられないのも課題であった。著者は、これらの問題を克服し、Canthaxanthin から 86% の収率で Astaxanthin を製造する方法を開発することに成功した。



## 結論

本研究は、産業的に有用な生理活性テルペノイドの新しい合成法を開発することを目的としたものである。以下に本研究で得られた成果を総括する。

第一章では、リパーゼによる光学分割によって、(-)-Ambrox®の有用な合成法を開発した。この合成において (+)-ドリマン-8,11-ジオールと (-)-13,14,15,16-テトラノール-8a,12-ラプダンジオールは、キラルテルペノイド合成における価値ある中間体として役に立つと思われる。また、(+)-ドリマン-8,11-ジオールと (+)- $\gamma$ -シクロゲラニオールから光学的に純粋な(+)-Ambrein の全合成を達成した。さらに、 $\gamma$ -シクロゲラニオールから光学的に純粋な(+)- $\gamma$ -Coronal を合成することに成功した。これらの合成法は、Ambergris の実用的または学術的な用途に役立つと思われる。その他、超酸触媒による環化反応によってユニークな三環性香気化合物を合成することに成功した。第二章では、工業的に有用なテルペノイドである Dihydroheptaprenol, Geranylinalool, Astaxanthin を高収率、高純度に製造できる反応開発に成功した。



Scheme 14

## 原著論文

Tanimoto, H.; Oritani, T. *Tetrahedron : Asymmetry* **1996**, *7*, 1695-1704.

Tanimoto, H.; Oritani, T. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10, 3527-3536.

Tanimoto, H.; Kiyota, H.; Oritani, T.; Matsumoto, K. *Synlett* **1997**, *1*, 121-122.

Tanimoto, H.; Oritani, T. *Synlett* **1997**, *6*, 685-686.

## 参考論文

Makabe, H.; Tanimoto, H.; Tanaka, A.; Oritani, T. *Heterocycles* **1996**, *43*, 2229-2248.

## 特許

Oritani, T.; Tanimoto, H. Patent Jpn.Tokkyo, P1997-299097A.

Oritani, T.; Tanimoto, H. Patent Jpn.Tokkyo, P1997-299098A.

Oritani, T.; Tanimoto, H. Patent Jpn.Tokkyo, P1998-236996A.

Tanimoto, H.; Kikuyama, S.; Kanehira, K.; Tamai, Y. Patent Jpn. Tokkyo, P2001-158757A.

Tanimoto, H.; Kikuyama, S.; Kanehira, K.; Tamai, Y. National Patent, WO 01/40152 A1.

Tanimoto, H.; Mori, T.; Inoue, T. Patent Jpn. Tokkyo, P2003-238463A.

Tanimoto, H.; Kitayama, M.; Mori, T. Patent Jpn.Tokkyo, P2005-147332A.

## 論文審査結果要旨

テルペノイド類は、メバロン酸経路、非メバロン酸経路によって生合成される二次代謝産物であり、その多くは、生体高分子の作用、ひいては生物の機能を微量で制御する働きを担っている。これらは人間社会においても、農薬・医薬品から食品添加物、香料に至るまで様々な分野で使用されており、高純度品の安定した供給法の開発が常に求められている。本博士論文の内容は、様々な生理活性テルペノイド類及びその合成重要中間体について、工業規模での生産に適した高効率、高選択的な合成法の開発を試み、その成果を論じたものである。

第一章では、光学活性なドリマン型セスキテルペン及びシクロゲラン型モノテルペン単位の新規調製法の開発と、その竜涎香 (Ambergris) に関わる香気物質類の光学活性体合成への応用について示した。竜涎香は抹香鯨の胆石の主成分アンブレインが空気酸化されて生じる香気物質の総称である。先ず、工業生産品であるフェルネシルアセタートの超強酸カチオン環化反応で得られるモノアセチルドリマンジオールを *Pseudomonas* 由来のリパーゼを用いて不斉加水分解し、鏡像体純度 > 99% ee の (+)-ドリマンジオールを得た。また、化学的光学分割法を用いて鏡像体純度 > 99% ee の (+)- $\gamma$ -シクロゲラニオールを調製した。本光学活性合成単位化合物から、(+)-アンブレイン、アンバー香気物質 (+)-アンブロックスの全合成、潮の香りを有する (+)- $\gamma$ -コロナールの初の全合成を達成した。本合成過程において、麹菌 *Aspergillus oryzae* の孢子形成因子 (-)-8-ドリメン-9(10)-オールの合成も行い、論争中であつたその絶対立体配置を天然ドリマン型と決定した。開発した光学活性合成単位は、様々な生理活性テルペノイド合成に利用可能である。更に  $\beta$ -モノシクロネロリジルアセタートの超強酸カチオン環化反応により、新規な三環性香気物質が得られることを見出した。

第二章では、実際に工業生産されている生理活性テルペノイド類の、合成上における収率・選択性等の問題点の検討と改良、新規合成手法の開発について示した。免疫機能不全治療薬ジヒドロヘプタプレノール製造工程においては、2-メチル-1-アルケン-3-オール部位を高選択的に2-メチル-2-アルケン部位に還元する新手法を開発し、97%純度の目的物を得ることに成功した。本変換反応はきわめて汎用性が高く、様々な化合物合成に応用可能である。医薬原料ゲラニルリナロール製造工程においては、デスビニル体の副生が十数年にわたり問題であつたが、これを選択的にカーバマートに変換後除去する方法を用いて解決した。飼料添加剤アスタキサンチンは大量に調製可能なカンタキサンチンのジヒドロキシル化で製造されていたが、その収率・選択性共に低く、純度基準を満たすことが困難であつた。また、極低温が必要なため高コストであつた。これらの問題を TMS エノールエーテル化-過酢酸処理法により解決し、86%の収率で98%の純度品を製造することを可能にした。

以上示したように、本博士論文の内容は、生理活性テルペノイド類について新規な学術的知見を多く含み、化学・生物学分野でのテルペノイド研究と産業への応用に大きく寄与するものであり、博士(農学)の学位に値するものと認定した。