



Title	生物活性物質としての高歪籠型化合物の合成と反応
Author(s)	長谷川, 武司
Citation	大阪大学, 1993, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/38080">https://hdl.handle.net/11094/38080</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

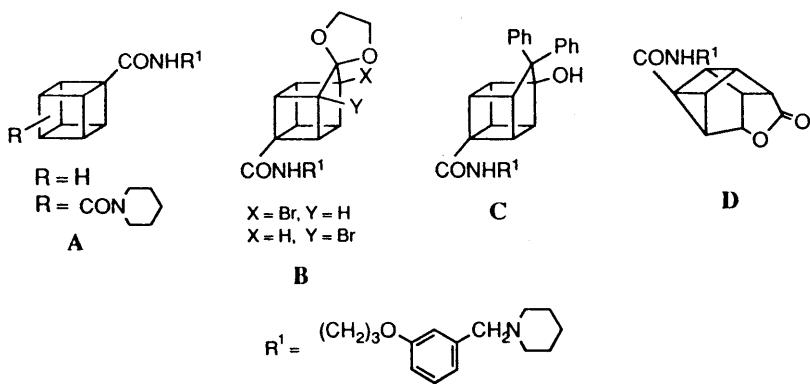
The University of Osaka

氏名	長谷川 武司
博士の専攻分野の名称	博士(理学)
学位記番号	第 10597 号
学位授与年月日	平成5年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 理学研究科有機化学専攻
学位論文名	生物活性物質としての高歪籠型化合物の合成と反応
論文審査委員	(主査) 教授 植田 育男
	(副査) 教授 小田 雅司 教授 井畠 敏一

## 論文内容の要旨

キュバンは高い歪を持った籠型化合物であり、通常の有機化合物とは異なった化学的、物理的性質を示す(Table I)。キュバンの標準生成熱は  $144 \pm 1.3 \text{ kcal/mol}$  と算出されているが、この値はこの分子の全歪エネルギー  $166 \text{ kcal/mol}$  に相当し、炭素-炭素結合当たりの歪エネルギーは約  $14 \text{ kcal/mol}$  にもなる。ところが、この分子は異常なまでに安定で、溶液中  $200^\circ\text{C}$  で加熱するとゆっくり分解する。この異常ともいえる熱的安定性はキュバンの魅力の1つとなっている。しかし、これまでキュバンの生物活性についての研究例は極めて少ない。私はキュバンおよびホモキュバン類の新規誘導体を合成し、高歪籠型化合物の pharmacophore としての利用の可能性を調べる目的で本研究に着手した。その結果数種の  $N$ -[3-[3-(piperidinomethyl) phenoxy] propyl] carboxamide 誘導体 (A, B, C および D) がヒスタミン  $H_2$  受容体アンタゴニスト作用を示すことが明らかとなった (Scheme 1)。

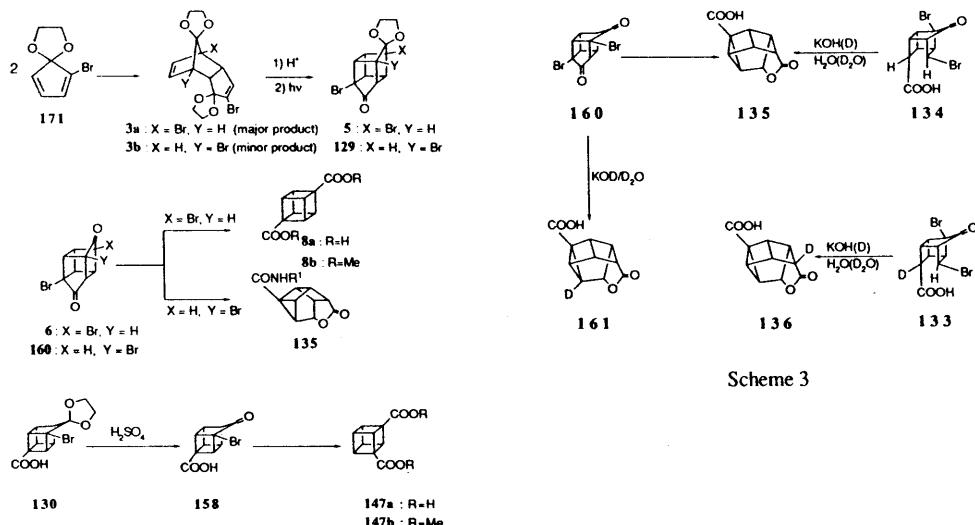
Table I. Physicochemical Properties of Cubane	
mp	$130-131^\circ\text{C}$
bp	$\sim 130^\circ\text{C}$
IR	$2992, 1235, 852 \text{ cm}^{-1}$
UV	Clear
$^1\text{H}$ NMR	$\delta 4.04 \text{ ppm}$
$^{13}\text{C}$ NMR	$\delta 47.3 \text{ ppm}$
$J_{^{13}\text{C}-\text{H}}$	$155 \text{ Hz}$
S character (C-H)	31%
C-C length	$1.550 \pm 0.003 \text{ \AA}$
C-H length	$1.06 \pm 0.05 \text{ \AA}$
C-C-C angle	$90.0 \pm 0.5^\circ$
Heat of Formation	$144 \pm 1.3 \text{ kcal/mol}$
Total Strain Energy	$166 \text{ kcal/mol}$



Scheme 1

また、合成研究の過程で種々の興味あるキュバン、ホモキュバンの骨格転位反応を見い出した。以下、本研究で得られた研究結果の概略を述べる。

まず第2章では高歪化合物、キュバン、ホモキュバンおよびpentacyclodecane類の合成 (Scheme 2) とそれらの *N*-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propyl]carboxamide 誘導体 (A,B,C およびD) の生物活性について述べる。2-bromocyclopentadienone ethylene acetal (171) のDiels-Alder dimerizationで、通常の付加体 ( $\sim$  3a) のほか、4.5%の収率で異性体である *endo*-2,7-dibromodicyclopentadiene-1,8-bisethylene acetal ( $\sim$  3b) が得られた。 $\sim$  3b は本研究で最初に同定された化合物である。これはcubane-1,3-dicarboxylic acid (147a) および新規な籠型化合物10-oxa-9-oxopentacyclo[5.3.0.0<sup>2,4</sup>.0<sup>3,6</sup>.0<sup>5,8</sup>]decane-3-carboxylic acid (135) の重要な合成中間体となつた。ここで合成された *N*-[3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propyl]carboxamide 誘導体 (A,B,C およびD) はヒスタミンH<sub>2</sub>受容体アンタゴニスト作用により胃酸分泌を緩徐に抑制し、細胞防御作用を持つことが示された。興味ある結果としてこれら誘導体がペプシン排泄抑制作用を合わせもつことも明らかにされた。



Scheme 2

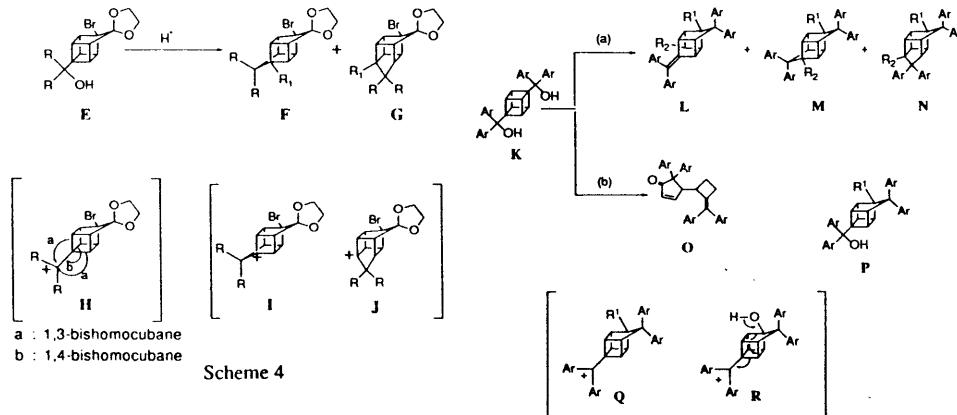
Scheme 3

第3章では、1,5-dibromopentacyclo[5.3.0.0<sup>2,5</sup>.0<sup>3,9</sup>.0<sup>4,8</sup>]decane-6,10-dione (160) のHaller-Bauer型転位反応による10-oxa-9-oxopentacyclo[5.3.0.0<sup>2,4</sup>.0<sup>3,6</sup>.0<sup>5,8</sup>]decane-3-carboxylic acid (135) の合成と生成機構について述べる。1,5-dibromo体 (160) は通常のFavorskii反応条件 (20% KOHaq., refluxing water) 下では構造不明の極性物質を与えたが、5% KOHaq., 80 °C, 15minの条件で87%の収率で135を与えた。135の生成において1, *exo*-7-Dibromo-9-oxotetracyclo[4.3.0.0<sup>2,5</sup>.0<sup>3,8</sup>]nonane-*endo*-4-carboxylic acid (134) が中間体であることが示唆された。そして重水中での反応の結果とをふまえて生成機構を考察した (Scheme 3)。

第4章では、キュバンからホモキュバンへの環拡大反応における歪と炭素陽イオンの影響について述べる。1-bromo-4-( $\alpha$ ,  $\alpha$ -disubstituted hydroxymethyl)spiro[1',3'-dioxolane-2',9-pentacyclo[4.3.0.0<sup>2,5</sup>.0<sup>3,8</sup>0<sup>4,7</sup>]nonane] (E) 即ち、homo-cubylcarbinolのWagner-Meerwein型転位反応の反応機構について検討した。 $\alpha$ -炭素上の置換基が低級アルキル基であるとき、1,3-bishomocubane (G) が優先的に生成された。このときの炭素陽イオン (J) に対する求核種から、何れも分子内置換反応がおこっていることが示唆された。他方、 $\alpha$ -炭素上にシクロプロピル基やアリール基が置換されると1,4-bishomocubane (F) の生成が増加し、特に4-methoxyphenyl基が置換されると1,3-bishomocubane (G) 対1,4-bishomocubane (F) の生成比は約2対1になった。また、このときの炭素陽イオン (I), (J) に対する求核種から、分子内のはかに分子間でも置換反応が起こっていることが示された。このような現象は中間に生成されるhomocubylcarbocation (H) の安定性が生成物の決定に大きく関与することを示唆している (Scheme 4)。

また、1,4-bis[ $\alpha$ ,  $\alpha$ -disubstituted hydroxymethyl]pentacyclo[4.2.0.0<sup>2,5</sup>.0<sup>3,8</sup>0<sup>4,7</sup>]octanes (K) 即ち、キュバン-1,4-ビスカルビノール類のWagner-Meerwein型反応条件下での反応について述べる。ここでは、従来報告されていた1,3-bishomocubane system (N)への転位に加え、1,4-bishomocubane system (M)への転位反応が

起る事を明らかにした。1, 4-体 (M) への反応は  $\alpha$ -炭素上の置換基に強く影響されており、特に炭素陽イオンを安定化する 4-methoxyphenyl 基が置換されているときに最大収率30%で 1, 4-体 (M) を生成した。また、1, 4-bis-carbinols (K) から最初の Wagner-Meerwein 型転位反応により homocubane (P) が生成され、ついで中間に生成される炭素陽イオン (Q) から Homoallylic 転位反応によって homosecocubane (L) を、一方、ヒドロキシ基を持つ炭素陽イオン (R) から Pinacol-Pinacolone 型転位反応によりシクロペンテノン誘導体 (O) を与えることがわかつた。これらの生成物は何れも歪エネルギーを解消する方向で生成されていると考えられる (Scheme 5)。



(a)Wagner-Meerwein 転位  $\rightarrow$  Homoallylic 転位  
(b)Wagner-Meerwein 転位  $\rightarrow$  Pinacol-Pinacolone 転位

Scheme 5

### 論文審査の結果の要旨

長谷川君はキュバン、ホモキュバン等の高歪化合物が生物活性発現の助作用団 (pharmacophore) として有用であることを初めて明らかにすると共に、消化性潰瘍治療薬の新規なリード化合物の合成に成功した。さらにビスホモキュバンの縮環反応およびキュビカルビノールの環拡大反応を利用して、ユニークな高歪籠型化合物を合成し、その生成機構も明らかにした。これらの成果は博士（理学）の学位論文として充分価値あるものと認める。