



Title	2-オキソプロピリデンホスホランとグリオキサールを用いる生物活性物質の合成と反応に関する研究
Author(s)	田中, 康裕
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39070">https://hdl.handle.net/11094/39070</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	田 中 康 裕
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	第 11730 号
学位授与年月日	平成 7 年 3 月 23 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	2-オキソプロピリデンホスホランとグリオキサールを用いる生物活性物質の合成と反応に関する研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 植田 育男
	(副査) 教 授 高橋 成年 教 授 富岡 清 助教授 富中 稔

## 論 文 内 容 の 要 旨

(2-エトキシ-3-(エトキシカルボニル)プロペニリデン)トリフェニルホスホランと、4-クロロフェナジルブロミドの反応で、主生成物として4-(4-クロロフェニル)-2-エトキシ-1,3-シクロペンタジエン-1-カルボン酸エチルを得たが、新たに3%と低収率だが6-(4-クロロフェニル)-3-エトキシ-6-オキソ-2,4-ヘキサジエン酸エチルを生成することを見いだした。非常に興味深いことに、この化合物は *in vitro* 試験で強い抗腫瘍活性を示すことが見いだされた。

そこで生物学的興味からこのヘキサジエン酸誘導体をリード化合物として、作用の最適化と構造活性相関を明らかにする目的で、種々の誘導体の合成を行い活性を試験した。その結果、これら誘導体の抗腫瘍活性発現には “-C=CH-C(=O)OC” という部分構造が必須であることを明らかにし、この官能基を新規なファーマコフォアとして位置づけることができた。

またそれら誘導体を合成する過程で、有機合成化学の観点から興味あるヒドロキシシクロペンテノンの新規合成法を見いだすことができた。(3-(エトキシカルボニル)-2-オキソプロピリデン)トリフェニルホスホランと4-クロロフェニルグリオキサールをテトラヒドロフラン中反応させたところ、通常の Wittig 反応生成物である6-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-6-オキソ-2,4-ヘキサジエン酸エチルのほかに、主生成物としては4-(4-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-2-オキソ-3-シクロペンタ-1-カルボン酸エチルが得られることを見いだした。また種々のグリオキサール誘導体との反応を試み、この五員環形成反応に一般性があることを明らかにした。この反応を利用してシクロペンテノン上の水酸基をジアステレオ選択性的に不斉誘導することを試みた。 $\alpha$  位に不斉中心を持つ光学活性なグリオキサール誘導体(S)-1-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)エチルグリオキサールと(3-(アリルオキシカルボニル)-2-オキソプロピリデン)トリフェニルホスホランとの反応をテトラヒドロフラン中で行うと、4-(1-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)-5-ヒドロキシ-2-オキソ-3-シクロペンタ-1-カルボン酸アリルが4種の異性体混合物として得られた。この混合物を脱炭酸すると、(4*R*)-3-(1-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンタ-1-オンと、そのジアステレオ異性体である4*S*体が11:1という高いジアステレオ選択性で生成していることがわかった。

以上、(3-(アルコキシカルボニル)-2-オキソプロピリデン)トリフェニルホスホランとグリオキサール誘

導体との反応で、3-置換-4-ヒドロキシクロペンテノン誘導体の新規な合成法を確立することができた。

### 論文審査の結果の要旨

田中康裕君は、これまで合成困難とされていた光学活性な4-ヒドロキシクロペンテノン誘導体を、2-オキソプロピリデンホスホランと光学活性なグリオキサールを炭素源として[3+2]環化反応を利用し、1工程で合成する新規な方法を確立した。また、この反応の副生成物である2,4-ヘキサジエン酸エステル誘導体が抗腫瘍活性をもつことを明らかにし、構造活性相関の研究を通じて“ $-COCH=CHC(OR)=CHCO-$ ”で示される新規なファーマコフォアを見いだすことに成功した。これらの結果は炭素5員環化合物の合成化学および創薬化学等の領域の発展に寄与するところも大きく、博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。