

工学研究科 物質化学専攻 応用有機化学講座 構造有機化学領域



研究室紹介

野島 正 朋*

Laboratory of Applied Organic Chemistry,
Department of Materials Chemistry, Faculty of Engineering

Key Words : Ozone, Peroxides, Antimalarial Agent, Anticancer Agent, Oxidation Reactions

1. はじめに

有機化合物の構造は、化学反応性や物性に大きな影響を与える。このことに着目して本研究室では、有機構造論に基づいて既存のプロセスを見直すとともに、より効率的な新しいプロセス開発の可能性を検討することを目指している。また構造論の立場から特異な機能が期待される有機化合物を設計・合成し、得られた有機化合物の物性および化学反応性の評価を行っている。特に力を入れている研究テーマとして、オゾン酸化を新しい角度から見直し、その知見を利用した優れた有機工業化学プロセスの開発と、特異な構造を持つ薬理活性物質の合成が挙げられる。

1999年7月現在の研究室構成員は、私の他、益山新樹助教授、安倍 学助手、博士後期課程1年1名、前期課程2年4名、同1年4名、学部4年4名である。

2. 研究の概要

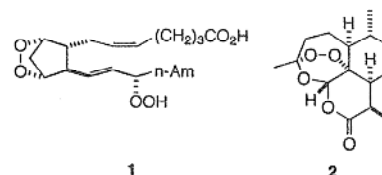
オゾンは強力かつクリーンな酸化剤であり、またその制御性に優れているが、その生成物の取り扱いにおける危険性への危惧から、オゾン酸化の工業有機化学プロセスとしての利用は、その数がきわめて限られてきた。したがって、この魅力的な酸化剤の

有機工業化学への応用を促すためには、その反応機構の深い理解と、酸化生成物の有用物質への効率的かつ安全な変換方法の確立が重要である¹⁾。我々は、このような観点からオゾン化反応の新手法の開発と反応過程の精査を試みるとともに、これを基点として、(1)一般性が高くしかも安全性に優れた有機過酸化物の合成手法の開発と、得られた過酸化物の化学反応性、薬理活性の解明；(2)機能性両親媒性化合物、特にオゾン分解性界面活性剤、ミセル形成可能な有機過酸化物、の合成と応用に取り組んでいる。また、(3)電子移動を鍵とする有機化合物新規合成法の開発も重要な研究対象である。ここでは紙数の関係から(1)を中心に紹介する。

(1)有機過酸化物の合成と化学反応性、薬理活性の解明

・薬理活性を有する環状過酸化物の新規合成反応の開発²⁾

有機過酸化物は、ラジカル反応開始剤あるいは酸化剤として多用されている。これに加えて、最近プロスタグランジンエンドペルオキシド1やアルテミシンニン2に代表される、特異な生理活性を持つ天然



1

2

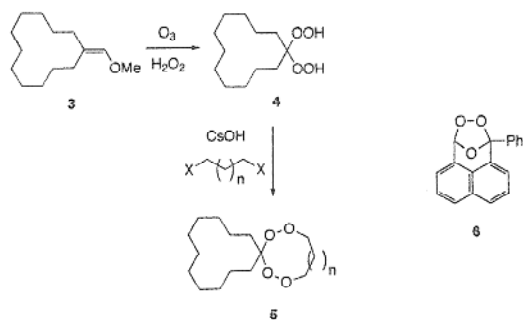
環状過酸化物が次々と発見された結果、その新規合成法の開発とこれに基づく薬理活性化合物の創製は、大きな関心が寄せられている。ここでは、我々が検討を進めており、実用化が有望視されている二つの環状過酸化物を取り上げて説明する。

その一つは、過酸化物骨格を含む抗マラリア剤の開発である。マラリアは毎年死者が100万人、また患者数も2～3億人に達する、特に東南アジア、ア

* Masatomo NOJIMA
1941年2月7日生
昭和44年(1969年)大阪大学大学院工学研究科・応用化学専攻・博士課程修了
現在、大阪大学大学院工学研究科・物質化学専攻・応用有機化学講座・構造有機化学領域、教授、工学博士、有機工業化学
TEL 06-6879-7928
FAX 06-6879-7928
E-Mail nojima@ap.chem.eng.osaka-u.ac.jp



フリカ、南アメリカ等の発展途上国において深刻な疾患である。しかも特効薬とされてきたクロロキンに耐性を持つものがまん延していることから、耐性のない新薬の開発が急務である。下に、オゾン酸化の特性を利用した新規抗マラリア剤の合成法を示しているが、岡山大学薬学部・綿矢教授との共同研究により、化合物5は *in vivo* 実験においても、天然



抗マラリア剤アルテミシニン2に匹敵する活性を示すことが見いだされている。この反応では、わずか二段階で目的の化合物が得られることから、新規抗マラリア剤の有望なリード化合物として、今後の一層の展開が期待される。

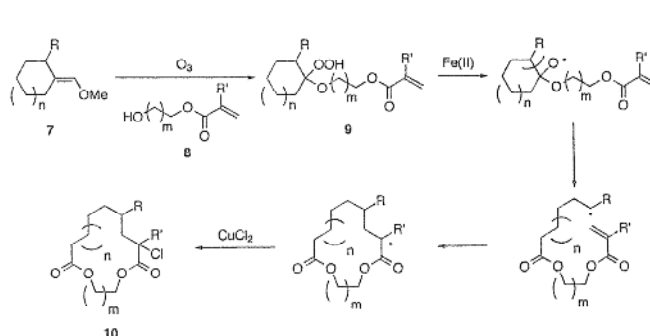
第二のターゲットは、がん克服を目的とする新生血管産生阻害剤の開発である。従来のがんの化学療法は、がん細胞の薬剤による攻撃・消滅を目的としている。しかし、この手法では、治療薬に耐性が生じやすいこと、また正常細胞とがん細胞との区別が難しいため深刻な副作用の発現が免れない、などの問題点がある。がん治療の新しい概念として、新生血管の産生阻害剤を投与することにより、がん細胞への栄養補給を断ち、その増殖を抑える手法が注目を集めている。我々も、金沢大学がん研究所・佐々木教授との共同研究により、多数の有機過酸化物の新生血管産生阻害作用を検討した結果、化合物6が特に顕著な効果を示すことを見いだした。

このように、薬理活性についてほとんど顧みられないことがなかった有機過酸化物であるが、様々な薬理活性を示すことが次々と見いだされ、再評価されている。したがって、より安全かつ効率的な過酸化物合成法を確立するとともに、合成した多様な骨格を持つ過酸化物について、さらに広範囲にわたる薬理活性を調査することは、今後検討に値するきわめて興味深い研究であると考えている。

・有機過酸化物からのマクロライド類の合成³⁾

大環状化合物の新規合成法の開拓は、いまだに注

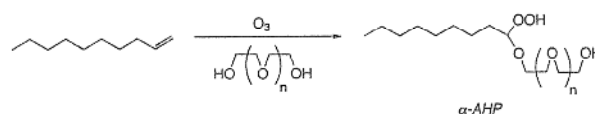
目度の高いテーマである。我々は、アクリル酸ヒドロキシアルキル存在下でのビニルエーテルのオゾン化によって得られる α -不飽和アルコキシ- α -ヒドロペルオキシドから、鉄(II)イオンによって開始されるタンデムラジカル反応により、抗生物質の基本骨格の一つであるマクロライド(大環状エステル)類が合成できることを見いだした。この方法論は、i)不飽和アルコール8共存下でも電子豊富なビニルエーテル7が選択的にオゾンと反応し、鍵物質であるヒドロペルオキシド9を与えること、ならびに、



ii)ヒドロペルオキシドと鉄(II)とのレドックス反応により発生したオキシラジカルが引き続き β -開裂してアルキルラジカルを与え、これが分子内の電子欠損アルケンを攻撃して環形成が起こることに基づいている。ラジカル反応の段階は、水媒質中で極めて温和な条件で進行する。種々の置換基と員環数を持つビニルエーテルが合成可能であり、また、アクリル酸エステル誘導体もパリエーションが豊富なため、本法を適用することにより、マクロライド分子10の幅広い構造修飾が可能となる。

(2)機能性両親媒性化合物の開発⁴⁾

環境保全を指向したオゾン分解性高性能界面活性剤については、先に本誌で解説した⁵⁾。ところで、環境問題や作業安全性確保の観点から、有機溶媒系で行われていた既存の有機反応を見直し、可能な限り水媒質に置き換えようとする動きが活発である。我々は、ポリエチレングリコール存在下で α -オレフィンをオゾン化することにより、両親媒性 α -アルコキシヒドロペルオキシド(α -AHP)が簡単に得



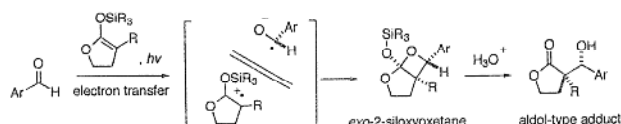
られることを見いだした。 α -AHPは水中でミセルを形成することができ、また、ヒドロペルオキシ基

が有機基質を酸化する能力を有しているので、新奇なミセル水溶液系での新しい酸化反応システムとしての応用が大いに期待される。

さらに、高度廃水処理の新しい方法論として、界面活性剤ミセル水溶液系での有機汚染物質のオゾン分解についても検討を行っている。

(3)電子移動を鍵とする有機化合物新規合成法の開発⁶⁾

電子移動反応(電子供与体から受容体への一電子移動)は、重要な化学素反応の一つとして認識されるようになり、現在様々な分野で活発に研究が行われている。我々は、その過程で発生するラジカルイオン対の反応性を調査することを目的に研究を進め



てきた。一例を挙げると、シリルエノールエーテルとカルボニル化合物との光誘起電子移動反応では、位置及び立体選択的に2-シロキシオキセタンが高収率で得られることを見出した。さらにそのオキセタンは、加水分解を受け対応するアルドール付加体へと容易に変換できることも明らかにしている。

3. おわりに

本研究室では、学部応用化学コース、大学院物質化学専攻における授業担当だけではなく、全学共通教育にも積極的に参加している。研究に関しては、他大学の研究機関との積極的な連携を心掛けている。また、イギリス・ドイツ・ポーランドの外国研究機関との共同研究・交流も盛んである。今後の研究としては、環境に優しい化学プロセスの開発と、それを基点とする特異な構造を持つ化合物の創製を追及し、最終目的として、実用可能な薬理活性化合物開発を達成したいと考えている。

4. 文 献

- 1) K. J. McCullough and M. Nojima, Peroxides from Ozonization. In *Organic Peroxides*, W. Ando Ed., Wiley, Chichester, 1992, Chapter 13.
- 2) 最近の報告例: a) S. Kawamura, R. Takeuchi, A. Masuyama, M. Nojima, and K. J. McCullough, *J. Org. Chem.*, **63**, 5617 (1998); b) Y. Nonami, Y. Ushigoe, A. Masuyama, M. Nojima, and K. J. McCullough, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 6597 (1998); c) K. J. McCullough, R. Takeuchi, A. Masuyama, and M. Nojima, *J. Org. Chem.*, **64**, 2137 (1999); d) K. Tsuchiya, Y. Hamada, A. Masuyama, M. Nojima, K. J. McCullough, H.-S. Kim, Y. Shibata, and Y. Wataya, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 4077 (1999); e) H.-S. Kim, Y. Shibata, Y. Wataya, K. Tsuchiya, A. Masuyama, and M. Nojima, *J. Med. Chem.*, **42**, 2604 (1999).
- 3) a) K. J. McCullough, Y. Motomura, A. Masuyama, and M. Nojima, *Chem. Commun.*, 1173 (1998); b) Y. Nonami, J. Baran, J. Sosnicki, H. Mayr, A. Masuyama, and M. Nojima, *J. Org. Chem.*, **64**, 4060 (1999).
- 4) A. Masuyama, C. Endo, S. Takeda, and M. Nojima, *Chem. Commun.*, 2023 (1998).
- 5) 益山, 生産と技術, **50**(4), 58(1998).
- 6) a) M. Abe, Y. Shirodai, and M. Nojima, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3253 (1998); b) M. Abe, M. Ikeda, and M. Nojima, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3261 (1998).