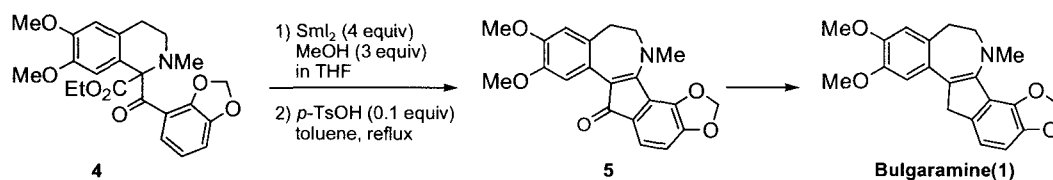


氏名（本籍）	金田京介	（東京都）
学位の種類	博士(薬学)	
学位記番号	甲第138号	
学位授与年月日	平成22年3月15日	
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当者	
学位論文の題名	Efficient syntheses of bioactive alkaloids by means of samarium diiodide and cobalt carbonyl complex	
論文審査委員	主査	教授 本多利雄
	副査	教授 東山公男
	副査	教授 森田博史

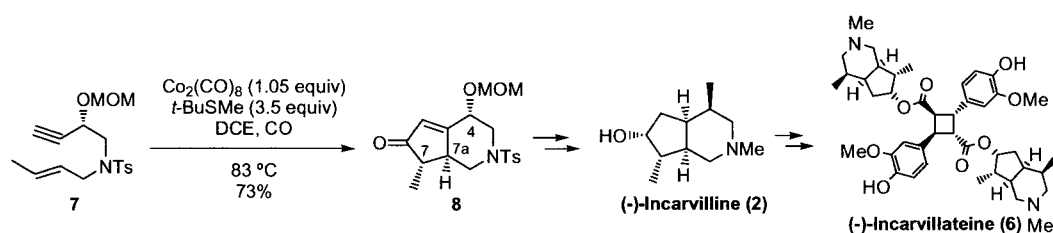
論文内容の要旨

近年、金属試薬の有機合成への応用は著しい進展が見られる。その中で、著者はヨウ化サマリウム(SmI_2)およびコバルトカルボニル錯体 $[\text{Co}_2(\text{CO})_8]$ に着目し、生物活性を有する3つのアルカロイド bulgaramine(1)、(-)-incarvilline(2)および(+)- α -skytanthine(3)の効率的な合成経路を確立したので、以下にその要点を示す。

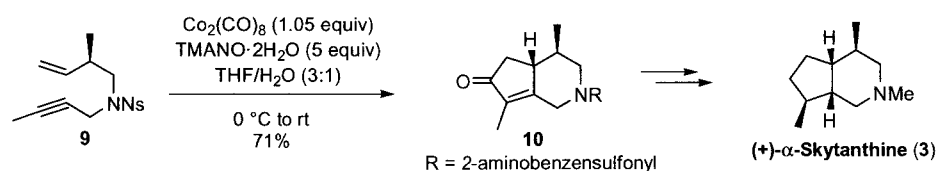
Bulgaramine(1)は解熱鎮痛や利尿作用を有するフマリア属の植物に含まれるアルカロイドで、benzindenoazepine構造を特徴とする。本化合物は同属より得られるアルカロイドの生合成経路の中で、中心的位置を示す化合物として注目されている。今回著者は、 SmI_2 を用いた位置選択的な炭素-窒素結合開裂反応を鍵反応とする bulgaramine(1)の合成を検討した。その結果、イソキノリン体4をメタノールの存在下、4当量のヨウ化サマリウムと処理することで開裂体を得、さらに触媒量のトシル酸存在下トルエン加熱還流の条件に付すことでbenzindenoazepinone骨格5を効率よく得ることに成功した。本合成法は、ヨウ化サマリウムの持つ特性を最大限に活用した α -アミノカルボニル化合物の位置選択的-炭素窒素結合開裂反応の応用例であり、全5工程50%の収率で bulgaramine(1)の合成経路を確立したことは、従来の合成経路と比較して効率的短工程化を実現した例であるといえる。



(-)-Incarvilline(2)は中国北部に分布する *Incarvillea sinensis* Lam.から単離されたアルカロイドで、ホルマリン誘発性疼痛モデルマウスの実験において有意に抗侵害作用を示す。また、本化合物のキラル合成法の確立は更なる強力な鎮痛活性を有する(-)-incarvillateine(6)へと導けることから重要な課題である。著者は光学活性な enyne 7 を $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ とともに分子内 Pauson-Khand 反応に付すことで望む立体化学を有する bicyclo enone 8 を主成績体として得ることに成功した。その際、7位および7a位の立体化学は4位のメトキシメトキシ基の立体化学を反映し、さらに7位のメチル基はE-オレフィンに由来し制御されていることが判明した。得られた8より、数工程を経て(-)-incarvilline(2)の形式合成を達成した。本研究は天然物合成における Pauson-Khand 反応の有用性を証明し、鎮痛薬として期待される化合物群の今後の研究発展に貢献するものであると言える。



(+)- α -Skytanthine(3)は *Skytanthus actus* から単離されたモノテルペンアルカロイドで中枢神経系に対しニコチン様作用を示す。著者は先に構造の類似した(-)-incarvilline(2)の合成を達成しており、本化合物へも分子内 Pauson-Khand 反応を適用させ基本骨格並びに立体化学の構築を検討した。その結果、(-)-incarvilline(2)合成の際は環化時の立体化学の制御が enyne 7 のプロパルギル位の置換基に由来するものであったのに対し、今回の実験では enyne 9 のアリル位のメチル基に由来することが判明した。ここで得られた bicyclo enone 10 は数工程を経て、(+)- α -skytanthine(3)へ導くことができた。



以上、今回著者は SmI_2 と $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ の特性を利用し、上記の生物活性アルカロイドの効率的合成経路の確立に成功した。ここで得られた結果が今後益々加速されるであろう効率的合成法の開発に寄与することを期待する。

論文審査の結果の要旨

自然界からはモルヒネに代表されるように、有用な生物活性を示すアルカロイドが数多く単離され、重要医薬品として古くから使用されてきている。しかしながら、それらは微量しか得られない希少なアルカロイドであったり、また優れた生物活性を示すものの毒性が強いために医薬品としては用いることの出来ないものも多く存在する。そのような負の要因を除くためには、種々の誘導体合成も可能な化学合成による量的供給の確保が必要となる。さらにこれらの合成品をリード化合物とする医薬創製へのアプローチも重要な研究課題である。

天然物合成を効率よく行う手段として、遷移金属 (Pd, Ru, Co) やランタノイド金属 (Ce, Sm) を中心とした新しい反応剤の利用があげられる。これらの反応剤は従来の有機化学の概念とは異なったメカニズムで進行するため、得られる結果は官能基選択性や立体選択性の観点から大変興味深いものである。さらに基質一般性が証明されたカップリング反応やメタセシス反応などは複雑な構造を有する天然物合成へ応用され、比較的簡便な合成経路の確立を可能にしている。

本論文は、生物活性アルカロイドの効率的合成経路の確立を目指し、近年、有機合成化学において有用金属試薬として注目を集めているヨウ化サマリウムやコバルトカルボニル錯体を利用した研究の結果が記述されている。その内容は分子構造に適した環化反応の応用例や、立体選択性へ言及する知見を含み、全体として極めて付加価値の高い、効率的な合成経路を提供するものになっている。本研究によって得られた結果は以下のようである。

1) ベンツインデノアゼピン構造を有するブルガラミンの簡便合成

プロトン源の存在下、ヨウ化サマリウムと α -アミノカルボニル化合物を反応させると位置選択的に炭素—窒素結合が開裂することが知られているが、本研究ではこの反応を1位にエステル官能基を有するイソキノリン化合物へ適用させ短工程でベンツインデノアゼピン骨格へ変換する簡便合成法を開発している。さらに得られた結果を基に、解熱鎮痛作用のあるフマリア属アルカロイドのブルガラミン合成を行っており、ここで確立されたブルガラミンの合成経路は全5工程、収率が50%と極めて効率的なものとなっている。

2) ジアステレオ選択的なインカビリンの形式合成

コバルトカルボニル錯体とエンイン化合物との一酸化炭素挿入反応による環化反応はポウソン—カーン反応とよばれ、対応するシクロペンテノンを与えることが知られている。本論文ではキラルなエンインアミド体を基質とし高ジアステレオ選択的な分子内ポウソン—カーン反応の適用によりアザビシクロ [4.3.0] ノナン骨格の合成に成功している。また、新たに生成する不斉中心は原料の立体化学に依存し、本反応がジアステレオ選択的に進行することも明らかにしている。さらに得られた化合物より、強力な鎮痛活性を有するインカビラテインの中間体であるインカビリンへの合成経路の確立にも成功している。本研究は最適化したポウソン—カーン環化反応がピペリジンモノテルペンアルカロイド類の効率的合成法のひとつに展開できることを示唆し、また鎮痛活性を有する化合物探索における新たな合成経路を提供すると考えられる。

3) α —スキタンチンの立体選択的な合成

上述のポウソン—カーン環化反応による合成法を踏まえ、類似骨格を有する α —スキタンチンへ応用させたのが本研究の特徴である。インカビリン合成の際には環化時の立体化学がプロパルギル位の置換基の立体化学により制御されていたのに対し、スキタンチン合成の際はアリル位の置換基により制御されることを証明している。生成物は、さらに数工程の官能基変換を経て首尾よく α —スキタンチンの立体選択的な合成経路を確立している。インカビリン合成における知見と共に、ポウソン—カーン反応によるピペリジンモノテルペンアルカロイド合成が一般性を有することを証明したものと考えられる。

以上のように、本論文はヨウ化サマリウムやコバルトカルボニル錯体といった金属試薬のそれぞれの特性に着目し、それらを巧みに利用することによって生物活性を有するアルカロイドの新規かつ効率的な合成経路の開発に関して記述したものである。新規性と有用性の面から価値のある優れた研究成果を含んでおり、博士（薬学）論文に値するものと判断する。