

学位論文題名

π -アリルパラジウム錯体を用いた Crinine 型アルカロイド類
の全合成及びその錯体形成過程の解明

学位論文内容の要旨

有機合成化学の進歩は、一昔前には不可能と考えられていた巨大分子や複雑な天然物の合成も可能としてきた。しかしその成功によって小分子の合成法が飛躍的に進歩したとは言い難い。それは、医薬品の製造に於いて等量得られる、不必要な鏡像異性体を全て廃棄しているという現状が表している。

crinine 型ヒガンバナアルカロイドは、ヒガンバナ科の植物のみから得ることのできる種特有の希少な天然物であり、様々な生理活性を有することが報告されていることから、医薬品のリード化合物として注目されている。例えば pretazettine については、ペプチド結合生成阻害に基づく HeLa 細胞の成長阻害活性や C 型ウィルスの DNA 逆転写酵素阻害活性などを有しており、現在臨床的にも用いられている。しかし植物中の含有量は極微量であるため、大量に得るためには有機合成に頼らざるを得ない。これまでも crinine 型アルカロイドの合成例は多数報告されてきたが、それらの多くは不必要な鏡像異性体を等量含有するラセミ体での合成であり、また工程数や収率の面で問題を残すものが多かった。

以上の背景から、申請者は crinine 型アルカロイドを光学活性体として合成するための経路を確立することは、医薬品等の探索研究に非常に重要な意味を持つと考えた。申請者が計画したのは、 π -アリルパラジウム中間体を經由するアリル位の不斉アミノ化反応で得られたキラルシントンを出発物質とし、分子内カルボニルエン反応により重要な骨格部分を構築するという方法である。これにより、合成上、これまで問題とされてきた 6 員環上 2 重結合の位置選択的導入、5 員環上水酸基の立体選択的導入、及び光学活性体の合成という難問を完全な形で解決出来ると考えた。

その結果、当初の目的通り光学活性な crinine 型アルカロイドの幾つかの全合成を初めて達成するとともに、未だもって解明されていない π -アリルパラジウム中間体の錯体形成過程における種々の重要な知見を見出すことに成功した。以下に箇条書きで記す。

1. π -アリルパラジウム中間体を經由するアリル位置換反応において、反応機構に基づいた考察から脱離基として高い反応性を有するエノール炭酸エステルの開発に成功し、これにより触媒的不斉アミノ化反応を高い鏡像異性体過剰率で進行させることを可能とした。

2. 本系においては不斉アミノ化反応以外に、基質の速度論的光学分割が同時に進行していることを見いだした。更に、各々の反応における選択性は、同一の π -アリルパラジウム中間体を經由するにも関わらず全く別個の反応であるという興味ある知見を見いだすことができた。

3. アリル位置換反応の求核剤として水を用いることが可能であることを見だし、速度論的光学分割によらない光学活性アリルアルコールの合成法となることを示した。またその手法を用いて通常的手法では得ることが難しい、光学活性な同位体標識化合物を得ることに成功した。

4. π -アリルパラジウム中間体モデルとなる錯体の合成に成功し、その構造をエックス線結晶解析により明らかとした。また溶液中での挙動について、温度可変により π -アリルパラジウム錯体が配位子によって規制され、不斉場における挙動とそのエナンチオ選択性の関係を明らかとした。

5. 不斉アミノ化反応で得られたキラルシントンに対して、加熱条件下で分子内カルボニルエン反応を行うことにより、光学活性なハイドロインドール骨格を得る新たな方法論を確立した。また(-)-mesembraneの形式的全合成に成功した。

6. 代表的な Crinine 型アルカロイドである(+)-crinamine、(-)-haemanthidine 及び(+)-pretazettine を、光学活性体として全合成することに初めて成功した。これは既知の手法と比較した場合においても収率、工程数、立体選択性等に極めて優れたものである。また光学活性体として初めての合成を、遷移金属触媒による不斉合成で得られたキラルシントンを用いて達成したことは、自然界に依らない不斉源の重要性を立証することが出来た。

以上

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 森 美和子
副 査 教 授 橋 本 俊 一
副 査 助 教 授 濱 田 辰 夫
副 査 助 教 授 中 島 誠

学 位 論 文 題 名

π -アリルパラジウム錯体を用いた Crinine 型アルカロイド類 の全合成及びその錯体形成過程の解明

2月9日西亦豊希から提出された上記題名の論文審査を行った。彼の論文内容は以下の通りである。

crinine 型ヒガンバナアルカロイドは、ヒガンバナ科の植物のみから得ることのできる種特有の希有な天然物であり、様々な生理活性を有することが報告されていることから、医薬品のリード化合物として注目されている。しかし植物中の含有量は極微量であるため、大量に得るためには有機合成に頼らざるを得ない。これまでも crinine 型アルカロイドの合成例は多数報告されてきたが、それらの多くはラセミ体の合成であり、また工程数や収率の面で問題を残すものが多かった。著者は π -アリルパラジウム中間体を經由するアリル位の不斉アミノ化反応で得られたキラルシントンを出発物質とし、分子内カルボニルエン反応により重要な骨格部分を構築するという方法を用い光学活性な crinine 型アルカロイドの幾つかの全合成を初めて達成した。又 π -アリルパラジウム中間体の錯体形成過程における種々の重要な知見を見出すことに成功した。その内容は以下のようにまとめることができる。

1. π -アリルパラジウム中間体を經由するアリル位置換反応において、反応機構に基づいた考察から脱離基として高い反応性を有するエノール炭酸エステルの開発に成功し、これにより触媒的不斉アミノ化反応を高い鏡像異性体過剰率で進行させることを可能とした。

2. 本系においては不斉アミノ化反応以外に、基質の速度論的光学分割が同

時に進行していることを見いだした。更に、各々の反応における選択性は、同一の π -アリルパラジウム中間体を經由している。

3. アリル位置換反応の求核剤として水を用いることが可能であることを見だし、速度論的光学分割によらない光学活性アリルアルコールの合成法を見出した。またその手法を用いて通常的手法では得ることが難しい、光学活性な同位体標識化合物を得ることに成功した。

4. π -アリルパラジウム中間体モデルとなる錯体の合成に成功し、その構造をエックス線結晶解析により明らかとした。

5. 不斉アミノ化反応で得られたキラルシントンに対して、加熱条件下で分子内カルボニルエン反応を行うことにより、光学活性なハイドロインドール骨格を得る新たな方法論を確立した。また(-)-mesembrane の形式的全合成に成功した。

6. 代表的な Crinine 型アルカロイドである(+)-crinamine、(-)-haemanthidine 及び(+)-pretazettine を、光学活性体として全合成することに初めて成功した。これは既知の手法と比較した場合においても収率、工程数、立体選択性等に極めて優れたものである。

本論文は非常に新規性に富み、すでにその一部はアメリカ化学会誌に掲載され高い評価を受けている。論文審査委員会は、本論文が博士(薬学)の学位を与えるに足る業績と判断した。