

氏名	秋 山 敏 彦
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	薬 学
学位授与番号	博甲第2369号
学位授与の日付	平成14年 3月25日
学位授与の要件	自然科学研究科生体調節科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	パラジウム反応剤によるビアリールカップリング反応を用いた benzo[c]phenanthridine alkaloid 類及びoxa analogueの合成研究
論文審査委員	教授 原山 尚 教授 吉田 隆志 教授 廣田 喬

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

Benzo[c]phenanthridine alkaloid 類は、様々な生物活性を有している。それらのうち chelerythrine は多くの生体反応を仲介することを、fagaridine はトポイソメラーゼ I 阻害作用を示すことが知られている。また、nitidine は実験腫瘍に対して顕著な抗腫瘍作用を示すことが明らかにされている。これら alkaloid 類の全合成研究についてはすでにいくつか報告されているが、共通の方法論による効率的合成法はないのが現状である。そこで著者は、Pd 触媒を用いるビアリールカップリング反応を key 反応とするこれら塩基の合成法を立案し検討を行った。まず、脱離基として Br、I を有する halo-benzamide 体より Heck 反応として汎用される $[Pd^{II}-PPh_3-Ag_2CO_3]$ を用いて oxychelerythrine および oxynitidine の簡便な合成に成功した。Chelerythrine および nitidine への変換は既に確立しており、oxychelerythrine および oxynitidine の合成は形式的全合成を意味している。次に、脱離基として triflate (OTf) を有する triflate-benzamide 体の分子内ビアリールカップリング反応の条件検討を行った。しかし、triflate-benzamide 体の場合は、前述の条件では反応が進行しないことが分かった。そこで、種々検討の結果、 $[Pd^{II}-DPPP-^nBu_3P]$ 複合系の全く新規な反応系を見出し、本反応を用いて benzo[c]phenanthridine 骨格を有する4級塩基、chelerythrine 及び nitidine の合成に成功した。また、本法は脱離基が I、Br の場合にも有効であった。

次に本反応系のメカニズムに関する知見を得るため、立体的嵩高さの異なる種々の ligand を用いて検討を行った。しかし、カップリング反応に差は見られなかった。

続いて triflate-benzamide 体を用い、触媒量の $Pd(OAc)_2$ による反応系を確立すべく検討を行った。その結果、 Pd^0 に対し3当量の nBu_3P を用いた場合に、触媒量の $Pd(OAc)_2$ にて十分にカップリング反応が進行することが分かった。

さらに、chelerythrine の oxa analogue 体である arnottin I の合成を検討し、aryl benzoate の場合も Pd 反応剤によるビアリールカップリング反応が良好に進行することを見出し、この目的を達した。

以上、著者は新規な $[Pd^{II}-DPPP-^nBu_3P]$ 反応系を見出すと共に、パラジウムによるビアリールカップリング反応を利用することにより、chelerythrine、nitidine 及び arnottin I の全合成に成功した。

論文審査結果の要旨

様々の生物活性を有している benzo[c]phenanthridine alkaloid 類の全合成研究についてはすでにいくつか報告されているが、共通の方法論による効率的合成法はないのが現状である。そこで Pd 触媒を用いるビアリールカップリング反応を key 反応とするこれら塩基の一般的合成法の確立を目的とし、検討を加え以下の知見を得た。

1) 脱離基として Br、I を有する halo-benzamide 体より Heck 反応として汎用される $[\text{Pd}^{\text{II}}\text{-PPh}_3\text{-Ag}_2\text{CO}_3]$ を用いて oxychelerythrine および oxynitidine の簡便な合成に成功した。Chelerythrine および nitidine への変換は既に確立しており、oxychelerythrine および oxynitidine の合成は形式的全合成を意味するものである。

2) 脱離基として triflate (OTf) を有する OTf-benzamide 体の分子内ビアリールカップリング反応の条件検討を行った。しかし、OTf-benzamide 体の場合は、上述の条件では反応が進行しないことが判明し、種々検討の結果、 $[\text{Pd}^{\text{II}}\text{-DPPP-}^t\text{Bu}_3\text{P}]$ 複合系の全く新規な反応系を見出し、本反応を用いて benzo[c]phenanthridine 骨格を有する 4 級塩基、chelerythrine 及び nitidine の合成に成功した。また、本法は脱離基が I、Br の場合にも有効であった。

3) chelerythrine の oxa analogue 体である arnottin I の合成を検討し、aryl benzoate の場合も Pd 反応剤によるビアリールカップリング反応が良好に進行することを見出し、その全合成に成功した。

以上本研究の成果は関連領域の進展ために多くの示唆に富む新規な知見を含んでおり、合成化学の発展に寄与するところが多い。よって本論文は博士の学位論文として価値あるものと認定する。