

氏名	堀 章洋
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3265号
学位授与の日付	平成18年 9月30日
学位授与の要件	自然科学研究科生体機能科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	Pd 触媒による biaryl coupling 反応を用いた pyrrolophenanthridine alkaloid 及び quinazoline alkaloid の合成研究
論文審査委員	助教授 竹内靖雄 教授 廣田 喬 教授 佐々木健二

### 学位論文内容の要旨

Pyrrolophenanthridine alkaloid の中で anhydrolicorin-7-one 及び oxoasosanine が, quinazoline alkaloid の中で luotonin A, B 及び rutaecarpine が代表的な化合物として挙げられ, 多彩な生理活性を有することから, 引き続き新規な合成法の開発に興味を持たれている。著者は上述した alkaloid の構造及び生理活性に興味を抱き, Pd 触媒による分子内 biaryl coupling 反応を用いた簡便かつ効率的な合成法の開発研究に着手した。

まず pyrrolophenanthridine alkaloid の合成検討を行った。1-(2-Iodobenzoyl)-2,3-dihydroindole 誘導体を基質として biaryl coupling 反応を行ったところ, Cai らの報告した結果と相反して coupling 体を得ることができなかった。1-(2-Bromobenzyl)-2,3-dihydroindole 誘導体の窒素原子による Pd への配位効果を利用すれば, 都合が良いように立体化学が固定され, biaryl coupling 反応が進行するのではないかと考えて検討を行った結果, coupling 体を得ることに成功した。この反応を空気下で行えば, 系内で空気酸化が起こり anhydrolicorin-7-one 及び oxoasosanine が得られることを見出した。

次に quinazoline alkaloid の合成検討を行った。Biaryl coupling 反応において, 一般的に不利と言われる電子不足な系への閉環反応が必要であったが, 高収率で luotonin A 及び rutaecarpine を合成することができた。反応条件としては, Pd(OAc)<sub>2</sub>-Cy<sub>3</sub>P-KOAc が最も良い結果を与えるという知見を得た。Rutaecarpine 合成の際には, 基質に導入した acetyl 基の Pd への配位効果, 及び立体障害を利用して, 収率を格段に向上させることに成功した。また, biaryl coupling 反応で得られた luotonin A を 2 工程で luotonin B へ誘導することができた。

以上をまとめると, 著者は Pd 触媒による biaryl coupling 反応を鍵反応として, 所期の目的であった anhydrolicorin-7-one, oxoasosanine, luotonin A, B 及び rutaecarpine の合成に成功した。

## 論文審査結果の要旨

審査委員会は、申請者の以下の業績は、本学の学位に値するものと認める。

- 環の大きさによる影響を調べるために、1-(2-iodobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline を基質として検討を行ったところ、高収率で biaryl coupling 反応が進行した。Haloamide の biaryl coupling 反応が進行するためには、立体化学、立体障害が重要であろうとの知見を得た。
- 1-(2-Bromobenzyl)-2,3-dihydroindole の窒素原子による Pd への配位を利用することで、biaryl coupling 反応が進行することを見出した。Biaryl coupling 反応をアルゴン下で行うと、anhydrolycorine 及び assoanine が主生成物として得られ、空気下で行うと、anhydrolycorin-7-one 及び osoassanine が主生成物として得られることが分かった。
- 3-[(2-Bromoquinolin-3-yl)methyl]-4(3H)-quinazolinone を基質として biaryl coupling 反応を行い、Pd(OAc)<sub>2</sub>-Cy<sub>3</sub>P-KOAc の条件を用いれば、高収率で coupling 体である luotonin A が得られることを見出した。さらに luotonin A から 2 工程で luotonin B に誘導した。
- 3-[2-(2-Bromoindol-3-yl)ethyl]-4(3H)-quinazolinone を基質として biaryl coupling 反応を Pd(OAc)<sub>2</sub>-Cy<sub>3</sub>P-KOAc の条件で行ったところ、低収率でしか coupling 体である rutaecarpine が得られなかった。そこで、indole 部の窒素原子に acetyl 基を導入したものを基質として用いたところ、高収率で biaryl coupling 反応が進行し、しかも反応系内で acetyl 基は容易に加水分解されることが判明し、rutaecarpine を一挙に合成することに成功した。この結果に関して acetyl 基の導入により carbonyl 基が Pd へ配位することで、基質-Pd 付加体の構造が安定化され、さらに acetyl 基の高高さにより Pd が反応部位へ接近し易くなったため、biaryl coupling 反応が収率良く進行したのでであろうと推測している。