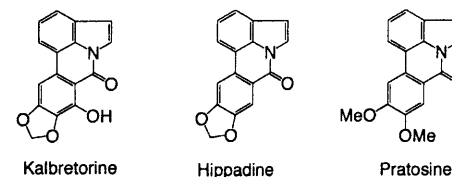


論文内容の要旨

氏名	梅本英彰 うめ もと ひで あき
学位の種類	博士(薬学)
学位記番号	薬第107号
学位授与の日付	平成24年12月15日
学位授与の要件	学位規程第5条第2項該当
学位論文題目	Pyrrolophenanthridone アルカロイドの合成研究
論文審査委員 (主査)	教授 三木 康 義
(副主査)	教授 村岡 修
(副主査)	教授 仲西 功

ヒューマンサイエンス振興財団は、日本における医療ニーズの動向を明らかにする目的で、社会的に重要な疾患に対する治療満足度と当該疾患治療に対する薬剤の貢献度について、医師を対象としたアンケート調査を定期的に行っている。2011年6月に行われた調査結果によると、糖尿病などの疾患は治療満足度が80%を超えているのに対し、癌疾患では80%を超えていない。胃癌、大腸癌などでは、薬剤以外の治療が主体となることもあり、薬剤貢献度が低いわりに、治療満足度は70%台と比較的高くなっているが、膀胱癌、肺癌、肝癌など、薬剤貢献度の低い癌の多くは、治療満足度も低い状況にあり、さらなる医療の向上が期待されている。このため、抗癌剤の開発が精力的に行われており、2011年に日本で82品目が開発中である。

Pyrrolophenanthridone alkaloidである kalbretorine はS-180 腫瘍細胞において成長、生存抑制活性を示したと Ghosalらによって報告されている。しかしながら、hippadine や pratosine は抗腫瘍活性を示していない。これは pyrrolophenanthridone 骨格の 8 位に水酸基が導入されたのみで、抗腫瘍活性を発揮している。このように、創薬化学の観点から興味を持たれる kalbretorine であるが、その合成法は 3 例しか報告されておらず、いずれの方法も問題点をかかえている。今回、抗腫瘍活性を有する kalbretorine の新規合成法を確立した。



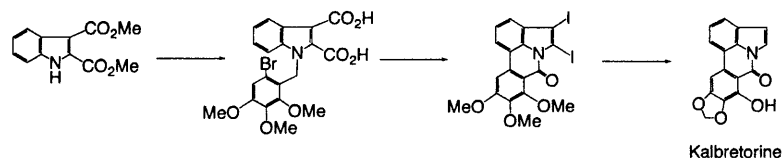
第一章では、indole 環の 2 位を methoxycarbonyl 基で保護した 1-(2-bromobenzoyl)indole 誘導体および 1-(2-bromobenzoyl)indole 誘導体の分子内環化反応による pyrrolophenanthridine 誘導体の合成を検討した。その結果、1-(2-bromobenzoyl)indole 誘導体の Pd 触媒を用いる環化反応により、pyrrolophenanthridine 誘導体を収率よく合成できたが、1-(2-bromobenzoyl)indole 誘導体からは pyrrolo-

phenanthridone 誘導体が得られなかったことを確認した。

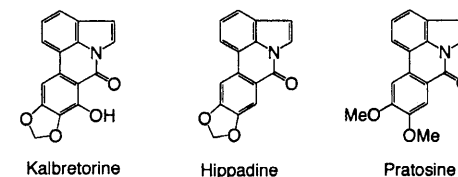
第二章では、先の章で得られた pyrrolophenanthridine 誘導体のエステルをアルデヒドに変換した 7-oxo-5-carbaldehyde 誘導体の Rh 触媒を用いる脱ホルミル化により, hippadine ならびに pratosine が収率よく得られることを確認した。しかし, 140°C以上の高温を要する条件であったため, より緩和な条件として脱炭酸ハロゲン化による手法を検討することとした。

第三章では, モデル化合物として indole-2,3-dicarboxylic acid 誘導体を用いて, 脱炭酸ハロゲン化を検討した。その結果, phenyliodine diacetate と lithium halide を用いる条件により, 脱炭酸ハロゲン化が進行することを確認した。Indole の 1 位に電子供与基の methyl 基を導入した化合物の塩素化と臭素化では, 3,3-dihalogeno-2-oxiindole が得られたのに対し, 電子吸引基の phenylsulfonyl 基を導入した化合物では, 2,3-dihalogenoindole が得られることを確認した。また, ヨウ素化では, methyl 体と phenylsulfonyl 体のいずれにおいても, 2,3-diiodoindole が得られた。

第四章では, 脱炭酸ハロゲン化の手法を用いて, pyrrolophenanthridone alkaloids の合成を検討した。9,10-Dimethoxy-4,5-dicarboxylic acid の脱炭酸臭素化により 4,5-dibromopratosine を得ることができ, 続く, 還元により pratosine を簡便に合成できた。一方, 9,10-methylenedioxy-4,5-dicarboxylic acid の脱炭酸ハロゲン化を試みたが, 目的物を得ることができなかった。このため, 8,9,10-trimethoxy-4,5-dicarboxylic acid を用いて kalbretorine の合成を検討した結果, 脱炭酸ヨウ素化により 4,5-diiodo 体を得られた。続いて, ヨウ素を還元により除去したのち, 水酸基の脱保護, methylenedioxy 化により kalbretorine に導くことができた。



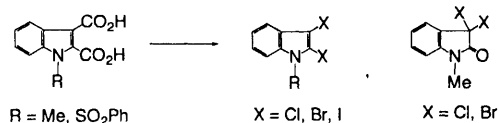
Pyrrolophenanthridone alkaloidである kalbretorine はS-180 腫瘍細胞において成長, 生存抑制活性を示したと Ghosalらによって報告されている。しかしながら, hippadine や pratosine は抗腫瘍活性を示していない。Kalbretorine は hippadine や pratosine に対して pyrrolophenanthridone 骨格の 8 位に水酸基が導入されたのみで, 抗腫瘍活性を発揮している。このように, 創薬化学の観点から興味を持たれる kalbretorine であるが, その合成法は 3 例しか報告されておらず, いずれの方法も問題点をかかえている。今回, 抗腫瘍活性を有する kalbretorine の新規合成法を確立した。



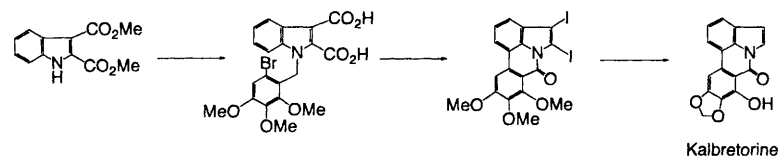
第一章では, indole 環の 2 位を methoxycarbonyl 基で保護した 1-(2-bromobenzoyl)indole 誘導体および 1-(2-bromobenzoyl)indole 誘導体の分子内環化反応による pyrrolophenanthridone 誘導体の合成を検討した。その結果, 1-(2-bromobenzoyl)indole 誘導体の Pd 触媒を用いる環化反応により, pyrrolophenanthridone 誘導体を収率よく合成できたが, 1-(2-bromobenzoyl)indole 誘導体からは pyrrolophenanthridone 誘導体が得られなかったことを確認した。

第二章では, 先の章で得られた pyrrolophenanthridone 誘導体より導かれるカルボン酸の脱炭酸を検討した。Copper-Chromite 存在下, quinoline 中還流を行うことにより hippadine ならびに pratosine が得られたものの, 収率が低かった。一方, エステルをアルデヒドに変換した 7-oxo-5-carbaldehyde 誘導体の Rh 触媒を用いる脱ホルミル化により, hippadine ならびに pratosine が収率よく得られることを確認した。しかし, 140°C以上の高温を要する条件であったため, より緩和な条件として脱炭酸ハロゲン化による手法を検討することとした。

第三章では、モデル化合物として indole-2,3-dicarboxylic acid 誘導体を用いて、脱炭酸のハロゲン化を検討した。その結果、phenyliodine diacetate と lithium halide を用いる条件により、脱炭酸のハロゲン化が進行することを確認した。Indole の 1 位に電子供与基の methyl 基を導入した化合物の塩素化と臭素化では、3,3-dihalogeno-2-oxiindole が得られたのに対し、電子吸引基の phenylsulfonyl 基を導入した化合物では、2,3-dihalogenoindole が得られることを確認した。また、ヨウ素化では、methyl 体と phenylsulfonyl 体のいずれにおいても、2,3-diiodoindole が得られた。



第四章では、脱炭酸のハロゲン化の手法を用いて、pyrrolophenanthridone alkaloids の合成を検討した。9,10-Dimethoxy-4,5-dicarboxylic acid の脱炭酸の臭素化により 4,5-dibromopratosine を得ることができ、続く、還元により pratosine を簡便に合成できた。一方、9,10-methylenedioxy-4,5-dicarboxylic acid の脱炭酸のハロゲン化を試みたが、目的物を得ることができなかった。このため、8,9,10-trimethoxy-4,5-dicarboxylic acid を用いて kalbretorine の合成を検討した結果、脱炭酸のヨウ素化により 4,5-diiodo 体 が得られた。続いて、ヨウ素を還元により除去したのち、水酸基の脱保護、methylenedioxy 化により kalbretorine に導くことができた。



以上のように indole-2,3-dicarboxylic acid の新規脱炭酸のハロゲン化を開発し、本反応を利用して kalbretorine を効率良く合成することができた。それゆえ、本論文は薬学における博士論文として十分な内容であると判断します。

氏名	まえだ えい き 前田 瑛起			
学位の種類	博士(薬学)			
学位記番号	薬第108号			
学位授与の日付	平成24年12月15日			
学位授与の要件	学位規程第5条第2項該当			
学位論文題目	電荷及び糖鎖の不均一性解析に基づく抗体医薬品の品質評価に関する研究			
論文審査委員 (主査)	教授	掛	樋	一 晃
(副主査)	教授	鈴	木	茂 生
(副主査)	教授	仲	西	功