

学位論文の要旨

多置換カルバゾールアルカロイド類の全合成と抗酸化活性に関する研究

稗 田 雄 三

はじめに

活性酸素は、脳疾患や心疾患などの生活習慣病に対して密接に関与していることが明らかになってきている。現在、抗酸化活性を有する医薬品は、ラジカットのみである。一方、抗酸化天然物の vitamin C 及び E、catechin、polyphenol などは生活習慣病の予防という観点で注目を集めている。このような背景のもと、抗酸化活性医薬品あるいは生体機能調節物質の探索は非常に有用であると考え、抗酸化作用をもつと報告されている多置換 carbazole alkaloid の carazostatin (**1**) に着目した。同種の多置換 carbazole alkaloid 類は同様の評価系で活性評価を行っていないこと、さらに活性発現機構の推定に興味を抱き、研究に着手した。

著者は、多置換 carbazole alkaloid 類の中で、瀬戸らによって単離・構造決定され、抗酸化作用と脳神経保護作用を有すると報告されている 3, 8-dihydroxycarbazole 構造の carbazomadurin A (**2a**) 及び B (**2b**) と carbazole-3,4-quinone 構造の carquinostatin A (**3**) を選定し(Figure 1)、それらの新規な全合成を推進した。合成した天然物及びそれらの前駆体の抗酸化作用を評価し、その活性構造と抗酸化過程の推定を目的とした。

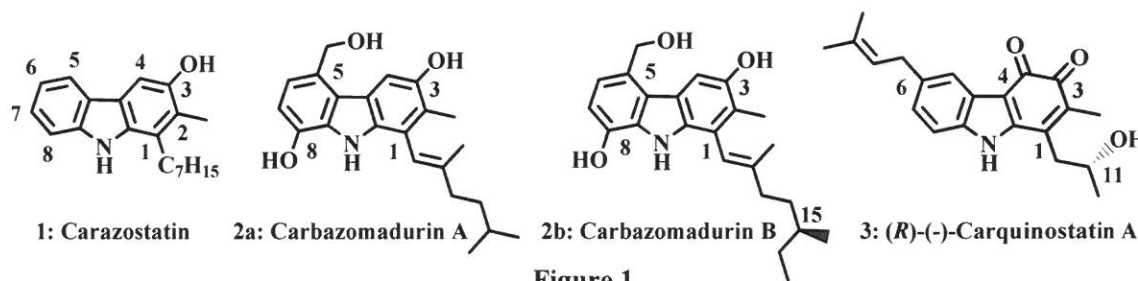
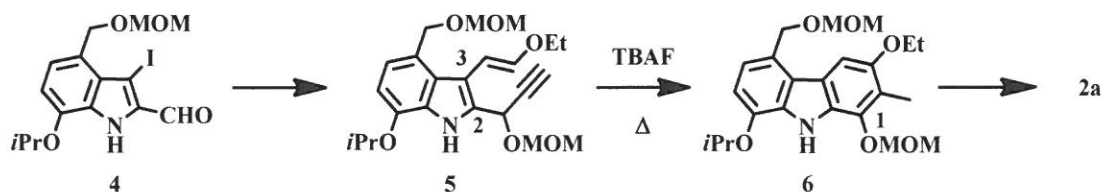


Figure 1

多置換カルバゾールアルカロイド carbazomadurin A (**2a**) の全合成研究¹⁾

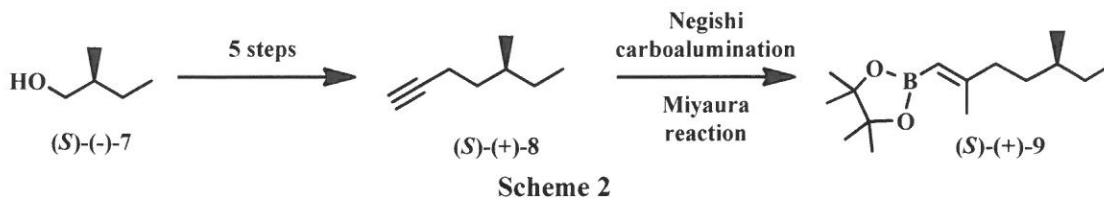
Carbazomadurin A (**2a**)は、carbazole 骨格に高度に官能基が置換された特徴ある構造である。Carbazole 骨格構築には、日比野らの方法を活用するため、まず四置換 indole **4** の効率的合成法を確立した。次に、3-alkenyl-2-propargylindole **5** としたのち、アレンを経由する熱電子環状反応を活用し carbazole **6** を得た。Carbazole の 1 位にアルケニル側鎖導入を行い、**2a** の全合成を新規に達成した(Scheme 1)。



Scheme 1

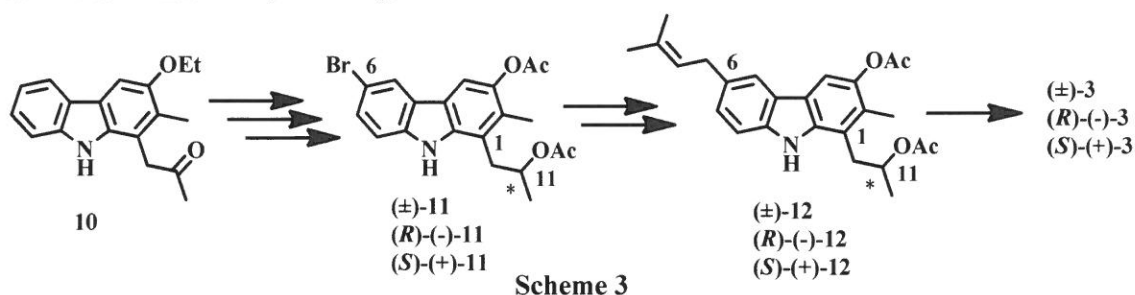
多置換カルバゾールアルカロイド carbazomadurin B (**2b**) の不斉全合成研究^{1) 2)}

Carbazomadurin B (**2b**) は、carbazomadurin A (**2a**) の 1 位アルケニル側鎖末端に炭素が 1 つ増炭しており、側鎖上 15 位に不斉炭素有している。そのアルケニル側鎖の不斉合成は、(S)-(-)-**7** を原料とし、Knölker らの方法に準じて (S)-(+)-**8** を得た。続いて、カルボアルミネーション、宮浦ホウ素化反応を経て (S)-(+)-アルケニルボロン酸エステル (S)-(+)-**9** を必要な側鎖を合成した。次に、**2a** の全合成経路と同様な経路で carbazomadurin B (**2b**) の不斉全合成を新規に達成した (Scheme 2)。



多置換カルバゾールアルカロイド(R)-(-)-carquinostatin A (3)の不斉全合成研究³⁾

(R)-(-)-Carquinostatin A (3) は、carbazole-3,4-quinone 構造を有し、1, 2, 6 位に多様な官能基を持つ多置換カルバゾールである。さらに、carbazole の 11 位には R 配置の不斉炭素を有している。まず、既知の 1-アセトニルカルバゾール 10 を原料とし、6 位を臭素化し 11 へ、次に 2 段階でプレニル基を導入し 12 とした。続いて、Lipase 触媒下不斉エステル交換反応を活用し、(R)-(-)-carquinostatin A ((R)-(-)-3)とそのエナンチオマー ((S)-(+)-3) 及びラセミ体 ((±)-3) の全合成を新規に達成した(Scheme 3)。

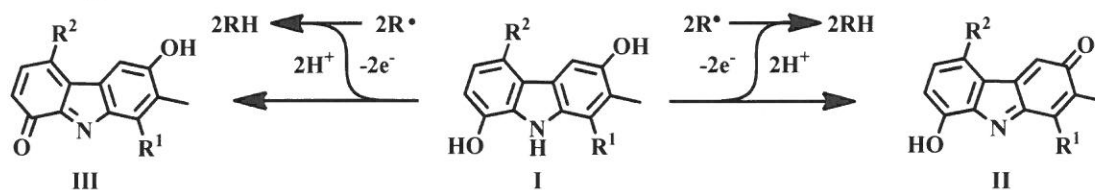


多置換カルバゾール類とその前駆体の抗酸化活性評価法及び結果⁴⁾

合成した多置換カルバゾールアルカロイド類とその合成前駆体 8 種の抗酸化活性を測定した。活性評価方法は DPPH ラジカル、ABTS⁺ラジカル消去活性及び抗酸化能測定キット(油脂用)「PAO-SO」の 3 種の方法で測定し、評価した。その結果、3-または 3, 8-位に水酸基を有する carbazole 構造の 1, 2a, 2b で強い抗酸化活性を示した。中でも 3, 8-dihydroxycarbazole 2a 及び 2b などが特に高活性を示すことが分かった。

おわりに

著者は、多置換カルバゾールアルカロイド carazostatin (1)の構造と抗酸化活性に興味を持ち、関連天然物 carbazomadurin A (2a)と B (2b)及び carquinostatin A (3)の全合成を推進し、それぞれ達成した。合成天然物及びそれらの前駆体を含めた 8 種類の化合物の抗酸化活性を測定した。その中で、特に 3, 8-dihydroxycarbazole などが強い抗酸化能を示した。現在、アミノフェノール構造がラジカルを捕捉してイミノキノン構造 [II], [III]へ移行するという抗酸化過程を推定している(Scheme 4)。



掲載論文

- 1) Hieda Y., Choshi T., Kishida S., Fujioka H., Hibino S., *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 3593-3596.
- 2) Hieda Y., Choshi T., Uchida Y., Fujioka H., Hibino S., *Chem Pharm. Bull.*, **2012**, 60, 1522-1530.
- 3) Hieda Y., Choshi T., Fujioka H., Hibino S., *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 32, 7391-7401.
- 4) Hieda Y., Anraku M., Choshi T., Tomida H., Fujioka H., Hatae N., Hori O., Hirose J., Hibino S., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2014**, 24, 3530-3533.

稗田雄三氏 博士学位論文
審査委員会

主査 日比野 俐

副査 藤岡 晴人

副査 石津 隆

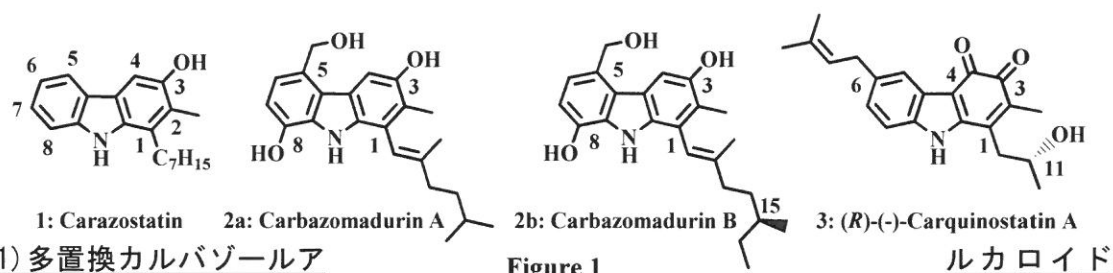
副査 井上 敦子

「多置換カルバゾールアルカロイド類の全合成と抗酸化活性に関する研究」

論文審査及び試験の結果の概要

活性酸素は、生活習慣病、感染・炎症・免疫異常、老化、神経変成疾患、発ガンなどの酸化ストレスがかかわる疾病に対して密接に関与していることが明らかになってきている。現在、抗酸化活性を有する医薬品は、ラジカッターのみである。一方、抗酸化天然物の vitamin C 及び E、catechin、polyphenol などは生活習慣病の予防という観点で注目を集めている。このような背景のもと、抗酸化活性医薬品あるいは生体機能調節物質の探索は非常に有用であり、社会的にも要請が強い課題と言える。学位論文申請者は、1989 年早川らによって単離され、抗酸化作用及び神経細胞保護作用をもつと報告されている 3-hydroxycarbazole 構造で多置換 carbazole alkaloid の carazostatin (**1**) に着目した。その後、発見された同様活性を有する多置換 carbazole alkaloid 類が同種の評価系で抗酸化活性の評価が行われていないこと、さらに活性発現機構の推定に興味を抱き、研究に着手したものである。

申請者は、多置換 carbazole alkaloid 類の中で、瀬戸らによって単離・構造決定され、抗酸化作用と脳神経保護作用を有すると報告されている 3, 8-dihydroxycarbazole 構造の carbazomadurin A (**2a**) 及び B (**2b**) と carbazole-3,4-quinone 構造の carquinostatin A (**3**) を選定し(Figure 1)、それらの新規な全合成を推進した。合成した天然物及びそれらの前駆体の抗酸化作用を評価し、その活性構造と抗酸化過程の推定を目的とした。



(1) 多置換カルバゾールアルカロイド
carbazomadurin A (**2a**) の全合成

Carbazomadurin A (**2a**)は、carbazole 骨格に高度に官能基が置換された特徴ある構造である。Carbazole 骨格構築には、日比野らの方法を活用するため、まず 4 置換構造の 3-iodoindole-2-carbaldehyde の効率的合成法を確立した。次に、3-alkenyl-2-propargylindole へと誘導したのち、アレンを經由する熱電子環状反応に付すことによって 1 位のアルケニル側鎖を除いた 5 置換 carbazole を得た。次いで carbazole 構造の 1 位に鈴木—宮浦反応を利用し、アルケニルボロン酸エステルを合成した。最後に、1 位へアルケニル側鎖の導入を行い carbazomadurin (**2a**)の全合成を新規経路によって達成した。

(2) 多置換カルバゾールアルカロイド carbazomadurin B (2b) の不斉全合成

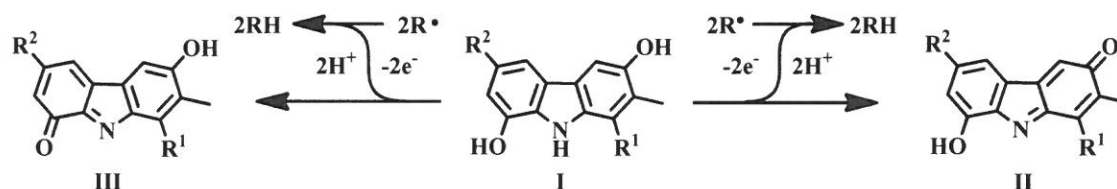
Carbazomadurin B (2b) は、carbazomadurin A (2a) の 1 位アルケニル側鎖末端に炭素が 1 つ増炭しており、側鎖上 15 位に不斉炭素を有している。そのアルケニル側鎖の不斉合成は、(S)-(-)-2-methylbutanol を原料とし、Knölker らの方法に準じて 5 工程で (S)-(+)-5-methyl-1-hexyne を得た。続いて、カルボアルミネーション、鈴木—宮浦ホウ素化反応を経て、側鎖導入に必要な (S)-(+)-アルケニルボロン酸エステルを合成した。最後に、carbazomadurin (2a) の全合成経路と同様な経路で carbazomadurin B (2b) の不斉全合成を新規に達成した。

(3) 多置換カルバゾールアルカロイド (R)-(-)-carquinostatin A (3) の不斉全合成

(R)-(-)-Carquinostatin A (3) は、carbazole-3,4-quinone 構造を有し、1, 2, 6 位に多様な官能基を持つ多置換カルバゾールである。さらに、carbazole の 11 位には R 配置の不斉炭素を有している。まず、原料となる既知の 1-アセトニルカルバゾールはアレン中間体を経由する熱電子環状反応で carbazole 骨格を合成したのち、2 工程で合成している。続いて、その carbazole の 6 位を臭素化し、さらに 2 工程でプレニル基の導入を達成した。最後に、Lipase 触媒下不斉エステル交換反応を活用し、(R)-(-)-carquinostatin A (3) とそのエナンチオマー (S)-(+)-3 の新規な全合成に成功した。なお、ラセミ体 (±)-3 の全合成も達成している。

(4) 多置換カルバゾール類とその前駆体の抗酸化活性評価法及び結果

3-Hydroxycarbazole の carazostatin (1) を同様の方法で合成し、合成多置換カルバゾールアルカロイド類とその合成前駆体合わせて 8 種の抗酸化活性を測定した。活性評価方法は DPPH ラジカル、ABTS⁺ ラジカル消去活性及び抗酸化能測定キット(油脂用)「PAO-SO」の 3 種の方法で測定し、評価した。その結果、3-または 3, 8-位に水酸基を有する carbazole 構造の 1, 2a, 2b で強い抗酸化活性を示した。中でも 3, 8-dihydroxycarbazole 2a 及び 2b などが特に強い活性を示すことを明らかにした。Carbazole-3,4-quinone 構造の carquinostatin A (3) の抗酸化能は、この 8 種の中で最も弱い抗酸化能を示すことも明らかとなった。



Scheme 1

申請者は、3-hydroxycarbazole の carazostatin (1) の構造と抗酸化活性に興味を持ち、関連天然物 carbazomadurin A (2a) と B (2b) 及び carquinostatin A (3) の全合成を推進し、それぞれ達成した。合成天然物及びそれらの前駆体を含めた 8 種類の化合物の抗酸化活性を測定した。その中で、特に 3, 8-dihydroxycarbazole の carbazomadurin A 及び B などが強い抗酸化能を示すことを明らかにした。Scheme 1 に示すように、フェノール性カルバゾール類 (I) のアミノフェノール構造がラジカルを捕捉してイミノキノン構造 [II] あるいは [III] へ移行することによって、強い抗酸化能をもつものと推定している。

学位論文申請者の研究課題の主論文 4 編は、いずれも査読審査のある学術雑誌に投稿したものであり、掲載済みである。

本論文は、博士の学位論文としての水準にあり、十分な付加価値を持つものとする。また、学位論文公聴会における試問及び語学の試験について適切に解答したと判定した。総合的観点から、論文審査及び試験の結果を合格と認める。