

|         |   |
|---------|---|
| 氏名      | 岡田 卓大   |
| 学位の種類   | 博士 (理学)   |
| 学位記番号   | 博 甲 第 8947 号  |
| 学位授与年月日 | 平成 31 年 3 月 25 日  |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当  |
| 審査研究科   | 数理物質科学研究科   |
| 学位論文題目  | Unique reactions of naltrexone derivatives and their application to the synthesis of galantamine<br>(ナルトレキソン誘導体の特異な反応とそれを利用するガラントミンの合成) |
| 主査      | 筑波大学教授 (国際統合睡眠医科学研究機構)<br>理学博士 長瀬 博   |
| 副査      | 筑波大学教授 工学博士 鍋島達弥  |
| 副査      | 筑波大学准教授 博士 (理学) 梶辺耕平  |
| 副査      | 筑波大学准教授 博士 (工学) 吉田将人  |

## 論 文 の 要 旨

審査対象論文は、モルヒナン誘導体の合成に有用な反応性の情報を収集することを目的とした 2 つの研究によって構成されている。第一は、モルヒナン骨格の減炭反応を鍵としたガラントミンの合成であり、ナルトレキソン塩酸塩から 18 工程、総収率 8.3%でガラントミンの合成を達成している。第二は、第 4 級アンモニウム塩の Retro-Ene 反応についてであり、重水素化合物を用いることで重水素原子の転位を確認し、推定反応機構を支持する結果を得ている。本研究は、合成の効率性や多様性を指すものではなく、モルヒナン骨格の特異な反応性を見出し、利用することを志向したものである。

第 1 章は、序論として、オピオイド受容体の 3 つのタイプ ( $\mu$ 、 $\kappa$ 、 $\delta$ ) とその関連する薬理作用、及びこれまでに行われてきたオピオイドリガンドの研究開発について述べられている。現在も全く副作用の無い鎮痛薬の開発は世界中で継続されているが、その基本骨格として再びモルヒナン骨格に注目が集まっていることが記述されている。

第 2 章は、ナルトレキソンを出発原料としたガラントミン合成について述べられている。ガラントミンの骨格は、ナルトレキシンの 4,5-エポキシモルヒナン骨格から炭素原子数が一つ減少しており、この減炭工程が合成の鍵となっている。本学位論文では、Hofmann 脱離による C9-N17 結合の開裂、オゾン酸化による C9-C10 結合の開裂および過ヨウ素酸ナトリウムによる C9-C14 結合の開裂により 9 位炭素原子の除去を達成しているが、Lemieux-Johnson 酸化を利用することで減炭工程の大幅な短縮にも成功している。すなわち、Hofmann 脱離で C9-N17 結合を開裂した後、酢酸存在下に四酸化オスmiumおよび過ヨウ素酸ナトリウムを作用させることで、C9-C10 および C9-C14 結合を一挙に開裂させたものである。これにより、ナルトレキソンからガラントミンへの変換を 5 段階短縮しており、結果として総収率の向上にも寄与

している。以上のように、モルヒナン骨格の変換を研究する過程で見出された特異な反応性と減炭手法は今後のモルヒナン誘導体の合成に役に立つものと考えられる。

第3章はモルヒナン誘導体の新規 Retro-Ene 反応について述べられている。これは、先行実験において、ナルトレキソンよりメセンブレンへの変換を試みた際、中間体であるアリルアルコール体のアセチル化反応(無水酢酸、100 °C)で、目的としていたアセチル化体ではなくアセトアミド体が得られたことから、この反応を詳細に検討したものである。なお、この反応は、4,5-エポキシ環を有する基質では進行せず、第3級アルコールのアセチル化が進行するのみであることが確認されている。以上の結果を踏まえ、本検討では、モルヒナン誘導体であるジメチルアミノ基を有するアリルアルコール体が反応基質として選定されている。このアリルアルコール体は、無水酢酸中で還流することで、単一のアセトアミド体に変換されることが確認されている。また、無水酢酸中 60 °C で反応させることで第4級アンモニウム塩を単離しており、これを無水酢酸中で還流するとアセトアミド体に収束したことから、単離された第4級アンモニウム塩を反応中間体と考えるのは妥当といえる。この実験結果から、アリルアルコールのアセチル化、アセトキシ基の脱離、アンモニウム塩の形成、Retro-Ene 型の水素原子の転位、イミンの分解および第2級アミンのアセチル化によりアセトアミド体に変換される反応機構を推定している。この推定反応機構の確認のため、17位窒素上のメチル基の水素を重水素に置換した基質を合成し、上記反応を検討している。その結果、ベンジル位に重水素が転位したアセトアミド体が得られたことから、推定反応機構が妥当であると考察している。

## 審 査 の 要 旨

### 〔批評〕

学位論文審査委員会において、本学位論文の内容の詳細についていくつかの質問があり、著者はそれらに対して回答を行った。

前半の研究内容に関しては以下の質疑応答がなされた。鍋島教授から $\alpha, \beta$ -不飽和ケトンへの変換において、どちらのスルフィドが多く生成するのかについて質問があり、検討を行っていない旨を回答した。淵辺准教授からは、減炭は今回の方法がベストな方法であるのか、生体内(生合成経路)での減炭反応と比較してどうかについて質問があり、今回の基質に関しては本合成で用いた方法が最適と考えていると回答した。吉田准教授からは、TrocCl で処理した際に 7 員環が開裂してベンジルアルコールが生じているのはなぜか、塩化物イオンが付加した化合物は得られているかについて質問があり、後処理の水によってベンジルアルコールが生じると考えられ、それは TLC 上でも確認されていると回答した。Luche 還元後のアリルアルコールは既知化合物なのかという質問については、イソガラタミンは既知化合物であり、エピイソガラタミンは新規化合物であると回答した。また、この合成経路は形式合成かについて確認があり、形式合成である旨を回答した。

後半の内容に関しては、鍋島教授からシクロプロピルメチル基を有する中間体のコンホメーションを計算によって確認したのかについて質問があり、計算は行っていない旨を回答した。

全体として、鍋島教授から、論文は第一著者ではないが実質的な実験者で間違いのないかの確認があり、ガラタミンの合成は、前任者の研究を引き継いでケトアルデヒド体以降の合成と Lemieux-Johnson 酸化を自身の研究として行い、Retro-Ene 反応については、最初の反応の発見以外は自身で実験を行った旨を回答した。また、この研究の中で最も苦勞した点についても質問があり、アルカロイド合成の酸化反応が複雑化しやすく苦勞したと回答した。最後に、将来どのような仕事をしたいかについて質問があり、製薬会社に就職後も引き続き創薬に携わる研究者になりたいという希望を述べた。

### 〔最終試験結果〕

平成 31 年 2 月 8 日、数理物質科学研究科学学位論文審査委員会において審査委員の全員出席のもと、著者に論文について説明を求め、関連事項につき質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって、合格と判定された。

### 〔結論〕

上記の論文審査ならびに最終試験の結果に基づき、著者は博士(理学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。