

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 14037 号
------	---------------

氏 名 田中 啓貴

### 論 文 題 目

Development of Hypoiodite-catalyzed Oxidative Dearomatization of Indoles

(次亜ヨウ素酸塩触媒を用いるインドール類の酸化的脱芳香族化反応の開発)

### 論文審査担当者

主査	名古屋大学	工学研究科	教授	石原 一彰
委員	名古屋大学	トランスフォーマティブ生命分子研究所	教授	大井 貴史
委員	名古屋大学	生命農学研究科	教授	西川 俊夫
委員	名古屋大学	創薬科学研究科	教授	山本 芳彦
委員	名古屋大学	工学研究科	准教授	ウヤヌク ムハメット

## 論文審査の結果の要旨

田中啓貴君提出の論文「Development of Hypoiodite-catalyzed Oxidative Dearomatization of Indoles (次亜ヨウ素酸塩触媒を用いるインドール類の酸化的脱芳香族化反応の開発)」は、開発した次亜ヨウ素酸塩触媒を用いるインドール類の酸化的脱芳香族化反応とその反応機構を明らかにしている。各章の概要は以下の通りである。

第一章は序論であり、博士研究の背景を述べている。インドールは、トリプトファンの側鎖に含まれる電子豊富な芳香族化合物である。また、インドール3位は求電子剤に対する高い反応性を示す。従って、Friedel-Crafts反応、Pictet-Spengler反応、Diels-Alder反応、ハロ環化反応などその高い求核性を利用した反応が数多く開発されてきた。一方、求電子的なインドールは従来とは対照的な反応性を示すため、新たな分子変換反応への展開が期待できる。特に、酸化的極性転換反応は基質の事前の官能基化を必要とせず求核剤を求電子剤へ変換可能であることから、求電子的インドールの調製に有効であると考えられる。しかし、電子豊富なインドールの化学選択的酸化が困難であるためか、インドールの酸化的極性転換反応は僅か数例しか報告されていない。一方、田中が所属する研究室では第四級アンモニウムヨウ化物と過酸化水素やアルコール由来の過酸化化合物からin situで調製される次亜ヨウ素酸塩を用いるフェノール類の様々な酸化的カップリング反応の開発に成功している。これらは、電子豊富なフェノールのヨウ素化に伴う極性転換により反応が進行していると考えられている。そこで、田中は電子豊富なインドールもフェノール同様に極性転換できれば、これまでにない新しい酸化的カップリング反応への展開が可能になると考え研究に着手した。

第二章では次亜ヨウ素酸塩触媒を用いるピリドインドール類の化学選択的合成法の開発について述べている。ピリドインドール類は、天然物や医薬品に含まれる重要な分子骨格である。そこで、田中は保護基の電子及び立体効果によって反応性を制御可能なホモトリプタミンの環化反応に着目し、ピリドインドール類の酸化的合成法を検討した。触媒量のアンモニウムヨウ化物 ( $\text{Bu}_4\text{NI}$ ) 存在下、酸化剤としてtert-ブチルヒドロペルオキシド(TBHP)を用いた結果、スルホン保護基を有する基質において反応が円滑に進行し、TBHPの付加体であるペルオキシインドレニンを高収率で得た。また、反応の鍵中間体の単離にも成功し、添加剤としてニトロキシラジカルを用いることで本中間体からエポキシインドレニンが得られることを見出した。この偶然の発見からピリドインドール類の化学選択的合成へも展開し、様々なペルオキシド及びエポキシドを高い化学収率で得ることに成功した。さらに、反応機構解析の結果からインドール窒素上のヨウ素化に伴う極性転換が酸化反応の進行に有効であることが示唆された。

第三章では次亜ヨウ素酸塩触媒を用いるインドロキノリン類の酸化的合成の開発について述べている。インドロキノリンアルカロイドは抗炎症作用、降圧作用など様々な生物活性を示すことから、合成化学の分野で大きな関心を集めている。既に、インドロキノリンの酸化的合成法も開発されているが、高価な酸化剤や激しい反応条件を必要とする等の課題が残されている。田中は第2章で述べた反応開発の研究過程において分子内求核種としてアニリンを有する基質の酸化反応を検討した結果、予想されたペルオキシドは得られず、インドロキノリンがスルホン酸塩として得られることを発見した。本反応は温和な条件下で反応が進行し、インドール及びアニリン上に様々な官能基を有する基質にも適応可能である。また、生成物のスルホン酸塩はトルエンに対する溶解性が低いいため、反応混合物を濾過のみで精製が可能でありスケールアップ合成も容易である。興味深いことに、本I<sup>+</sup>/TBHP触媒システムはイオン機構で進行する環化及びラジカル機構の脱スルホン化の双方の反応においても機能することを見出した。

第四章では次亜ヨウ素酸塩触媒を用いるインドールのエナンチオ選択的スピロ環化反応の開発について述べている。堅固な三次元構造を有するスピロ化合物は、ケミカルスペースの観点から創薬化学において注目されている。また、天然に存在するスピロ化合物の多くは光学活性体であるため、その不斉合成法の開発は重要である。上述した反応は、嵩の低いインドール2位で環化が進行したのに対し、2位に置換基を導入し、3位選択的環化反応を制御することでスピロ環化反応に展開できると考えた。また、適切なキラルアンモニウムヨウ化物を分子設計することで不斉反応へ展開できると考えた。まず、インドール2位に置換基を導入したホモトリプタミンを用いた結果、狙い通り3位での環化反応が進行し目的とするスピロインドレニンを得た。続いて、キラル第四級アンモニウムヨウ化物を詳細に検討した結果、モルホリン骨格を有する触媒が不斉収率の向上に有効であることを見出し、ジメチルモルホリンを導入した触媒を用いることで目的生成物を高い不斉収率で得ることに成功した。続いて反応機構を詳細に調査した。反応速度論解析及びHammett則に基づく置換基効果の定量化を行なった結果、本反応ではヨウ素化された基質の酸化が律速段階であることが示唆された。また、その反応定数( $r=-0.98$ )から律速段階の遷移状態ではインドール窒素上に正電荷が生じていることが示唆された。即ち、N-ヨード化中間体の形成及び超原子価ヨウ素への活性化により本酸化反応が進行していることが示唆された。さらに、コントロール実験、NMR実験、質量分析によりN-ヨード化中間体の同定に成功した。このように、次亜ヨウ素酸塩触媒がインドール窒素上のヨウ素化に伴う極性転換に有効であることを見出した。続いて、インドールの触媒的極性転換を利用した反応の拡張を目指し、トリプタミンの脱芳香族化反応に着目した。これまでに、トリプタミンの脱芳香族化反応が数多く報告されてきたが、これらはインドール2位で環化が進行した五員環生成物を与える。そこで、求電子的インドールを応用することでトリプタミンのスピロ環化反応に展開できると考えた。期待通り、本手法を用いることで形成困難なスピロアゼチジンを不斉構築することにも成功した。また、反応生成物は様々なインドールアルカロイドへと容易に誘導可能であることも見出した。

## 論文審査の結果の要旨

以上、本論文で述べているように、次亜ヨウ素酸塩触媒がインドールの酸化に有効であることを見出し3つの反応を開発した。これらの反応は温和な条件下で進行し、容易にスケールアップが可能である。また、キラルアンモニウムヨウ化物を触媒として用いることで、インドールの不斉酸化的脱芳香族化反応にも展開した。さらに、反応機構解析を駆使することで、次亜ヨウ素酸塩触媒がインドール窒素上のヨウ素化に伴う極性転換に有効であることを見出した。このように触媒的に調製できる求電子的インドールはこれまでにない反応性を示し、トリプタミンの脱芳香族化反応では形成困難なスピロアゼチジンの不斉構築にも成功した。これらの成果は、新たな機能有機材料・医薬品などの開発への応用を実現するために重要であり、工学の発展に寄与するところが大いであると判断できる。よって、本論文の提出者である田中啓貴君は博士（工学）の学位を受けるに十分な資格があると判断した。