

別紙 4

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

主 論 文 の 要 旨

論文題目 Synthesis of Pyrrole and Indole Alkaloids by Regioselective C–H Functionalization
(位置選択的 C–H 結合官能基化を鍵としたピロール・インドールアルカロイドの合成)
氏 名 山口 敦史

論 文 内 容 の 要 旨

ピロールおよびインドールアルカロイドは自然界に存在する植物や海洋生物など様々な種から単離される天然有機化合物群である。これらの天然物は抗がん活性、抗炎症活性、抗菌活性など多種多様で優れた生物活性を示すことでも知られている。それに加えて、ピロール・インドールアルカロイドには高度に縮環した特異な炭素骨格で構成され、様々な種類の官能基を有するなど構造的にも興味深い化合物が多く存在する。そうした特徴的な分子構造と顕著な生物活性から、ピロール・インドールアルカロイドは世界中の有機合成化学者の注目を集めており、優れた合成経路による全合成が報告されてきた。

一方、炭素–水素(C–H)結合を直接炭素–炭素結合や炭素–ヘテロ原子結合へと直接変換する C–H 結合官能基化の例が近年さかんに報告されており、革新的な方法論として注目を集めている。様々な形式の C–H 結合官能基化反応がこれまでに開発されているが、複雑な構造を有する天然物合成に適用される例は未だ限られている。特に芳香族化合物の C–H アリール化反応が複雑な構造を有する天然物の迅速合成に用いられる例は少ない。C–H 結合官能基化に基づく短工程合成の実現には、複雑化合物の合成に応用可能な実践的反応の開発とそれをもとにした合成研究が必要不可欠である。本研究の目的は、生物活性天然物の革新的合成法の開拓である。その一環として含窒素ヘテロ芳香環に対する位置選択的 C–H 結合官能基化反応を駆使したピロール・インドールアルカロイドの合成に取り組んだ。本論文は三章より構成されている。

第一章では、パラジウム触媒を用いたインドール、ピロール類とアジン類との C–H/C–H 直接連結反応について論じている。インドール–アジンおよびピロール–アジン骨格は生物活性物質の重要骨格のひとつである。これまでインドールとアジンを繋げそれらの骨格を構築する手法は、対応するカップリング前駆体を調製した後パラジウム触媒によるクロス

カップリング反応が主流であった。しかしカップリング前駆体（有機金属反応剤と有機ハロゲン化物）は対応するピロールおよびアジンから数段階かけて調製されるため合成には多段階を要する。それに対してインドール/ピロールおよびアジンの C-H 結合同士を直接つなげる「C-H/C-H 直接連結反応」が可能になれば、より効率的な骨格構築が可能になる。種々検討した結果、酢酸パラジウム/2,6-ルチジン/酢酸銀の反応系においてインドール/ピロール類の 3 位とアジン N-オキシドの 2 位で選択的に C-H/C-H 直接連結反応が進行することを見出した。さらに開発した反応を用いて海洋天然物ユージストミン U とビス(インドリル)ピラジノン骨格の迅速合成に成功した。これは遷移金属触媒を用いた C-H/C-H 直接連結反応による天然物合成の初めての例である。

第二章では、複雑天然物に対する合成戦略の立案について論じている。ディクチオデンドリン類はピロロカルバゾール環というユニークな骨格のみならずテロメラーゼ阻害活性や BACE 阻害活性など優れた生物活性を有する海洋アルカロイドである。新規抗癌剤、アルツハイマー病治療薬としての可能性をもつこの化合物群を網羅的に合成する方法論の開発は有機合成化学の発展のみならず創薬化学の分野にとっても有益である。本章ではこれまでに報告されているディクチオデンドリン類の全合成を比較し、より短工程かつ汎用性の高い合成法の確立を目指しディクチオデンドリンの新合成戦略を立案した。

第三章では、第二章で述べた合成戦略に基づき、位置選択的 C-H 結合官能基化を駆使したディクチオデンドリン A およびディクチオデンドリン F の合成について論じている。N-アルキルピロールに対してロジウム(I)触媒を用いた C3 位選択的 C-H アリール化反応、ロジウム(II)触媒を用いた C2,5 位選択的 C-H 挿入反応および C4 位に対する鈴木-宮浦クロスカップリング反応を用いることで高度に官能基化されたピロール環（ディクチオデンドリン類共通合成中間体）を迅速に合成した。続く形式的な 6π 電子環状反応によりディクチオデンドリン A のピロロカルバゾール環を構築し、12 工程でその形式全合成を達成した。これは以前報告された 21 工程の合成と比較して大幅に工程数の少ない合成法である。また共通合成中間体から酸化と側鎖の切断を経ることにより 10 工程でディクチオデンドリン F の全合成を達成した。

以上、本申請者は遷移金属触媒を用いた C-H 結合官能基化によるピロール・インドールアルカロイドの合成に取り組んだ。その結果、インドール/ピロール-アジン骨格の合成を指向した新規反応の開発とそれを鍵としたユージストミン U、ビス(インドリル)ピラジノン骨格の迅速合成を達成した。また C-H 結合官能基化を駆使したディクチオデンドリン類の合成ではピロール環の C-H 結合に直接かつ位置選択的に様々な置換基を導入することによって迅速な骨格構築を実現した。本研究で確立した合成方法論はその類縁体のみならずヘテロ芳香環を有する様々な複雑化合物への適用が可能である。またそれらをリード化合物とする創薬研究、生物学的研究への貢献が期待される。