

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

氏 名 山口 敦史

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)

論文審査担当者

主 査 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 博士(工学) 伊丹 健一郎
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 博士(工学) 山口 茂弘
委 員 名古屋大学大学院理学研究科 准教授 博士(工学) 斎藤 進

論文審査の結果の要旨

申請者は、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に取り組んだ。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。これらの天然物は特徴的な分子構造と顕著な生物活性をもつことから世界中の有機合成化学者の注目を集めており、その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。しかし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。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。申請者は生物活性天然物の革新的合成法の開拓を目指し、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。

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 直接連結反応の開発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り、効率的合成法の開発が強く望まれている。種々検討した結果、パラジウム触媒存在下、インドール/ピロール類の C3 位とアジン N-オキシドの C2 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。

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。本申請者は特異な分子構造と顕著な生物活性を有するディクチオデンドリン類を標的化合物として選定した。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 F の合成について論じている。位置選択的 C-H アリール化反応および C-H 挿入反応を組み合わせることでより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) の迅速合成に成功した。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。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生物活性物質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。以上の理由により、申請者は博士(理学)の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。