

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

## 主論文の要旨

不斉脱芳香化に基づく  
インドールアルカロイドの合成研究

論文題目

氏名 道木和也

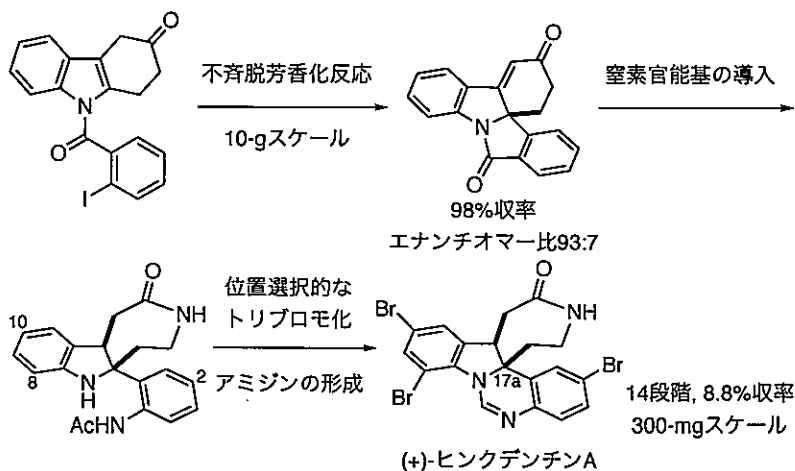
## 論文内容の要旨

### 第1章 序論

自然界に存在する生物，微生物，植物の産生する天然有機化合物は人類の想像を超えた魅力的な3次元構造や有用な生理活性を有するものが知られており，医農薬品のリード化合物として古くから用いられている．しかしながら，天然の備える複雑な3次元縮環骨格の迅速合成は現代の有機合成化学においても困難であることから，次世代の有機化学を担う革新的な合成概念の確立が求められている．天然物の有する3次元骨格の効率的な合成法の1つとして脱芳香化戦略が知られている．脱芳香化戦略とは，調製の比較的容易な2次元構造を有する芳香族化合物に対して脱芳香化反応を行い，合成の困難な3次元構造を有する非芳香族化合物を合成した後に，得られた立体化学を活用して天然物の骨格へと導く手法である．私は合成化学に新たな迅速不斉合成法を提供することを目的として，従来にはない炭素-炭素結合形成を伴った脱芳香化反応の開発を基盤とし，3次元骨格を有する天然物の合成研究を行うこととした．標的化合物には，インドール環の近傍に不斉4置換炭素中心を有するヒンクデンチンA及びファラリンを設定した．これらの天然物は，その特異な構造と未知の生理活性への興味からこれまでに合成研究が盛んに行われてきた化合物であり，不斉4置換炭素中心を取り巻く3次元骨格の構築が困難であることが知られていた．私はこれら天然物の基本骨格をインドールとみなし，インドール環とアリアル基の2つのユニットを繋ぐ新規脱芳香化反応の開発を最初の課題に設定した．脱芳香化反応によって各天然物に必要な官能基を備えた中間体を合成し，ヒンクデンチンA及びファラリンの合成研究に展開することを目指し，その合成研究に着手した．

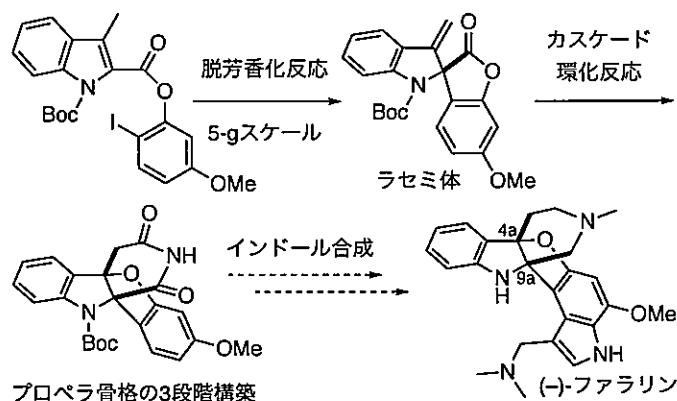
## 第2章 ヒンクデンチン A の合成研究

ヒンクデンチン A は 1987 年に Blackman らによりタスマニア東海岸に生息するコケムシ *Hincksinoflustra denticulata* から単離された海洋産アルカロイドである。3つの臭素原子に加え、インドリンと7員環ラクタム、環状アミジンが 17a 位の不斉 4 置換炭素中心を介して結合した特異な構造を有しており、不斉 4 置換炭素中心の構築、及び位置選択的なトリブロモ化が困難なことが知られていた。私は、不斉 4 置換炭素中心の構築法の確立を基盤としたヒンクデンチン A の不斉全合成を目的として研究を行った。不斉脱芳香化反応の開発に向けて *N*-アシルインドールを基質に設定し、パラジウム触媒の探索を行った。光学活性な 2 座配位子を用いる条件下において反応の実現が困難であったため、単座配位子であるホスホロアミダイトを用いたところ望みの不斉脱芳香化反応が進行することを独自に見出した。本変換は 10-g スケールにおいても再現性よく進行し、98%収率、93:7 のエナンチオ選択性で光学活性インドリン中間体の合成を実現した。本反応によって得られた不斉 4 置換炭素中心の立体化学を活用し、2種類の窒素官能基を共同研究者の確立した合成経路に従い導入した。すなわち、インドリン中間体の有する 6 員環エノンに Beckmann 開裂に続く閉環反応を用いて 7 員環ラクタムへと変換するとともに、5 員環ラクタムは 1,3-双極子付加環化反応に続く転位反応によりイソチオシアネートとして窒素官能基を導入した。この際、歪んだ 5 員環ラクタムに対してエステルの還元条件を適用したところ、望みどおり 7 員環ラクタム共存下において 5 員環ラクタムのみを選択的に還元できることを見出している。ブロモ化前駆体に設定したインドリン/アニリドは、イソチオシアネートに対してチオ酢酸カリウムを用いたアセトアミド構築、続くインドリンの脱保護を一挙に行うことにより 1 段階で調製できた。2, 8, 10 位の位置選択的なトリブロモ化においては、基質の低い溶解性と隣接する窒素官能基同士の副反応が問題となった。望みとしない環化反応は低温においても高い溶解性を有するニトロメタン溶媒中にて臭素を滴下することで抑制するとともに、望みとしない窒素-窒素結合形成を 2-メチル-2-ブテンを反応停止剤に用いて強酸性下で保護した窒素原子を還元する設計により抑制した。最後に、アセトアミドに対してトリフルオロ酢酸-オルトギ酸トリメチルを作用させることによりアセチル基の除去とアミジンの構築がわずか 1 段階で進行することを見出し、ヒンクデンチン A の初となる不斉全合成を達成した。*N*-アシルインドールから 14 段階、総収率 8.8%にて、ヒンクデンチン A を 300-mg スケールで合成しており、本不斉合成法の高い効率性を示すことができた。



### 第3章 ファラリンの合成研究

ファラリンは1999年に Colegate らによってイネ科クサヨシ属 *Phalaris coerulescens* より単離，構造決定されたフラノビスインドールアルカロイドである。2種類のインドール環が4a及び9a位の連続不斉4置換炭素中心を介して縮環したユニークなプロペラ骨格を有しており，連続4置換炭素中心の立体選択的な構築，及び官能基密集型インドールの合成が困難なことが知られていた。私は，不斉4置換炭素中心の構築法の確立を基盤としたファラリンの不斉全合成を目的として研究を行った。脱芳香化反応の開発に向けてインドールアリアルエステルを基質に設定し，パラジウム触媒の探索を行った。配位子の添加により反応性が低下したことから，配位子を用いない条件下において目的とする脱芳香化反応を実現し，ラセミ体のインドリン中間体を5-gスケールで合成した。得られた4置換炭素中心の立体化学を活用し，連続4置換炭素中心を含むプロペラ骨格の構築を行った。すなわち，フェノール及びアミドを有するオレフィンに対してパラジウム触媒を作用させることによって，アルコキシパラジウム化，一酸化炭素の挿入，続くアミドの閉環反応が一挙に進行し，ファラリンの有するプロペラ骨格を1段階のカスケード反応で得ることに成功した。得られた環状イミドに対して還元を含む2工程の変換を行うことより，Danishefsky らの合成中間体と同様の5環性骨格へと導いた。なお還元の際に，N-Meイミドの代わりにN-Hイミドを用いることによって望みとしない骨格転位反応が抑制されることを見出している。本合成法によって，インドールアリアルエステルから3段階で迅速にファラリンの有する特徴的なプロペラ骨格が構築できており，残るインドール環の構築によってファラリンの全合成が実現できるものと考えられる。



### 結論

私は独自の脱芳香化戦略に基づき，不斉構築の困難なことが知られるインドールアルカロイドの迅速不斉合成法の確立を目的として研究を行った。その結果，新規脱芳香化反応の開発に成功し，標的化合物の合成に必要な官能基と立体化学を備えた合成中間体を大量合成する手法を確立した。得られた合成中間体を基盤として，ヒンクデンチンAの合成上の課題である位置選択的なブロモ化を独自の中間体設計により実現するとともに，ファラリンの合成上の課題であるプロペラ骨格の構築を触媒的カスケード反応の開発により実現した。脱芳香化戦略に基づく新反応開発が，構築の困難な3次元骨格を有する天然物の効率的な不斉合成を実現し，合成化学における新たな迅速不斉合成法を提供できる可能性を示せたものと考えている。