

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

氏 名 道 木 和 也

論 文 題 目

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

論文審査担当者

主査	名古屋大学教授	北村	雅人
委員	名古屋大学教授	横島	聡
委員	名古屋大学講師	澁谷	正俊
委員	京都大学准教授	下川	淳

論文審査の結果の要旨

天然有機化合物の合成は医薬品開発等に向けた化学生物学的研究に不可欠である。合成の迅速化はその基盤であり、新しい合成戦略は革新的展開に直結する。特に複雑かつ特異な3次元縮環骨格を有する化合物の合成は構造化学的観点からも注目される。申請者は、比較的容易に合成できる平面性化合物を合成困難な3次元骨格に変換する「脱芳香化戦略」による天然有機化合物の合成研究に取り組んだ。標的化合物には、「インドールアルカロイド」「構造特異性」「4置換不斉炭素中心」等を鍵に、ヒンクデンチンAおよびファラリンを設定した。ともに天然からの入手が容易ではなく、十分な生理活性研究に至っていない状況にある。人工合成による量的供給が必要であり、これまでに盛んに合成研究が行われている化合物である。しかし、4置換不斉炭素中心回りの3次元骨格構築が容易ではなく全合成の成功例は少なく、かつその効率は低く量的供給には及んでいない。申請者は、平面性インドール部とアリアル部を立体選択的に結合して3次元性インドリン骨格を構築する戦略を取り入れ、その効率的な sp^2 炭素- sp^2 炭素結合と官能基整備を実現するための「平面性基質の設計・合成」「触媒的炭素-炭素結合法の選定」を第1課題とし、その合成研究に着手した。

まず、ヒンクデンチンAの触媒的不斉全合成を目指した。ヒンクデンチンAは1987年にBlackmanらによりコケムシ*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4置換不斉炭素中心を介して結合した特異な構造を有する。先行研究により「4置換不斉炭素中心の絶対配置制御」「位置選択的トリブロモ化」が最難関課題として知られている。平面性基質として*N*-(*o*-ヨードベンゾイル)インドールを設定し、パラジウム錯体を触媒とするHeck反応に問題解決を求めた。不斉Heck反応において実績のあるキラルホスフィン系2座配位子を用いて絶対配置制御能を徹底調査したが、反応性も得られなかった。本基質から生成物に至る反応機構を深く考察し、遷移状態において、2座配位子は反応場構築に不適切である結論に至り、キラル単座配位子を調査した。その結果、Feringaの単座キラルホスホロアミダイト配位子に糸口を見出し、詳細な構造・選択性・活性相関から目的とする脱芳香型触媒的Heck反応を実現するに至った。93:7のエナンチオ選択性でキラルインドリン第1鍵中間体を10-g規模で再現性よく定量的に供給することができる。共同研究者とも協力して、7員環ラクタムとアセトアニリドの2種類の窒素官能基を本鍵中間体に導入する方法を確立し、3つのブロモ基の位置選択的導入に必要な電子的性質をもつインドリン・アセトアニリド第2鍵中間体へと効率的に変換した。「イソチオシアナート体のチオ酢酸カリウムによる

アセトアミド構築」と「インドリンの脱保護」の同時達成がこの成功の要因である。第2鍵中間体の位置選択的トリブロモ化においては、「基質の低溶解性」と「隣接する2つの窒素官能基間の環形成」が大きな問題となった。申請者は、臭素化反応において前例のないニトロメタンを溶媒に用いて低温で段階的に臭素を滴下し、2-メチル-2-ブテンを反応停止剤に用いることによって、酸化的窒素-窒素結合を形成することなく、目的物を収率よく得ることに成功した。反応過程で共生する臭化水素による塩基性インドリン窒素原子のプロトン保護が副反応抑制に重要な役割を演じている。最後に、アセトアニリド体を酸性条件下、オルトギ酸トリメチルと反応して、アセチル基除去とアミジン構築を同時に達成し、ヒンクデンチンAのはじめての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、光学的に純粋なヒンクデンチンAを300-mg規模で合成した。化学生物学的研究を推進するに当たり十分な量である。本不斉全合成の高い効率性を示すものとして高く評価できるだけでなく、今後の医薬品開発への展開が期待される。

次に、ファラリンの合成研究に着手した。ファラリンは1999年にColegateらによって*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4置換不斉炭素中心を介して縮環した特異なプロペラ骨格を有するとともに、官能基の密集度の高い化合物である。申請者は、将来の不斉全合成に向けて、まず、ラセミ体の合成経路の確立を目指した。脱芳香化反応のための平面性基質として3-メチルインドール-2-カルボン酸-*o*-ヨードアリアルエステルを設定し、ヒンクデンチンAの合成過程で得たHeck反応も参考に、パラジウム触媒を探索した結果、パラジウムジベンジリデンアセトン錯体を用いると収率よく目的とする脱芳香化が進行して、3-メチレンスピロインドリン第1鍵中間体を得た。再現性よく5-g規模で合成することができる。次の難関となる「含2連続4置換炭素中心プロペラ骨格の構築」をラクトン開環型アミド形成後、オレフィンに対するアルコキシパラジウム化・一酸化炭素挿入・イミド化のカスケードプロセスによって一挙に構築する手法を確立した。得られた環状イミドを3工程でDanishefskyらと同様の5環性化合物に導いた。形式的全合成を達成したとしてよい。もう1つのインドール骨格の構築と不斉触媒化が今後の課題となる。これまでに前例のない全合成経路になる高い可能性を秘める重要な研究成果である。

以上の理由により、申請者は博士(創薬科学)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。