

(続紙 1)

| | | | |
|--|--|----|-------|
| 京都大学 | 博士 (薬学) | 氏名 | 太田 悠介 |
| 論文題目 | Synthesis of Nitrogen-Containing Polycyclic Compounds through Copper-Catalyzed Multi-Component Reactions (銅触媒による多成分反応を利用した含窒素多環式化合物の合成) | | |
| (論文内容の要旨) | | | |
| <p>試薬、溶媒および副生成物などの量を最小限にとどめ短工程で複雑な骨格を構築する上で、多成分カップリングを含めた触媒的ドミノ反応は魅力的な反応と考えられる。また、インドールやイソキノリン骨格は天然物に広く存在する基本構造であるとともに、創薬テンプレートとして有用である。このような背景の下、申請者は銅触媒を用いた多成分反応による 2-(アミノメチル)インドール、3-(アミノメチル)イソキノリン骨格構築法の開発を行った。さらにこれらの反応に基づいて、縮環型インドール、イソキノリン化合物のワンポット合成を検討した。</p> | | | |
| 1. ドミノ型三成分マンニツヒ型カップリング-環化反応を利用した 2-(アミノメチル)インドール骨格構築 | | | |
| <p>申請者はアレン化合物に関する研究過程において <i>N</i>-トシル-2-エチルアニリン、$(\text{HCHO})_n$、$(i\text{-Pr})_2\text{NH}$ を化学量論量の銅触媒の存在下で反応させると 2-(アミノメチル)インドール誘導体が高収率で得られることを見出した。詳細な検討の結果、本反応は 1 mol % の臭化銅(I)の存在下で進行することが明らかとなった。種々のエチルアニリン、アルデヒド、二級アミンを用いることにより様々な置換様式の 2-(アミノメチル)インドール誘導体を得ることに成功した。</p> | | | |
| 2. 三成分インドール合成を経由した多環式インドール合成 | | | |
| <p>申請者は上記の 2-(アミノメチル)インドール合成法とパラジウム触媒による C-H アリール化を組み合わせたインドール縮環型多環式骨格の構築を試みた。1 mol % の臭化銅存在下 <i>N</i>-トシル-2-エチルアニリン、$(\text{HCHO})_n$、2-ブロモアシルアミンを用いて三成分カップリング-環化反応によって各種 2-(アミノメチル)インドールを得た後に、パラジウム触媒存在下による C-H ビニル化反応を行ったところ、目的の多環式インドール化合物を効率的に得ることに成功した。また二級アミンとして 2-ブロモベンジルアミンを用いることによりインドール縮環型ベンズアゼピンが 2 工程 80% で得られた。ワンポット条件下においては収率 84% で目的化合物が得られた。</p> | | | |
| <p>さらに申請者は、三成分インドール形成反応において系中に存在する銅塩がインドール窒素原子における <i>N</i>-アリール化反応のタンデム触媒として機能することを期待し、<i>N</i>-メシル-2-エチルアニリン、$(\text{HCHO})_n$、2-ブロモベンジルアミンを用いて 2-アミノメチルインドールを形成後、メシル基の脱保護試薬として MeONa を加えマイクロ波照射中でさらに反応させたところ、目的のインドール縮環型 1,4-ジ</p> | | | |

アゼピン化合物を高収率で得た。

3. 三成分インドール形成-求核的環化反応を用いたβ-カルボリン類の合成

2位に *N*-ヒドロキシエチルピペリジンを有する *N*-ベンゼンスルホニルインドールは、*t*-BuOK を作用させることにより一級アルコール部位とインドール3位が環化反応を引き起こすことが報告されている。また2位にエステルを含むアルキル基を有する *N*-アルキルインドールをメタンズルホン酸とともに加熱すると、3位において分子内環化反応を引き起こすことが広く知られている。申請者は三成分インドール形成反応とこれらの方法論を組み合わせればβ-カルボリン骨格をワンポットで構築できると考えた。*N*-(*p*-クロロベンゼンスルホニル)-2-エチルアニリン、(HCHO)_n、*N*-メチルエタノールアミンを反応させ2-(アミノメチル)インドール形成後、*t*-BuOK を加えたところ、目的の置換β-カルボリン誘導体を効率的に得ることに成功した。一方、*N*-メチル-2-エチルアニリン、(HCHO)_n、*N*-アルキルアミノ酸エステルを用いてマイクロ波照射下において2-(アミノメチル)インドール誘導体形成後、メタンズルホン酸を加えさらに加熱したところ、目的のβ-カルボリン化合物が効率的に得られた。

4. 四成分カップリング-環化反応を用いた3-(アミノメチル)イソキノリン骨格の構築

申請者はCuI (10 mol %) 存在下、2-エチルベンズアルデヒド、(HCHO)_n、二級アミンによってマンニッヒ型三成分反応を行い、さらに *t*-BuNH₂ を加え加熱することで、*t*-Bu 基の脱離を伴って3-(アミノメチル)イソキノリンが高収率で生成することを見出した。次に、*t*-BuNH₂ の代わりに分子内に求核的官能基の存在するアミンを用いればイソキノリニウムイオンに対して分子内求核攻撃が進行し、3-(アミノメチル)イソキノリン縮環型多環式骨格が形成されると考えた。酸素雰囲気下2-エチルベンズアルデヒド、(HCHO)_n、二級アミンを触媒量の塩化銅の存在下で反応させ、マンニッヒ型反応の進行をTLCで確認後、アルカンジアミンを加えさらに反応させたところ、カスケード環化、酸化反応を経て3-(アミノメチル)イソキノリン縮環型多環式化合物を高収率で得ることに成功した。

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

官能基化されたインドールやイソキノリン骨格は様々な分野において重要性が広く認識されている。このような複素環を短工程で分岐的に合成する上で、多成分反応の有用性は広く認識されているが、多成分反応を含む触媒的ドミノ反応はさらに多くの結合を形成できる点でより効率的である。これらの観点から著者は、触媒的多成分反応を用いたインドール及びイソキノリン骨格構築法の開発と、ワンポット/ドミノ反応を利用した縮環型骨格構築法の開発研究を行った。

まず著者は、エチルアニリン、パラホルムアルデヒド、二級アミンを用いた銅触媒ドミノ型三成分カップリング-環化反応による 2-(アミノメチル)インドール骨格構築法の開発に成功した。反応の不斉化についても検討を加え、リガンドとして PINAP を用いることにより、二位にアルキル置換基を有するインドールの合成において中程度の不斉誘導が可能であることを示した。さらに、パラジウム触媒による三位アルケニル化またはアリール化反応を利用したインドール縮環型骨格の構築、Calindol の合成、アミノメチル基を有するベンゾチアジン及びインデン骨格の構築に成功した。引き続き著者は本インドール構築法を用いて、インドール三位における求核的環化反応を経たワンポット β -カルボリン骨格構築法を開発した。また本三成分インドール合成法を利用して、インドール縮環型 1,4-ジアゼピン骨格の構築に展開した。

さらに著者は、イソキノリン誘導体の合成においても顕著な研究成果を挙げた。エチルアルデヒド、パラホルムアルデヒド、二級アミン、*t*-ブチルアミンの四成分を用いた 3-(アミノメチル)イソキノリン骨格構築法を開発した。本反応においてアルカンジアミンを用いると、カスケード環化、酸化反応が進行し縮環型イソキノリンが得られることを見出した

以上、著者は触媒的ドミノ反応と多成分反応による銅触媒を用いた数種のインドール及びイソキノリン誘導体構築法の開発に成功した。これらの方法論は高い原子効率で含窒素複素環化合物を一挙に合成できる点で有用である。

よって本論文は博士(薬学)の学位論文として価値あるものと認める。

さらに、平成22年2月24日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 平成 年 月 日以降