

京都大学	博士 (薬学)	氏名	井貫 晋輔
論文題目	Total Synthesis of Bioactive Natural Products by Palladium-Catalyzed Domino Cyclization of Allenes and Related Compounds (パラジウム触媒によるアレン系化合物の連続環化反応を利用した生理活性天然物の全合成)		

(論文内容の要旨)

遷移金属触媒を用いたアレン、アルキンの環化反応は複素環化合物の合成に広く用いられている。特にパラジウム触媒を用いたアレン系化合物の連続環化反応は一挙に炭素-炭素、炭素-ヘテロ原子結合を構築することができるため複雑な構造を有する化合物の効率的な合成に有用である。著者は本手法を鍵反応とした生理活性天然物の全合成経路の開発を行った。

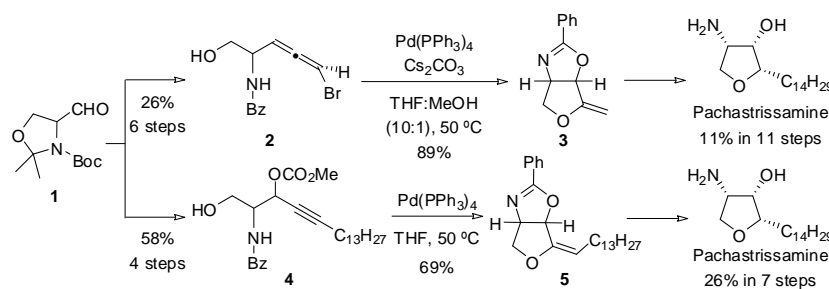
第1章第1節：パラジウム触媒によるブロモアレンの連続環化反応を利用した Pachastrissamine (Jaspine B) の全合成とその応用 (Scheme 1)

Pachastrissamine は沖縄近海に生息する海綿より単離されたスフィンゴシン類縁体であり、様々な癌細胞株に対して抗腫瘍活性を示すことが知られている。著者は、パラジウム触媒によるブロモアレンの連続環化反応を鍵反応とした pachastrissamine の全合成を計画した。Garner's aldehyde **1** から6工程で合成したブロモアレン **2** に対して、パラジウム触媒を用いた連続環化反応を行うことで、pachastrissamine の中心骨格である官能基化された THF (tetrahydrofuran) 環を効率的に構築することができた。さらに官能基変換により pachastrissamine の全合成を達成した。本経路では合成経路終盤に長鎖アルキル基を導入するため、様々なアルキル基を有する誘導体の効率的な合成が可能である。

第1章第2節：パラジウム触媒によるプロパルギル化合物の連続環化反応を利用した Pachastrissamine (Jaspine B) の短工程全合成 (Scheme 1)

第1章第1節に示した合成経路を基盤として、著者はプロパルギル化合物の連続環化反応を鍵反応とした pachastrissamine の短工程合成経路の開発を計画した。基質となるプロパルギル化合物 **4** は

Garner's aldehyde **1** より合成した (4工程、58%)。パラジウム触媒を用いて連続環化反応の検討を

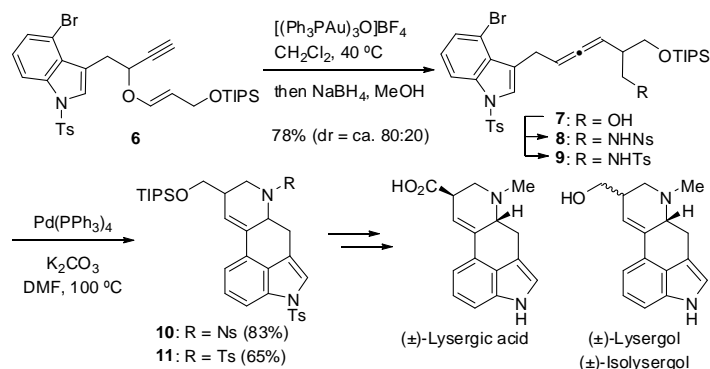


Scheme 1. Ring-Construction/Stereoselective Functionalization Cascade: Total Synthesis of Pachastrissamine (Jaspine B) through Palladium-Catalyzed Bis-cyclization of Bromo allenes and Propargyl Compounds.

行ったところ、良好な収率で目的の THF 体 **5** を得た。さらに官能基変換により pachastrissamine へと誘導した (7工程、26%)。また、連続環化反応において、脱離基と求核部位の相対立体配置によって連続環化の反応性が異なることを明らかにした。

第2章第1節：パラジウム触媒によるアレン化合物の連続環化反応を利用した (±)-Lysergic Acid, (±)-Lysergol 及び (±)-Isolysergol の全合成研究 (Scheme 2)

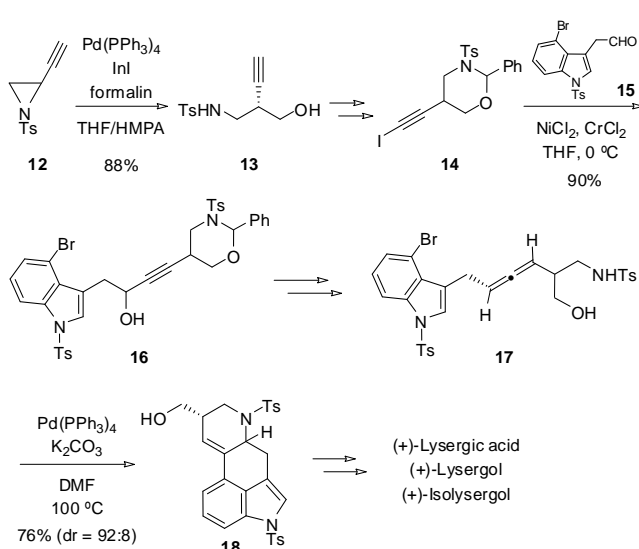
Ergot alkaloid 類はカビの菌核より抽出されたインドールアルカロイドであり、lysergic acid をはじめとして数多くの天然物が報告されている。著者は、パラジウム触媒によるアレン化合物の連続環化反応を鍵反応とした ergot alkaloid 骨格の合成を



Scheme 2. Total Synthesis of (±)-Lysergic Acid, Lysergol, and Isolysergol by Palladium-Catalyzed Domino Cyclization of Amino Allenes Bearing a Bromoindolyl Group.

計画した。市販の 4-bromoindole から 10 工程で合成した propargyl vinyl ether **6** に対して金触媒による Claisen 転位反応を行うことでアレン **7** を合成した。**7** をノシルアミド **8** およびトシルアミド **9** に変換後、パラジウム触媒を用いた連続環化反応により、ergot alkaloid 骨格を有する **10**, **11** を良好な収率で得ることができた。さらに官能基変換により生理活性天然物である lysergol, isolysergol および lysergic acid のラセミ体全合成を達成した。

第2章第2節：パラジウム触媒によるアレン化合物の連続環化反応を利用した (+)-Lysergic Acid, (+)-Lysergol 及び (+)-Isolysergol の不斉全合成研究 (Scheme 3)



Scheme 3. Total Synthesis of (+)-Lysergic Acid, Lysergol, and Isolysergol by Palladium-Catalyzed Domino Cyclization of Amino Allenes Bearing a Bromoindolyl Group.

16 をアレン **17** へと誘導し、パラジウム触媒による連続環化反応により ergot alkaloid 骨格を構築した。さらに種々の官能基変換により、(+)-lysergic acid, (+)-lysergol, (+)-isolysergol の不斉全合成を達成した。

上記の研究はパラジウム触媒を用いたアレン系化合物の連続環化反応の有用性を実証するとともに、スフィンゴシン類縁体、ergot alkaloid 類全合成のための新たなアプローチを提示した。

計画した。市販の 4-bromoindole から 10 工程で合成した propargyl vinyl ether **6** に対して金触媒による Claisen 転位反応を行うことでアレン **7** を合成した。**7** をノシルアミド **8** およびトシルアミド **9** に変換後、パラジウム触媒を用いた連続環化反応により、ergot

alkaloid 類の不斉全合成経路の開発を行った。文献既知の光学活性 ethynylaziridine **12** を Garner's aldehyde より調製し、パラジウム触媒を用いたホルムアルデヒドとの還元的カップリング反応により 1,3-アミノアルコール **13** を合成した。**13** をヨードアルキン **14** へと変換後、NHK 反応を用いてアルデヒド **15** とのカップリング反応を行った。さらに得られたプロパルギルアルコール

(論文審査の結果の要旨)

遷移金属触媒を用いたアレン、アルキンの環化反応は多環式化合物の構築に広く用いられている。特にパラジウム触媒を用いた連続環化反応は一度の操作により複雑な骨格を一挙に構築することができるため、環境負荷軽減と化学変換の効率化の観点から注目を集めている。著者は、パラジウム触媒を用いたアレン系化合物の連続環化反応による多環式化合物の効率的構築法の開発と生理活性天然物合成への応用を目的として本研究に着手し、以下の成果を得た。

最初に著者は、パラジウム触媒によるブロモアレンの連続環化反応を利用して、様々な癌細胞株に対して抗腫瘍活性を示すことが知られている pachastrissamine (jaspine B) の全合成研究を行った。Pachastrissamine は THF (tetrahydrofuran) 環、長鎖アルキル基を有するスフィンゴシン誘導体であり、THF 環上に 3 連続不斉中心を有している。著者は、この高度に官能基化された THF 環をベンゾイルアミドを有するブロモアレン、プロパルギル化合物を基質としたパラジウム触媒による連続環化反応によって立体選択的に構築することを計画した。Garner's aldehyde よりそれぞれ合成したブロモアレン、プロパルギル化合物を基質として、パラジウム触媒を用いて種々検討を行った。その結果、それぞれの基質において良好な収率で目的官能基を有する THF 環が得られることを見出した。これらの環化反応を鍵反応として、さらなる官能基変換により pachastrissamine の全合成に成功した。ブロモアレンを用いた経路では合成経路終盤に長鎖アルキル基を導入することができるため、様々なアルキル基を有する誘導体の効率的な合成に適応できることを明らかにした。一方、プロパルギル化合物を基質とした経路では 7 工程、総収率 26% と極めて効率的に全合成を達成した。さらにパラジウム触媒を用いたプロパルギル化合物の環化反応において、脱離基と求核部位の相対立体配置によって連続環化の反応性が異なることを明らかにした。

次に著者は、パラジウム触媒によるアレン連続環化反応を利用して ergot alkaloid 類の不斉全合成研究を行った。Ergot alkaloid 類はカビの菌核より抽出されたインドールアルカロイドであり、lysergic acid をはじめとして数多くの天然物が報告されている。この骨格を有する誘導体には、パーキンソン病治療薬であるペルゴリド、ブロモクリプチンなど重要な医薬品が知られており、ergot alkaloid 骨格の天然物型創薬テンプレートとしての潜在能力が期待されている。著者は、分子内の両末端にアリアルハライドと求核部位を有するアレンを基質としたパラジウム触媒による連続環化反応を計画した。本反応では ergot alkaloid 骨格の C, D 環、及び、5 位の不斉中心を一挙に構築することが可能である。環化反応の基質であるキラルなアレンは、パラジウム触媒を用いたエチニルアジリジンとホルムアルデヒドとの還元的カップリング反応、ヨードアルキンとインドール部位を含むアルデヒドを基質とした NHK 反応を利用して合成した。合成したアレンを用いてパラジウム触媒存在下、種々検討を行った結果、良好な収率で目的の環化体を得ることに成功した。さらに官能基変換により、(+)-lysergic acid, (+)-lysergol, (+)-isolysergol の不斉全合成

を達成した。また、本合成経路の鍵反応である連続環化反応に関して、立体選択性におけるアレン軸不斉の影響を検証するとともに、反応機構の解明を試みた。その結果、アレンの軸不斉が目的物である環化体に反映されること、環化前駆体ジアステレオマー間において反応性が異なることを見出した。

以上、著者はパラジウム触媒を用いたアレン系化合物の連続環化反応を精査し、天然物合成への応用を行った。これらの結果は、遷移金属触媒反応の発展に寄与する重要な知見を含む研究成果であり、またスフィンゴシン類縁化合物、ergot alkaloid 類化合物の全合成における有用なアプローチを示したと評価できる。

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23年2月21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。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、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