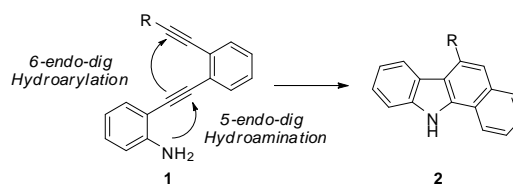


(続紙 1)

京都大学	博士 (薬学)	氏名	平野 公夫
論文題目	Direct Synthesis of Fused Indoles by Gold-Catalyzed Intramolecular Alkyne Cycloisomerization Cascade (金触媒を用いたアルキンの分子内連続環化異性化反応による縮環型インドールの直接合成)		
(論文内容の要旨)			
<p>インドール構造は多くの天然物や医薬品化合物に存在するとともに、創薬テンプレートとして有用な構造である。特に縮環型カルバゾール誘導体は、抗腫瘍活性や抗真菌活性をはじめとする様々な生物活性を有する事が知られており、創薬研究におけるシーズとして期待されている。しかしながら、それらの合成法の大半は段階的に環を構築または導入する必要がある。そこで著者は、金触媒を用いた連続反応により縮環型カルバゾールを効率的にかつ高い原子効率で一挙に得る合成法の開発を行った。さらに、本反応に基づいてその他の縮環型インドールの直接合成を検討した。</p>			
第 1 章 第 1 節 金触媒を用いたアルキンの分子内連続環化異性化反応: アニリン置換ジエチニルアレーンを用いたアリール縮環型[a]カルバゾールの直接合成			
<p>縮環型カルバゾールの効率的合成法の開発を目的として、著者はジイン 1 に対して金触媒を作用させれば、5-endo-dig 型ヒドロアミノ化反応によるインドール形成に続く 6-endo-dig 型ヒドロアリール化反応が進行し、一挙に縮環型カルバゾール 2 を合成できるのではないかと考えた (Scheme 1)。検討の結果、ジイン 1 を 5 mol % の $\text{Ph}_3\text{PAuCl}/\text{AgOTf}$ とともにアセトニトリル中において 80 °C に加熱することで、効率よく目的の連続反応が進行することが明らかとなった。本反応により様々な置換様式のアリール縮環型カルバゾールを合成することに成功した。</p>			
第 1 章 第 2 節 金触媒によるジイン誘導体の連続環化反応を用いた縮環型インドールの合成			
<p>前章で述べた金触媒によるジインの分子内連続環化異性化反応条件においては、基質であるジインの電子状態によっては収率の大幅な低下が認められたため、さらなる反応条件の最適化を行った。嵩高いリン配位子を有する金触媒を作用させれば金触媒のアルキンからの解離・再配位が促進され、少ない触媒量でも効率よく反応が進行するのではないかと考え検討を実施した。その結果、リン配位子として XPhos を有する金触媒 XPhosAuCl を 5 mol % 用いることにより、ジインの電子状態に依存することなく、概ね良好な収率で目的の反応が進行することを見出した。また、様々な構造を有するジインを用いた際においても同様の分子内連続環化反応が進行し、ジヒドロベンゾ[g]インドール、アゼピノインドール、オキセピノインドール</p>			



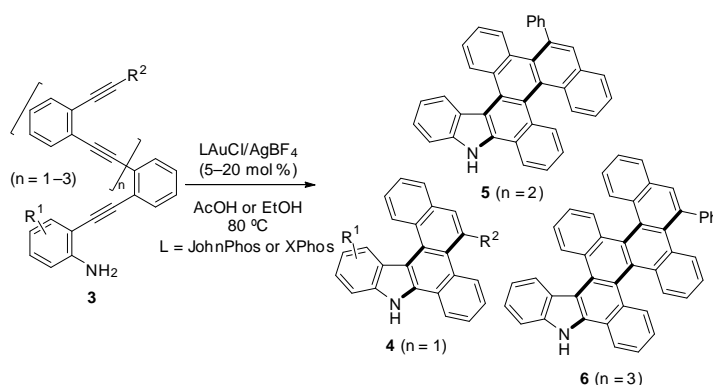
Scheme 1. Synthesis of Aryl-Annulated[a]carbazoles: the Author's Strategy

ル、またはシクロヘプタインドールなどの多様な縮環型インドールが良好な収率で得られた。

引き続き、著者が開発した合成法によって得られた縮環型インドールの抗真菌活性を評価した。その結果、*Trichophyton* 属において 3 化合物に抗真菌活性が認められ、特にシクロペンタピリジン縮環インドール誘導体が *T. mentagrophytes* SM-110 株に対して MIC < 0.05 μ M の強力な抗真菌活性を有することが明らかとなった。以上の結果より、本反応の有用性を実証するとともに、抗真菌剤開発に向けた新たな知見が得られた。

第 2 章 金(I)触媒によるポリエンイン型アニリンのヒドロアミノ化および連続ヒドロアリール化カスケードを用いた多連続環化反応

ポリエンの連続環化反応は、生合成を基盤とした多環式化合物の短工程合成法として極めて有用である。しかしながら、ポリエンインの分子内連続環化反応によって芳香環が高度に縮環した多環式化合物を直接的に構築する例は知られていない。そこで、著者が開発した金触媒による縮



Scheme 2. Synthetic Strategy Based on Hydroamination and Consecutive Hydroarylation

環型カルバゾールの合成法をさらに展開し、ポリエンイン型アニリン **3** ($n = 1-3$) に対して金触媒を作用させれば、5-endo-dig 型ヒドロアミノ化反応に続く 6-endo-dig 型連続ヒドロアリール化反応が進行し、高度縮環型カルバゾールが得られるのではないかと考えた (Scheme 2)。検討の結果、トリエンイン型アニリン ($n = 1$) を基質とした場合、酢酸溶媒中 80 °C で 5 mol % の JohnPhosAuCl/AgBF₄ を用いることで三連続環化反応が効率よく進行することを見出した。さらに、本反応によって種々の置換基を有する三連続環化体 **4** を良好な収率で合成できることを明らかにした。引き続き、テトライン型アニリン ($n = 2$)、およびペンタイン型アニリン ($n = 3$) を用いて連続環化反応の最適条件を探索したところ、エタノール中で 7.5 mol % あるいは 20 mol % の XPhosAuCl/AgBF₄ を 80 °C で作用させると、それぞれ目的の環化体 **5** あるいは **6** が得られることが明らかとなった。化合物 **6** は生成比 2:1 の立体異性体混合物であったが、インドール窒素をトシル化することによって主生成物の単離に成功した。得られた結晶の X 線結晶構造解析から、ポリナフタレン環が興味深いヘリセン構造を有することを見出した。

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

著者は、医薬品のシード化合物として期待される縮環型インドール誘導体や高度縮環型カルバゾール誘導体を短工程で合成できる新手法の開発を目指して、合成が容易な 2-アルキニルアニリン誘導体を出発原料に用いた分子内連続環化反応を検討した。

最初に著者は、分子内連続環化反応が進行することを企図して設計したアニリン置換ジエチニルアレーンに対して金触媒を作用させると、5-endo-dig 型ヒドロアミノ化反応によるインドール形成に続く 6-endo-dig 型ヒドロアリアル化反応が進行し、一挙に縮環型カルバゾールが得られることを見出した。また、本反応により様々な置換様式のアリアル縮環型カルバゾールの合成に成功した。

続いて著者は、2-アルキニルアニリン誘導体を用いた金触媒反応のさらなる最適化を行った。その結果、嵩高いリン配位子を有する金触媒を用いると、基質の電子状態に関わらず、少ない触媒量でも効率よく反応が進行することを明らかにした。本反応条件を様々なジイン誘導体に作用させることにより、ジヒドロベンゾ[g]インドール、アゼピノインドール、オキセピノインドール、またはシクロヘプタインドールなどの多様な縮環型インドールの合成に成功した。さらに、得られた縮環型インドールの抗真菌活性を評価したところ、*Trichophyton* 属において抗真菌活性を有する 3 化合物を見出した。

最後に著者は、開発した金触媒による縮環型カルバゾールの合成法をさらに展開し、ポリエニン型アニリンの分子内連続環化反応を検討した。ポリエニン型アニリンに対して金触媒を作用させたところ、これまでと同様に 5-endo-dig 型ヒドロアミノ化反応に続く 6-endo-dig 型連続ヒドロアリアル化反応が進行し、トリイン、テトライン、およびペンタイン型アニリンから誘導される高度縮環型カルバゾール誘導体の合成に成功した。さらに、ペンタイン型アニリンから得られた高度縮環型カルバゾールをトシル化した化合物の単結晶化に成功し、その X 線結晶構造解析から、ポリナフタレン環が興味深いヘリセン構造を有することを見出した。

以上、著者は金触媒を利用した様々な縮環型インドール誘導体の合成法を開発することに成功した。本反応は、基質の原子を全て利用するカスケード反応であるため、原子効率に優れており、一挙に縮環型インドール誘導体を合成できる点で有用である。従って、創薬研究や、材料化学、ならびにイメージングの分野における応用が期待される有益な方法論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 24 年 5 月 25 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