

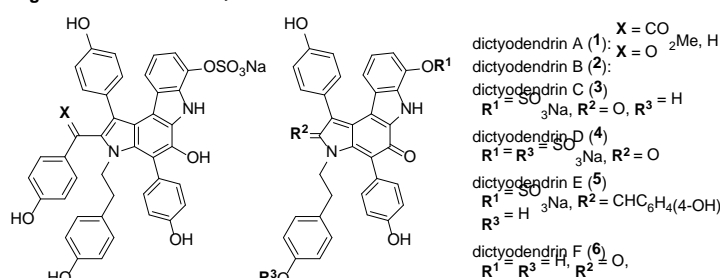
京都大学	博士(薬学)	氏名	松岡純平
論文題目	Total Synthesis of Indole Alkaloids Based on Direct Construction of Pyrrolocarbazaole Scaffolds via Gold-Catalyzed Cascade Cyclizations (金触媒連続反応を用いたピロロカルバゾール骨格構築を基盤とするインドールアルカロイド類の全合成)		

含窒素複素環骨格は生物活性天然物や医薬品の構造モチーフとして広く存在しているため、効率的な骨格一挙構築法の開発は有機合成上重要な研究課題である。本研究では、金触媒により活性化されたアルキンと種々の求核剤との連続環化によって、一挙にピロロカルバゾール骨格を構築する反応の開発を行った。さらに、開発した反応を用いてインドールアルカロイド類の全合成を行った。

第一章 金触媒を用いた共役ジインとピロールの連続反応を基盤とした dictyodendrin 類の多様性志向型全合成

Dictyodendrin 類は、九州近海のスポンジから単離されたインドールアルカロイドであり、テロメラーゼ阻害等の生物活性を有するため、魅力的な創薬シーズとして期待されている。Dictyodendrin 類の構造的特徴は、高度に官能基化されたピロ

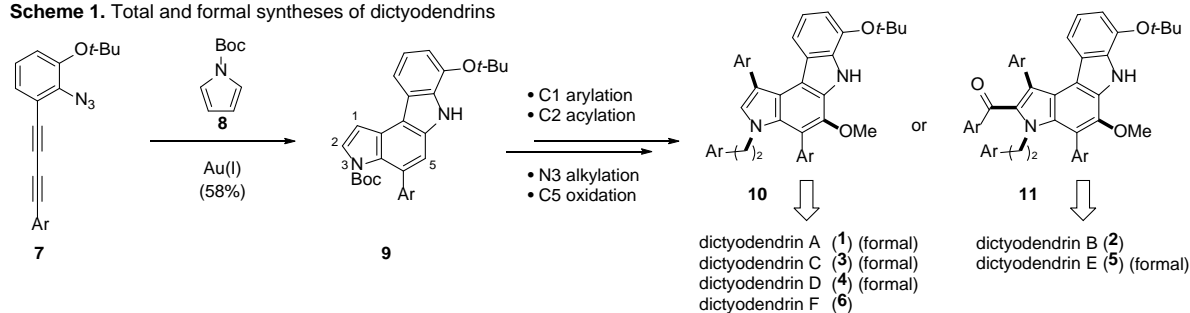
Figure 1. Structures of dictyodendrins



ロ[2,3-*c*]カルバゾール骨格を有することにある (Figure 1)。本研究では、金触媒を用いた連続環化反応によって一挙に基本骨格を構築し、その後に置換基を導入する多様性志向型合成戦略を立案し、以下に検討を行った。

基質となる共役ジイン **7** は、カップリング反応を含む 9 工程で合成した。反応条件を種々検討した結果、*t*-BuO 基を有する共役ジイン **7** と窒素上に Boc 基を導入したピロール **8** を金触媒と反応させると、位置選択的にピロロ[2,3-*c*]カルバゾール **9** が生成することを見出した (Scheme 1)。得られた **9** に対して、C1 位へのアリール基の導入、N-アルキル化と C5 位へのメトキシ基の導入を行うことで既知中間体 **10** を得た。さらに C2 位にアシル基の導入することで既知中間体 **11** へと導いた。両中間体 **10** および **11** にそれぞれ数工程の変換を施すことで、dictyodendrin A (**1**)、C (**3**)、D (**4**)、E (**5**) の形式全合成と、dictyodendrin B (**2**)、F (**6**) の全合成を達成した。得られた合成中間体の生物活性評価についても併せて行い、天然物の dictyodendrin 類よりも強い細胞増殖抑制活性を有する化合物を見出した。

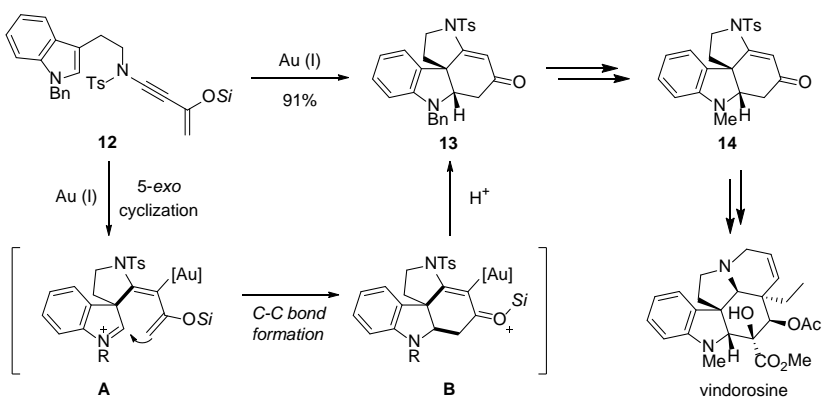
Scheme 1. Total and formal syntheses of dictyodendrins



第二章 金触媒を用いたイナミドの連続環化反応を基盤としたスピロインドリンアルカロイド類のピロロ[2,3-*d*]カルバゾール骨格構築反応の開発

アスピドスペルマアルカロイドは、250種類以上の類縁天然物が知られており、興味深い生物活性を有する化合物が数多く報告されている。本研究では、シリルエノールエーテル部位を有するイナミド **12** に対し、金触媒を反応させ

Scheme 2. Construction of the pyrrolo[2,3-*d*]carbazole core of spiroindoline alkaloids



ることで、アスピドスペルマアルカロイドの共通基本骨格であるピロロ[2,3-*d*]カルバゾール **13** を一挙に構築することを計画した (Scheme 2)。さらに、連続環化反応の不斉反応への応用と天然物合成への展開についても併せて検討を行った。

基質となるイナミド **12** は、市販のトリプタミンから6工程を経て合成した。鍵となる連続環化反応を種々検討した結果、TIPS エノールエーテル **12** と金触媒を反応させると、目的の環化体 **13** が91%の収率で得られた。不斉リガンドを用いて反応を行うと、光学活性なピロロ[2,3-*d*]カルバゾール誘導体 **13** が最高72%の光学収率で得られることも見出している。本反応では、イナミド **12** が金触媒により活性化され、インドール3位からの求核攻撃によりスピロインドール **A** が生成する。続くシリルエノールエーテルによるイミン部位への付加が連続的に進行することにより、一挙にピロロ[2,3-*d*]カルバゾール **13** が生じたものと考えられる。引き続き、ピロロ[2,3-*d*]カルバゾール **13** から数工程を経て、既知の vindorosine 前駆体 **14** へと誘導し、光学活性な vindorosine の形式全合成を達成した。

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

本博士論文は、金触媒による含窒素アルキン化合物の連続閉環反応を基盤として、二つの異なるピロロカルバゾール骨格の構築法を開発し、それぞれを多環性アルカロイドの全合成に応用した研究がまとめられている。序章では、本論文で扱われている天然物のこれまでの合成の歴史と、他研究グループによる金触媒を用いる連続反応が紹介されており、本博士論文の位置づけを明確にする工夫がなされている。

第一章では、金触媒反応の例が少なかった共役ジインに着目し、金カルベンが関与する連続環化反応におけるピロロカルバゾール骨格の新規構築法を開発した経緯が述べられている。さらに、ディクチオデンドリン類の網羅的かつ多様性指向型の全合成ルートの確立に成功し、得られた誘導体の生物活性試験を行うことにより、構造活性相関に関する知見を得ている。

第二章では、三次元型骨格をもつアルカロイドであるビンドロシンの不斉形式全合成を指向した研究について述べられている。金触媒によってインドールとエンイナミドの形式的[4 + 2]環化反応を行う戦略を立案し、配位子や添加剤の最適化によりピロロ[2,3-*d*]カルバゾール骨格の一段階構築法を達成した。さらに種々のキラリガンドを探索した結果、収率は選択性に改善の余地はあるものの、触媒反応の不斉化および形式的前号氏絵にも成功している。

各章とも松岡氏が中心となって実施した精密な実験結果をもとに、有機合成化学および医薬品化学の観点で新規性が高く興味深い実験結果がまとめられている。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。また、令和2年2月18日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

要旨公表可能日：2020年 6月22日以降