氏　　名　小比賀　真　吾（おびか　しんご）
学位(専攻分野)　博　士（薬　学）
学位記番号　薬　博　第　633　号
学位授与の日付　平成20年3月24日
学位授与の要件　学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻　薬学研究科創薬科学専攻
学位論文題目　アルキンへの付加反応を基盤とする含窒素ヘテロ環合成法の開発

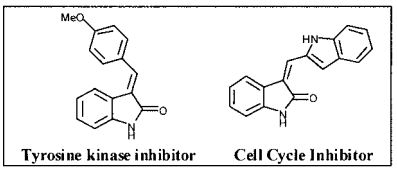
論文調査委員　（主査）教授　竹本佳司　教授　富岡　清　教授　藤井信孝

論文内容の要旨

ゲノムの解読以後，低分子有機化合物と標的タンパク間の相互作用を分子レベルで解明し，創薬に結びつけようとする試みが続けられる中，有機合成化学に対する課題としては，特に①薬リード化合物の創出を目的とする，ある程度の複雑性を有する低分子有機化合物群の簡便な合成法の開発（多様性指向型有機合成，Diversity-Oriented Synthesis, DOS）と②興味深い生物活性を有する天然化合物等の効率的合成法の開発（標的指向型有機合成，Target-Oriented Synthesis, TOS）の2つが挙げられる。ここで分子内に容易に導入でき，多様な官能基化が可能であるという点で，アルキンを合成ブロックとして利用する反応は，化合物の精密合成，ランダム合成いずれの面からも魅力的である。今回申請者は，アルキンへの位置および立体選択的な環化反応を基盤とし，DOS，TOSを背景とした環状アルカロイドの合成研究に着手した。

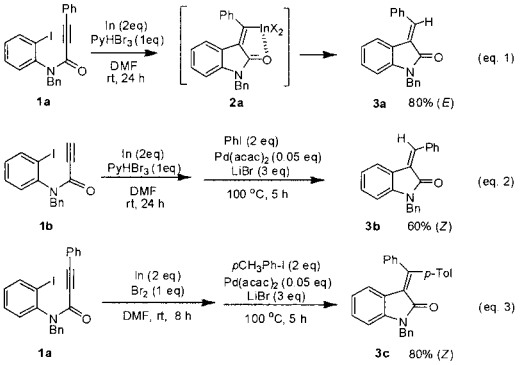
【DOSを指向した3-alkylideneoxindole類の立体選択的合成法の開発】

骨格3位にオレフィン構造を有するoxindole類の中にはチロシンキナーゼ阻害活性や細胞周期抑制活性などの興味深い生物活性を持つ化合物が知られている。しかし従来法ではオレフィン部の置換基および立体を望み通りに構築することは困難であった。申請者はDOSを指向した3-alkylideneoxindole類の立体選択的な合成を目指し①インジウムを用いたラジカル環化反応および②パラジウムを用いたHeck反応について検討を行った。



0価インジウム金属によるラジカル環化反応を用いた3-alkylideneoxindole類の立体選択的合成

基質1aに対して，当研究室で開発したラジカル試薬であるインジウム－ハロゲン複合試薬を加えたところ環化反応3aが収率良く*E*選択的に得られた（Scheme 1，式1）。反応中間体2aにおいてインジウム金属がアミドカルボニル酸素に対して強く配位することで立体選択性が発現したと考えられる。一方，基質1bに対してラジカル環化反応の後，ワンポットでパラジウム触媒存在下クロスカップリング反応を行うと，*Z*選択的に3bが得られた（式2）。これによりオレフィン部置換基について立体選択的に作り分けることが可能となった。また本カップリング反応は基質1aに対しても適用できる，骨格3位に2置換のオレフィン構造を持つ3-alkylideneoxindole類をはじめて立体選択的に合成することに成功した（式3）。

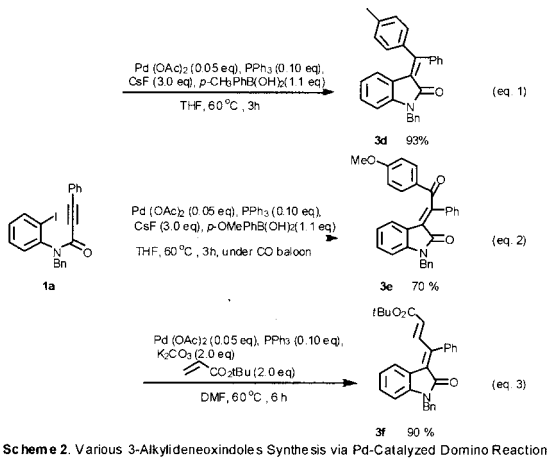


Scheme 1. Stereoselective Synthesis via In-Mediatred Radical Cyclization

パラジウム金属によるドミノ型Heck反応を用いた3-alkylideneoxindole類の立体選択的合成

基質1aに対して，パラジウム触媒存在下，ボロン酸を作用させると環化体3dが収率良く*Z*選択的に得られることを見出

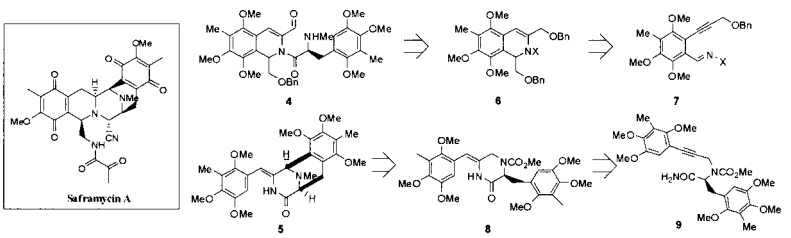
した（Scheme 2，式１）。また一酸化炭素下で反応を行うとカルボニル基が挿入された3eが，ボロン酸の代わりにオレフィンを添加しておくと3fがそれぞれ立体選択的に収率良く得られることも見出した（式２，３）。（Scheme 1，式３）の結果と合わせると，基質1aから反応条件を変えるだけで，多様な置換基パターンを有する3-alkyldeneoxindole類を立体選択的に合成することが可能となった。



Scheme 2. Various 3-Alkylideneoxindoles Synthesis via Pd-Catalyzed Domino Reaction

【TOSを指向した抗腫瘍性tetrahydroisoquinoline alkaloid類の効率的合成法の開発】

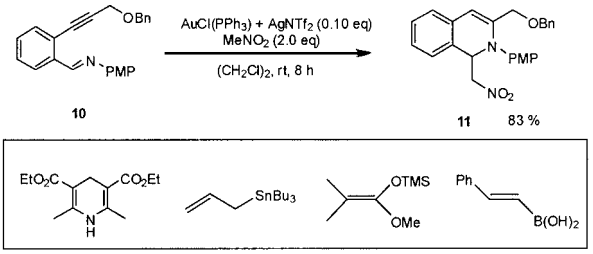
Saframycin Aに代表されるtetrahydroisoquinoline類は優れた抗腫瘍活性を示すものが多く，誘導体合成も可能な合成ルートの開発が望まれている。今回，申請者はこれら天然物の合成中間体として４および５を設定し，①alkynylimine 7に対するタンデム型付加環化反応と②alkynylamide 9の6-エキソ型環化反応を鍵工程とする合成ルートを立案した（Scheme 3）。



Scheme 3. Synthetic Desigh

タンデム型付加環化反応による1,2-dihydroisoquinoline類の効率的合成法

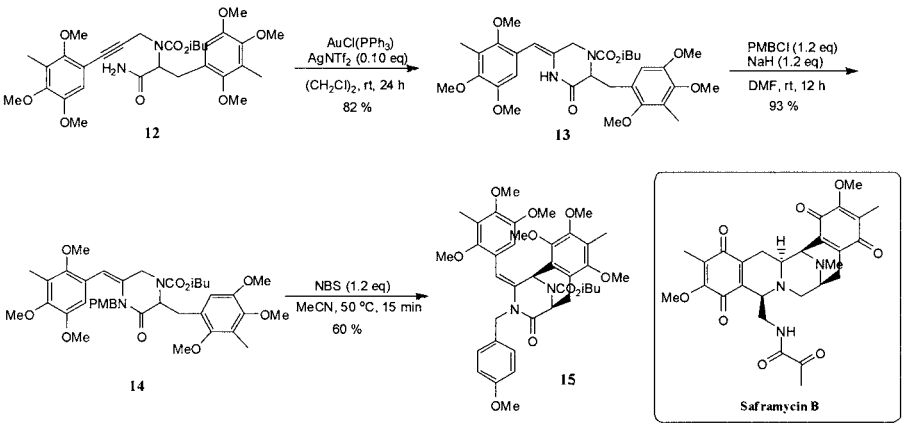
alkynylamide 10に対して３価インジウムや１価金のようなソフトなルイス酸触媒存在下，求核剤としてニトロメタンを作用させると，ニトロメタンのイミン部への付加と３重結合への環化反応が一気に進行し，1,2-dihydroisoquinoline 11が収率良く得られることを見出した（Scheme 4）。検討の結果，得られた化合物11の中間体４（Scheme 3）への変換は断念したものの，本タンデム型付加環化反応にはニトロメタンのような活性メチレン化合物の他に，Hantzsch esterのような還元剤やアリルスズ，シリルエノールエーテル，ビニルボロン酸などの金属試薬等，多様な求核剤が適用可能であることを見出し，1,2-dihydroisoquinoline類の効率的合成法を開発することができｓた。



Scheme 4. Soft Lewis Acid-Catalyzed Tandem Nucleophilic Addition and Cyclization

6-*exo*型環化反応と続く酸化的Friedel-Crafts反応によるbicyclo[3,3,1]骨格の構築法

alkynylamide 12に対してソフトなルイス酸触媒である１価金を作用させたところ，室温下で6-エキソ型環化反応が進行し，ketopiperadine 13が収率良く得られた（Scheme 5）。そこで中間体５（Scheme 3）への変換を目指し，PMB化して14とした後，カルバメート窒素α位への酸化的なFriedel-Crafts反応について検討を行った。酸化剤について種々検討を



Scheme 5. Bicyclo[3,3,1] Skelton Synthesis via 6-*Exo* Mode Cyclization and Subsequent Friedel-Crafts Cyclization

行ったところ，MeCN中でNBS処理した場合に目的とする環化反応が一挙に進行し，bicyclo[3,3,1] 骨格15がまずまずの収率で得られた。その後，保護基の付け替えを経て中間体5へ導き，Saframycin Bの形式全合成を達成した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は，①薬リード化合物の創出を目指した複雑性を有する低分子有機化合物群の簡便な合成法の開発（多様性指向型有機合成，DOS）と②興味深い生物活性を有する天然化合物等の効率的合成法の開発（標的指向型有機合成，TOS）を目的として，アルキン類のラジカル活性種あるいは金属試薬との特異な反応性を基盤とする化合物の精密合成，ランダム合成について検討がなされた。

【DOSを指向した3-alkylideneoxindole類の立体選択的合成法の開発】

骨格3位にオレフィン構造を有するoxindole類の中にはチロシンキナーゼ阻害活性や細胞周期抑制活性などの興味深い生物活性を持つ化合物が知られている。従来法ではオレフィン部の置換基および立体を望み通りに構築することは困難であった。そこで，申請者はDOSを指向した3-alkylideneoxindole類の立体選択的な合成を目指し，インジウムを用いたラジカル環化反応およびパラジウムを用いたHeck反応について検討を行い，以下の成果を得た。

インジウム金属によるラジカル環化を用いた3-alkylideneoxindoleの立体選択的合成

ヨードアミド体に対して，当研究室で開発したラジカル試薬であるインジウム－ハロゲン複合試薬を加えたところ環化体が収率良く，かつE選択的に得られることがわかった。また，反応機構の詳細な考察より，反応中間体においてインジウム金属がアミドカルボニル酸素に対して強く配位することで立体選択性が発現しることを明らかにした。さらに，基質に対してラジカル環化反応のあと，ワンポットでパラジウム触媒存在下クロスカップリング反応を行うことで，*Z*体の選択的な合成にも成功した。本カップリング反応は様々な基質に対しても適用でき，二置換型3-alkylideneoxindole類の最初の立体選択的な合成法を確立した。

パラジウム金属によるドミノ型Heck反応を用いた3-alkylideneoxindoleの立体選択的合成

一方，同じヨードアミド体に対して，パラジウム触媒存在下，ボロン酸を作用させると環化体がZ選択的に得られることを見出した。また一酸化炭素下で反応を行うとカルボニル基が挿入されたケトン体が，ボロン酸の代わりにオレフィンを添加するとジエン体がそれぞれ立体選択的に得られた。以上の結果から，１つの出発原料から反応条件を変えることで，多様な置換基様式を有する様々な3-alkylideneoxindole類を立体選択的に合成できる方法論を確立した。

【TOSを指向した抗腫瘍性tetrahydroisoquinoline alkaloid類の効率的合成法の開発】

Saframycin Aに代表されるtetrahydroisoquinoline類は優れた抗腫瘍活性を示すものが多く，誘導体合成も可能な合成ルートの開発が望まれている。そこで，申請者はこれら天然物の効率的な合成戦略の開発を目指し，①2-alkynylphenylimineに対するタンデム型付加環化反応と②alkynylamideの6-エキソ型環化反応という2つの環化反応を鍵工程とする合成ルートを検討した。

タンデム型付加環化反応による1,2-dihydroisoquinoline類の効率的合成法

2-alkynylphenylimineに対して3価インジウムや1価金のようなソフトなルイス酸触媒存在下，ニトロメタンを求核剤として作用させると，求核剤のイミン部への付加と三重結合への環化反応が一気に進行し，1,2-dihydroisoquinolineが収率良く得られることを見出した。また，本タンデム型付加環化反応にはニトロメタンのような活性メチレン化合物の他に，Hantzsch esterのような還元剤やアリルスズ，シリルエノールエーテル，ビニルボロン酸などの金属試薬など，多種多様な求核剤が適用可能であることを見出し，1,2-dihydroisoquinoline類の効率的合成法を開発した。

6-*exo*型閉環／酸化的Friedel-Crafts反応によるdiazabicyclo[3.3.1]nonane骨格構築法の開発

alkynylamide に対して室温下1価金を作用させると，6-エキソ型環化反応が進行し，ketopiperadineが収率良く得られることを見出した。さらに，PMB化したのち，MeCN中でNBS処理することで，Friedel-Crafts反応が一挙に進行し，目的とするdiazabicyclo[3.3.1]nonane体をまずまずの収率で合成し，Saframycin Bの形式全合成を達成した。

以上の研究は，インジウム（In），パラジウム（Pd），金（Au）などの金属試薬の特性を利用した炭素あるいは窒素求核

剤のアルキンへの位置および立体選択的な環化反応を幾つか新規に開発した。さらに，それらの反応をDOSおよびTOSに応用することで，様々な含窒素複素環化合物の短行程で簡便な合成法を確立した。

本研究により得られた知見は，有機金属化学の発展に重要な知見を含んでおり，またアルキン類を合成中間体とした生物活性化合物の合成研究に有用な指針を与えるものと考える。

よって，本論文は博士（薬学）の論文として価値あるものと認める。

更に，平成20年２月22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。