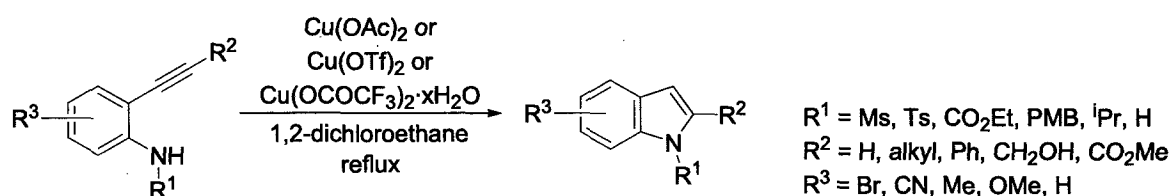


論文内容要旨

インドール環は、数多くの生理活性を持つ化合物群の基本骨格であることから、古くより種々の構築法が開発されてきた。それらの中でも、2-エチニルアニリン誘導体を出発原料とする方法は、基質の誘導体合成が比較的容易なことから優れた方法のひとつである。しかし、既存の閉環方法では、適用できる基質に制限が存在するなどの問題点が存在した。著者は、この問題点を解決することを目的として Lewis 酸による 2-エチニルアニリン誘導体を基質としたインドール閉環反応の開発を行った。2-エチニルアニリン誘導体と Lewis 酸が共存した場合、Lewis 酸は基質のエチニル基あるいはアミノ基の窒素原子上の非共有電子対の両方に配位する可能性がある。その際、2-エチニルアニリン誘導体と Lewis 酸、Lewis 酸が基質のエチニル基に配位した中間体、さらに Lewis 酸が基質の窒素原子上の非共有電子対に配位した中間体は平衡状態であると考えられる。もし、Lewis 酸が基質のエチニル基に配位した中間体に平衡が偏ることが可能な Lewis 酸を用いるならば、アミノ基の窒素原子の非共有電子対が活性化されたエチニル基を攻撃することにより、インドール環が構築できるのではないかと考えた。

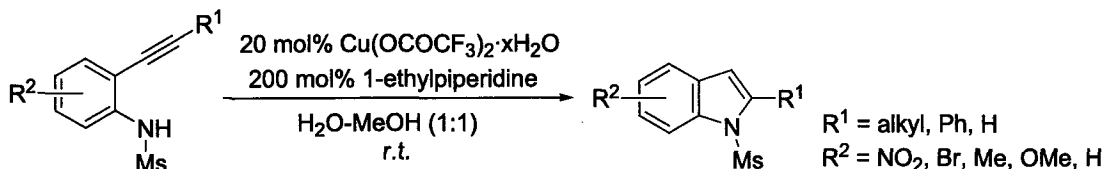
1. インドール閉環反応

2-エチニルアニリン誘導体を基質としたインドール閉環反応を様々な Lewis 酸を用い検討した結果、2価の銅塩を用いることにより閉環反応が効率的に進行することを見出した。次に、2価の銅塩のカウンターアニオンに関して検討した結果、カウンターのアニオンがカルボキシレートアニオンまたはトリフレートアニオンの場合、触媒量の銅塩で反応が進行することを見出した。基質の適用範囲に関しては、用いる基質により最適な銅塩が異なるが、*N*-スルホニル体を基質とした場合、ベンゼン環上の置換基は電子供与基および電子求引基ともに共存可能であり、さらに、報告例の少ないエチニル基に電子求引基が結合している基質に対しても適用が可能である。また、活性化基の導入を必要としない無置換体や報告例の少ない *N*-アルキル体を基質とした場合においても適用可能である。しかし、*N*-エトキシカルボニル体を基質とした場合は適用可能な基質に制限があり、さらに *N*-アセチル体は適用できない。含窒素複素環以外としてはベンゾフラン合成に適用可能である (Scheme 1)。一方、2価の銅塩のカウンターアニオンに関しては、カウンターのアニオンの脱離がインドール閉環反応の進行に重要であることを明らかにした。



Scheme 1: Cyclization reactions of 2-ethynylaniline derivatives by Cu(II) salts

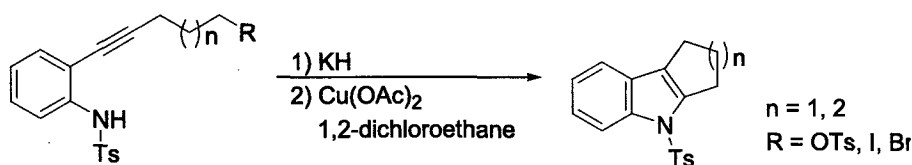
次に、2価の銅塩を用いるインドール閉環反応を大量合成可能な方法を改良することを目的として水を溶媒として用い検討を行った。検討の結果、*N*-スルホニル体を基質とし、200 mol% 1-ethylpiperidineを加え、水-MeOH (1:1)の混合溶媒で反応を行ったところ、室温という温和な条件において閉環反応が進行することが明らかになった (Scheme 2)。さらに、2価の銅塩を再利用するリサイクル型の反応に展開することにも成功した。



Scheme 2: $\text{Cu}(\text{OCOCF}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ catalyzed cyclization reactions of 2-ethynylaniline derivatives in H_2O -MeOH (1:1)

2. 連続閉環反応

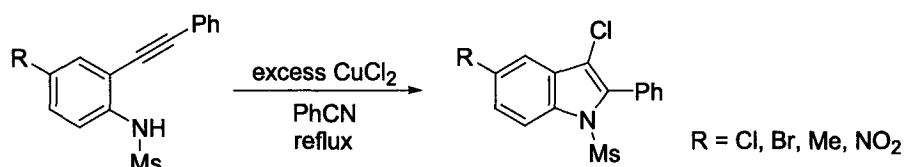
2-エチニルアニリン誘導体を基質とした連続反応としては、2価のパラジウムを用いる1段階でのインドール環構築とインドール環のC3位への置換基の導入方法はすでに知られている。しかし、現在まで導入可能な官能基はアリル基、アリール基、エチニル基、さらに一酸化炭素に由来するカルボニル基などの多重結合を有する化合物のみであり、 sp^3 炭素をもつアルキル基を1段階で導入する方法は未だ報告されていない。2価の銅塩を用いるインドール閉環反応は、系内でプロトン化を受けるため触媒が再生し、触媒サイクルで反応が進行すると考えている。そのため、分子内に適当な脱離基が存在する基質を用い、窒素原子に結合している水素原子を適当な塩基により脱プロトン化した後、2価の銅塩と反応させると、インドール閉環反応に続くインドール環のC3位へのアルキル基の導入が可能であると考えた。そこで、分子内に適当な脱離基を有する基質に対し、あらかじめ塩基を用いてアニリンの窒素原子に結合している水素原子をプロトンとして除き、アニオンとした後、2価の銅塩と反応させると、インドール閉環反応に続き、インドール環のC3位で分子内アルキル化反応が進行し、1段階で三環性化合物がすることが明らかになった。さらに分子内アルキル化は5員環形成、6員環形成に適用可能であるが、7員環形成に適用することができないことが明らかになった (Scheme 3)。



Scheme 3: Sequential cyclization reactions promoted by $\text{Cu}(\text{II})$ salts

近年、連続的な反応のひとつとしてインドール閉環反応と同時にインドール環のC3位にヨウ素原子を導入する方法が数例報告されている。しかしながら、1段階で導入することのできるハロゲン原子はヨウ素原子に限られており、臭素原子や塩素原子を導入する方法は報告されていない。そこで著者

は、2-エチルアニリン誘導体からの1段階での3-クロロインドール誘導体の合成法の開発を検討した。その結果、過剰の CuCl_2 を PhCN 溶媒中加熱還流することにより、1段階で3-クロロインドール誘導体が見出された。本反応は、ベンゼン環上の置換基として電子求引基、電子供与基さらにハロゲン原子が共存可能である (Scheme 4)。



Scheme 4: Indole cyclization-chlorination reactions

3. 天然物の合成研究

次に、著者が開発した様々なインドール閉環反応を天然物合成へ適用することにより本反応の実用性を示すことができると考え、ピロロフェナンスリドンアルカロイドである hippadine (1) とインドールアルカロイドである arborescidine A (2) の全合成に応用することを企画した (Figure 1)。

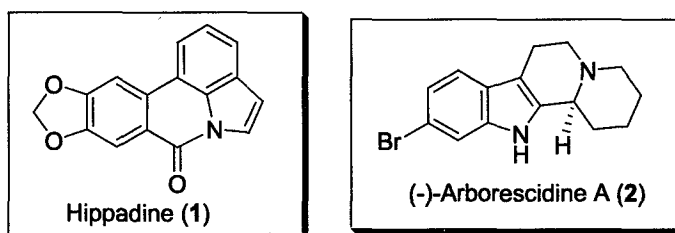
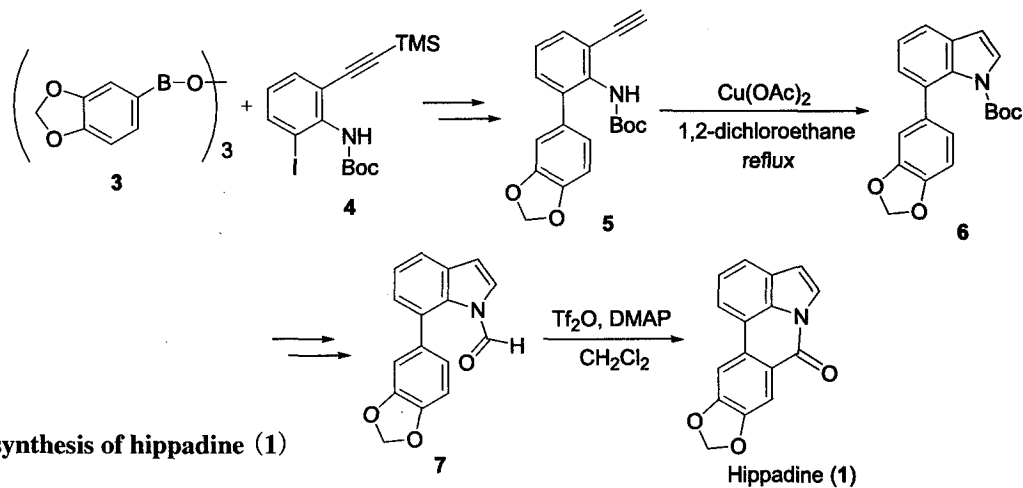


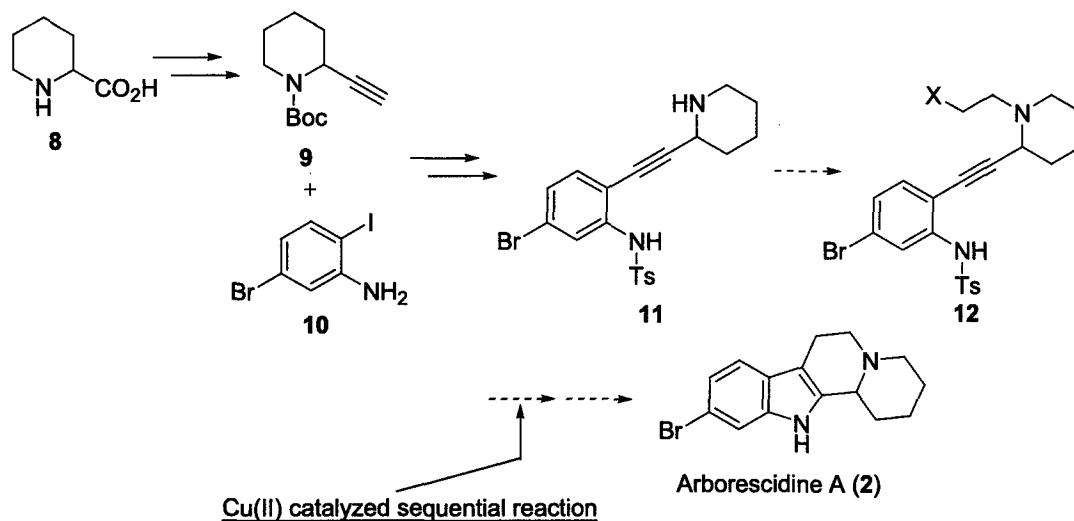
Figure 1

Hippadine (1) の合成に関しては、アリールホウ素体 3 とヨウ化物 4 から2工程で2-エチルアニリン誘導体 5 を合成し、鍵反応である2価の銅塩を用いる閉環反応を行いインドール 6 を合成した。6 から2工程を経て7 を合成し、Bischler-Napieralski 反応を行うことにより hippadine (1) の全合成を達成した (Scheme 5)。



Scheme 5: Total synthesis of hippadine (1)

Arborescidine A (2) の合成に関しては、初めに合成経路確立のためラセミ体での合成を検討した。市販の DL-pipecolic acid (8) から4工程でアセチレン 9 を合成し、9 と 2-ヨードアニリン 10 から数工程で *N*-スルホンイル体 11 を合成した。今後は、分子内に適当な脱離基を有する 12 を合成し、鍵反応である 2 価の銅塩を用いる連続閉環反応により全合成を達成する予定である (Scheme 6)。



Scheme 6: Synthetic study of arborescidine A (2)

審査結果の要旨

2-エチルアニリン誘導体を出発原料とするインドール環構築法は、基質の誘導体合成が比較的容易なことから優れた方法のひとつであるが、既存の閉環方法では適用できる基質に制限が存在するなどの問題点が存在した。そこで論文提出者は、この問題点を解決することを目的とし、Lewis 酸触媒による 2-エチルアニリン誘導体を基質としたインドール閉環反応の開発を行った。

2-エチルアニリン誘導体を基質とし、様々な Lewis 酸を用い検討した結果、2 価の銅塩を用いることにより閉環反応が効率的に進行することを見出した。次に、2 価の銅塩のカウンターアニオンに関して検討した結果、カウンターのアニオンがカルボキシレートアニオンまたはトリフレートアニオンの場合、触媒量の銅塩で反応が進行することを見出した。基質の適用範囲に関しては、用いる基質により最適な銅塩が異なるが、*N*-スルホン体を基質とした場合、ベンゼン環上の置換基は電子供与基および電子求引基ともに共存可能であり、報告例の少ないエチル基に電子求引基が結合している基質の環化反応に成功している。一方、活性化基の導入を必要としない無置換体や報告例の少ない *N*-アルキル体を基質とした場合においても本反応が適用可能であることを見出している。また、本反応は、*N*-スルホン体を基質とし、1-エチルピペリジン存在下に水-メタノール混合溶媒中で行うことも可能であり、室温という温和な条件において閉環反応が進行することを明らかにした。さらに、本法を 2 価の銅塩を再利用するリサイクル型の反応へ展開することにも成功した。

次に、2-エチルアニリン誘導体を基質とした連続的環化反応検討を行った。分子内に適当な脱離基を有する基質に対し、あらかじめ塩基を用いてアニリンの窒素原子に結合している水素原子をプロトンとして除き、アニオンとした後に 2 価の銅塩と反応させると、インドール閉環反応に続き、インドール環の C3 位で分子内アルキル化反応が進行し、1 段階で三環性化合物が形成されることを見出した。また、他の連続反応への展開として、2-エチルアニリン誘導体から一段階で 3-クロロインドール誘導体合成法の開発に成功した。

続いて、上述のインドール閉環反応を天然物合成への適用を検討した。標的化合物としては、ピロロフェナンスリドンアルカロイドの一種である hippadine を選び、入手容易な出発原料から数工程で鍵反応の基質である 2-エチルアニリン誘導体を合成し、2 価の銅塩を用いる閉環反応によりインドール環構築を行い、hippadine の全合成を達成した。

このように、本論文は医薬品の重要な基本骨格であるインドール類の緩和なかつ実用性が高い新規構築法を中心に述べられた基礎的研究結果の集成である。研究過程で様々な知見が得られていること、更に今後の医薬品開発研究の基礎となる成果を詳細に論述しており、博士（薬学）の学位論文として合格と認める。