



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

ルイス酸によるインドール類の新規多量化反応とその選択性に関する研究

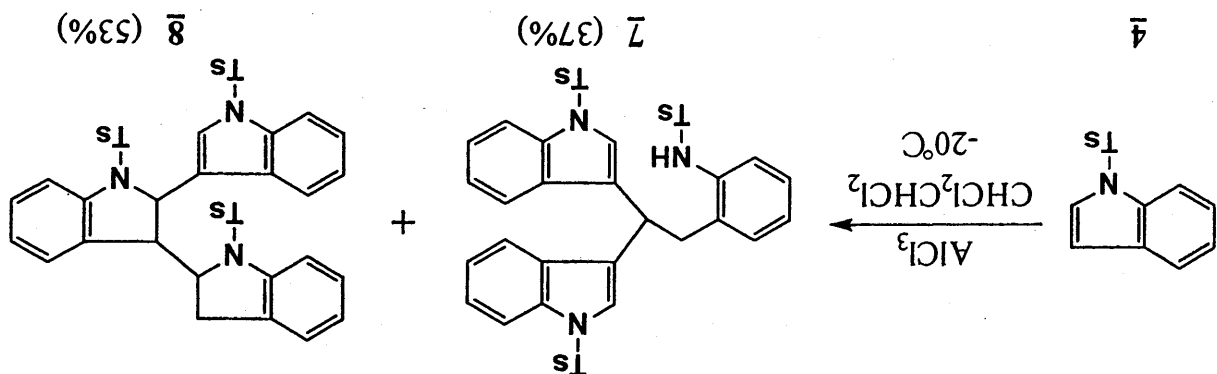
メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2008-02-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 藤野, 和孝 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/2680

氏 名 (本 国 籍)	藤 野 和 孝 (静岡県)
学 位 の 種 類	博士 (農学)
学 位 記 番 号	農博甲第 339 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 16 年 3 月 15 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研 究 科 及 び 専 攻	連合農学研究科 生物資源科学専攻
研究指導を受けた大学	岐阜大学
学 位 論 文 題 目	ルイス酸によるインドール類の新規多量化反応と その選択性に関する研究
審 査 委 員 会	主査 岐阜大学 教授 中 塚 進 一 副査 岐阜大学 教授 篠 田 善 彦 副査 信州大学 教授 茅 原 紘 副査 静岡大学 教授 衛 藤 英 男

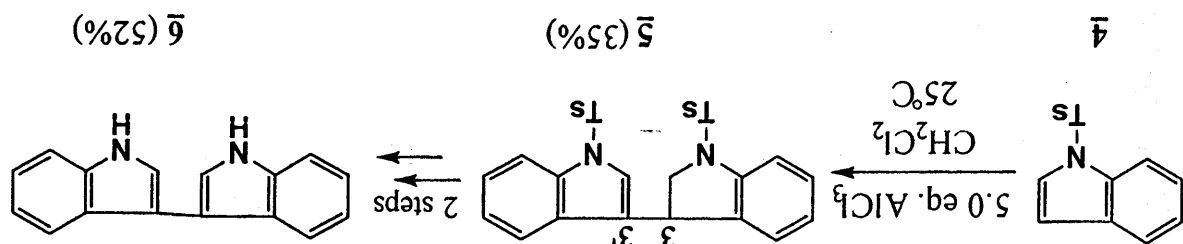
論 文 の 内 容 の 要 旨

天然にはインドールアルカロイドと呼ばれる強い生理活性作用を示す一群がある。インドールアルカロイドには基本骨格であるインドール母核のベンゼン環部にいくつかの官能基を有しているものが多く多く存在するが、インドール環の複雑な反応性のため特定の位置に置換基を導入することは非常に困難とされている。そのためインドール環の反応性を詳細に検討し、選択的置換基導入を確立することが重要であり、この複雑な反応性の原理を解明する方法の一つとして各種条件下での安定性の比較や分解生成物の構造解明により反応性の知見を得る必要がある。本論文では*N*-メトキシカルボニル **1** 及び*N*-トシルインドール **4** の多量化反応を通じてインドール環の反応性を解明し、インドールアルカロイドの合成に役立てることを目的として研究を進めている。

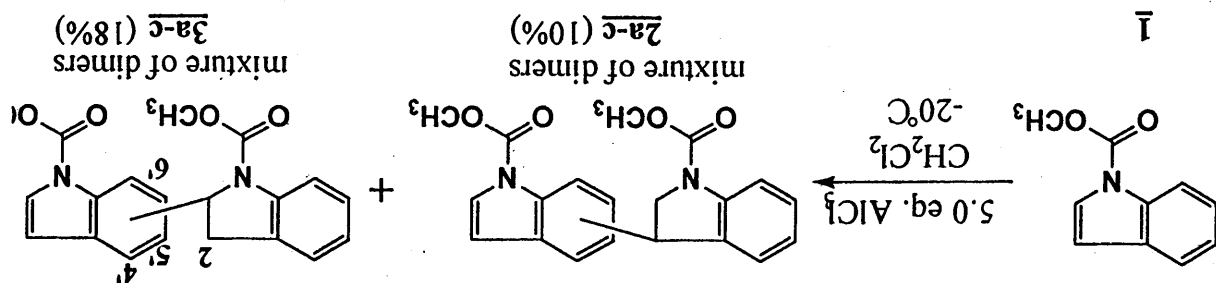
N-メトキシカルボニルインドール **1** を CH_2Cl_2 に溶解し、5.0 eq. AlCl_3 を加えて -20°C で攪拌すると二量体混合物を得た。この二量体混合物は各種機器分析により8種類の混合物であることがわかり、これら8種類の二量体すべてを順相、逆相HPLCを駆使して単離精製することに成功した。その6種類はベンゼン環部がピロール環部に求核付加した二量体で、ピロール環部の3位に求核付加した二量体 **2a-c** と2位に求核付加した二量体 **3a-c** であった。低温で反応させると二量体 **3a-c** が主成分となり、これは



これまでインドール類とAlCl₃の多量化反応では、反応溶媒として主にCH₂Cl₂を用いてきたが、溶媒をCHCl₂CHCl₂に変えてN-トシルインドール 4 の多量化反応を行ったところ、三量体 7 の他にCH₂Cl₂中では微量しか得られなかった三量体 8 が主生成物として得られた。これはAlCl₃と溶媒の相互作用により、AlCl₃と化合物の配位性や、反応速度が大きく変わることを示し、溶媒効果によりインドール環の反応性を制御を達成した。



N-トシルインドール 4 をCH₂Cl₂中、5.0 eq. AlCl₃と25°Cで撹拌するとN-メトキシカルボニルインドール 1 と同様に8種類の二量体混合物を与えた。この場合にもベンゼン環部とピロール環部が結合した二量体が観測されたが、主生成物はピロール環部の3位同士が結合した二量体 5 であった。トシル基の電子求引性や無水AlCl₃が配位することによってピロール環部の反応性が弱まると考えたと予想外の結果と言えるが、N-トシルインドール 4 に特有の反応として興味深い。また、二量体 5 から2段階、通算収率52%で3,3'-ビインドール 6 を合成することに成功した。



今まで見つかっていない新規の二量体で、インドール環の新たな反応性がわかった。

以上の研究により、*N*-メトキシカルボニル **1** 及び *N*-トシルインドール **4** の AlCl_3 存在下での多量化反応により新規の多量体を得られ、インドール環の複雑な反応性を理解する上で重要な知見が得られた。将来は、これらの反応性がインドールアルカロイドの合成に役立つと考えられる。

審 査 結 果 の 要 旨

本博士論文は、多くの薬理活性天然物が知られるインドールアルカロイドの基本骨格であるインドール類の多量化反応を詳細に研究したものである。

一般にインドール類のピロール環部分はベンゼン環部分よりも高い反応性を持ち、この反応性を制御して望みの位置に置換基を導入することは困難とされてきた。このインドール環の複雑な反応性を理解する目的でインドール環 1 位窒素をアシル基やトシル基などで保護し、ルイス酸として塩化アルミニウム存在下での反応性を検討し多くの新規多量化反応生成物を得て、その生成機構を詳細に研究している。

ここで調べた出発物は、*N*-アシルインドールとしてアセチル体、*p*-メトキシベンゾイル体及びメトキシカルボニル体について検討し、ついで *N*-トシルインドールについて詳細に研究している。これらはいずれも位置異性体などの約 10 種類の二量体、三量体の混合物を与えたが、HPLC を用いる精密な分離精製と脱保護等の誘導反応を駆使して正確にそれぞれの化合物を純粋に得ている。これらは $^1\text{H-NMR}$ 、MS 等を用いて構造決定し、その結合様式を証明している。その結果、多くの新規二量体、三量体の構造を決定すると共にインドール環の 1 位置換基、塩化アルミニウムの当量、反応溶媒、反応温度などが変化すると、生成物の構造、生成比などが大きく異なることを見出し、その生成機構や原理を詳細に考察している。更に、この多量化生成物を脱保護、酸化してビインドール類の合成法へと発展させている。

以上の研究成果は、複雑なインドール類の反応性を詳細に解明したもので、インドール類の新規合成反応の開発に必須な新規の反応性を理解する上で極めて重要であり、広くヘテロ環天然物の合成分野の研究発展に大きく貢献するものである。

以上について、審査委員全員で本論文が岐阜大学大学院連合農学研究科の学位論文として十分価値あるものと認めた。

基礎となる学術論文・雑誌名

1. Fujino, K., Yanase, E., Shinoda, Y. and Nakatsuka, S., Study on oligomerization of *N*-tosylindole with aluminum chloride . *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, in press.
2. Fujino, K., Yanase, E. and Nakatsuka, S., Novel dimerization products of *N*-acylindoles with AlCl_3 . *Heterocyclic Commun.*, in press.