



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

3-アシルインドール類の4位閉環反応の開発と天然物の全合成

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: 薦田, 太一 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/2644

氏名(本国籍)	薦田太一(愛知県)
学位の種類	博士(農学)
学位記番号	農博甲第303号
学位授与年月日	平成15年3月13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	3-アシルインドール類の4位閉環反応の開発と天然物の全合成
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

最近、アトピー性皮膚炎やリウマチといった根本治療が困難な自己免疫疾患が増えており、痛みや悪寒、麻痺といった、今までは我慢せざるをえなかった不快感を取り除くための効果的で副作用の少ない医薬品が希求されるようになった。天然には様々な生理活性物質が存在し、医薬品や機能性食品として利用されて来た。しかし、自然界から得られる化合物の量はごく微量であり、様々な研究に供給するには有機化学的手法による大量合成が必要である。

麦角アルカロイド(1)は *Claviceps purpurea* が生産するインドールアルカロイドで、3位と4位が6員環を形成したユニークな構造を持っている。インドールのピロール環部分がベンゼン環部分よりも高い反応性を持っているために、4位へ直接置換基を導入するといった生合成を模した有機合成は極めて困難である。そのため3位側鎖を4位に閉環して麦角アルカロイド(1)の全合成を達成した例は、2,3の例外を除き殆どない。

私の所属する研究グループではインドールアルカロイドの合成研究が行われ、テオシジンBやマイトマイシンCといった生理活性物質の全合成が達成されてきた。その中でインドールの持つ反応性が詳細に検討され、これまで困難と考えられてきたインドールのベンゼン環部位を直接修飾する方法に関する重要な知見が蓄積され、ユニークな構造を持つ麦角アルカロイド(1)の合成研究に応用されて成果を上げて来た。

これらの研究の応用として、本研究では3-アシルインドール類による3位側鎖の4位閉環反応の研究が行われ、その中で3-シンナモイルインドール類(4)が5当量の無水塩化アルミニウム処理によって4位閉環反応を起こし、更にフェニル基が脱離して benz[*c,d*]indol-3(1*H*)-one 類(5)を与えるという反応が見出された。この

反応ではフェニル基が 4 位閉環反応のプロモーターとして働くだけでなく、2重結合の保護基として働くことが判明した。

インドールの 4 位が置換されたインドールアルカロイドの合成研究に使うには収率的に満足できるものでは無かったため、フェニル基上の置換基効果を調べたところ、4'位へ電子供与基のメチル基を導入すると閉環反応及びフェニル基の脱離反応速度が上がり、(5)の収率を大幅に向上させることが判り、反応を改良することに成功した。

これら反応によって得られた benz[c,d]indol-3(1H)-one (5)類は麦角アルカロイド (1)の合成中間体として期待されたが、C 環部が芳香環化される性質を持つためにその適用は極めて困難であった。しかし、この反応性は最近構造が決定された 0231B (3)の全合成合成に応用することができた。0231A (2)及び 0231B (3)は放線菌の一種である *Streptomyces* sp. HKI0231 の培養溶液から得られた新規天然物で、炎症発症に関わる 3 α -ヒドロキシステロイド脱水素酵素を顕著に阻害するために抗炎症剤のリード化合物として有望である。その母核は benz[c,d]indol-3(1H)-one (5)構造を有しており、逆合成解析の結果、上述の benz[c,d]indol-3(1H)-one(5)類の合成法によって効率的な全合成が達成できると考えた。6-メチルインドールを出発物質として、桂皮酸誘導体の導入、閉環反応及びトリル基の脱離反応、2 位へのサリチル酸誘導体の共役付加の後、酸化、脱保護及び環化などを行うことで 0231B (3)の最初の全合成に 10 段階、全収率 8.1%で成功した。

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新規骨格合成法を開発し、それを利用して天然物の全合成を達成したものである。

合成目標とした天然物は麦角アルカロイド等に共通なインドール環の 3 位と 4 位が 6 員環を形成したユニークな構造を持っている。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っているために、4 位へ直接置換基を導入するといった生合成を模した有機合成は極めて困難であるが、3-アシルインドール類、特に 3-シンナモイルインドール類が 5 当量の無水塩化アルミニウム処理によって 4 位閉環反応を起こし、更にフェニル基が脱離して benz[c,d]indol-3(1H)-one 類を与えるという新規閉環反応を開発した。この反応ではフェニル基が 4 位閉環反応のプロモーターとして働くだけでなく、2重結合の保護基として働くことが判明した。さらにフェニル基上の置換基効果を調べ、4'位へ電子供与基のメチル基を導入すると閉環反応及びフェニル基の脱離反応速度が上がり、目的物の収率を大幅に改良することにも成功した。

ついでこの合成反応を放線菌の産物で抗炎症剤のリード化合物として有望視されている 0231B の全合成へと発展させた。0231B は *Streptomyces* sp. HKI0231 の培養液から得られた新規天然物で、その母核は benz[c,d]indol-3(1H)-one 構造を有している。6-メチルインドールを出発物

資として、桂皮酸側鎖の導入、閉環反応及びトリル基の脱離反応、2位へのサリチル酸誘導体の共役付加の後、酸化、脱保護及び環化などを行うことで0231Bの最初の全合成に10段階、トータル収率8.1%で成功した。

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. Komoda, T., Shinoda, Y. and Nakatsuka, S., Total synthesis of 0231B, an inhibitor of 3α -hydroxysteroid dehydrogenase produced by *Streptomyces* sp. HKI0231. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, in press.
2. Komoda, T. and Nakatsuka, S., Efficient synthesis of benz[c,d]indole-3-(1*H*)-one derivatives by intramolecular cyclization of 3-(4'-methylcinnamoyl)indoles and subsequent elimination of toluene. *Heterocyclic Commun.*, in press.