

氏名 (生年月日) **すずき けんじ** **鈴木 健司** (1986年6月23日)

学位の種類 博士 (薬学)

学位記番号 博 第154号

学位授与の日付 2015年9月30日

学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当

学位論文題目 ヨウ化サマリウムを用いたインドールおよびピロロフェナンスリジノン骨格の構築

論文審査委員 (主査) 教授 山下 正行

(副査) 教授 上西 潤一

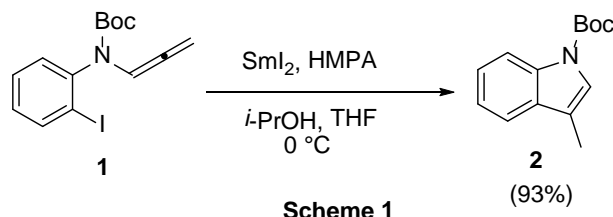
(副査) 教授 赤路 健一

## 論文内容の要旨

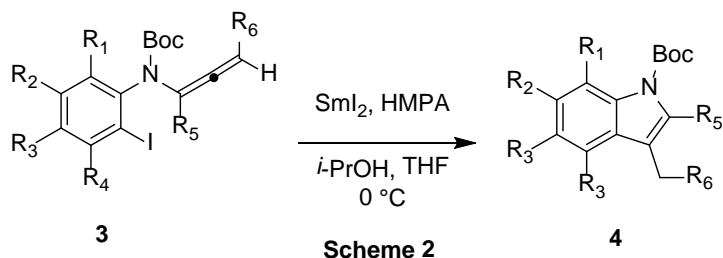
サマリウム金属と 1,2-ジヨードエタンから容易に調製可能なヨウ化サマリウム ( $\text{SmI}_2$ ) は、毒性の低い一電子還元剤である。 $\text{SmI}_2$ を用いた反応は、中性条件、室温以下で進行するという特徴を有しており、複雑な化合物を合成する際に官能基許容性の高い反応として位置づけることができる。以前より、岩崎らは  $\text{SmI}_2$ により発生させたケチルラジカル種やフェニルラジカル種の芳香環をラジカル受容体とした分子内環化反応によるスピロ環化合物の合成を報告している。一方、アレンをラジカル受容体とする反応は少なく、アリールラジカルとアレンのカップリング反応やそれを利用した複素環形成反応の報告はほとんどない。このような背景から申請者は、 $\text{SmI}_2$ により発生させたフェニルラジカル種のアレンをラジカル受容体としたインドール骨格形成反応の開発に着手した。また、多様な生物活性を有するヒガンバナアルカロイドの一種であるピロロフェナンスリジノン骨格形成反応を検討し、その有用性を明らかとした。

### 第一章 アレンをラジカル受容体としたインドール骨格形成反応の開発

インドール骨格は医薬品などによく見られる重要な構造であるが、過酷な条件 (強酸、強塩基、高温、長い反応時間) を要する合成法が多く、緩和な条件下での反応の開発は重要である。著者は 2-ヨードアニリンから合成したアレンを有する基質を用いて、最適な窒素保護基と



反応条件の探索を行った。窒素保護基が Ts 基や Ac 基の場合は、環化反応は進行したものの、一挙に脱保護まで進行したインドール体が得られた。しかし、Boc 基で保護された基質

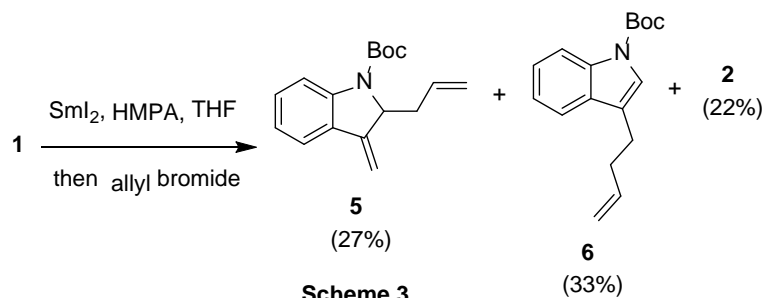


**1** では脱保護は起こらず、目的のインドール体 **2** を高収率で得た。さらにプロトン源 (*i*-PrOH) の添加によって収率は改善され、 $\text{SmI}_2$  (5.0 eq.)、HMPA、*i*-PrOH

存在下 THF 中 0 °C、反応時間 5 分にて反応が完結した (Scheme 1)。

最適な反応条件を用いて、ベンゼン環上に種々の置換基を有する基質 **3** について調べた結果、電子供与基を有する **3** から良好な収率でインドール体 **4** が得られた。また、アレン上の置換基についても検討したところ、アレンのプロキシマル位に置換基を有する場合には、高収率で 2,3-二置換インドール体 **4** を与えた (Scheme 2)。また、ベンゼン環の代わりにナフタレン環やピリジン環をもつ基質でも対応する環化体を得られた。

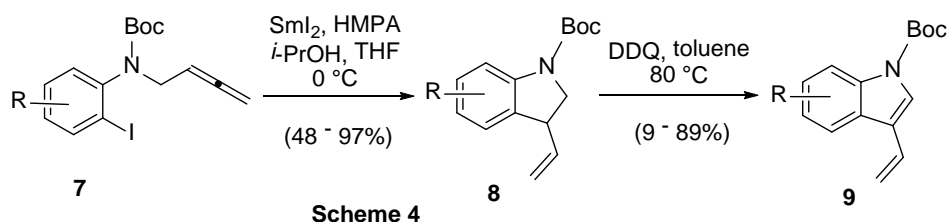
次に、プロトン源 (*i*-PrOH) の代わりに適切な求電子剤を用いれば、環化に引き続き置換や付加反応が一挙に進行し、より複雑なインドール体の合成が可能と考え、one-pot 反応へと展開した。求電子剤として、アリルブロマイドを用いて検討を行った結果、室温で 10 当量の求電子剤を用いる条件において、2 種類の閉環-アルキル化体 (**5**, **6**)、およびアルキル化されていない **2** が生成した (Scheme 3)。



さらに種々の重水素化試薬を用いて重水素化実験を行い反応機構を考察した。

## 第二章 2,3-ブタジエンをラジカル受容体としたジヒドロインドール骨格形成反応の開発

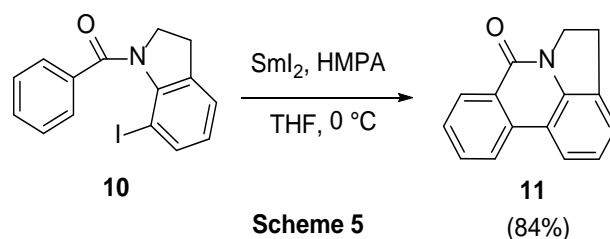
基質 **1** のアレン側鎖を一炭素増炭した 2,3-ブタジエン基に換えた基質 **7a** ( $\text{R}=\text{H}$ ) を用いて反応を検討した。環化反応は 5-*exo* 型で進行し、



ジヒドロインドール体 **8a** ( $\text{R}=\text{H}$ ) が 97% と高収率で得られた。この **8a** を DDQ 酸化に付し 3-エテニルインドール (**9a**) へと変換することができた。この一連の反応をベンゼン環上に種々の置換基を有する他の基質 **7** に適応したところ、種々の 3-エテニルインドール体 **9** を得た (Scheme 4)。

## 第三章 ピロロフェナンスリジノン骨格形成反応の開発と天然物合成への展開

近年、ヒガンバナに含まれるピロロフェナンスリジノン誘導体が新しい作用機序をもつ抗腫瘍活性物質として注目を浴びている。岩崎らは、 $\text{SmI}_2$  を用いたスピロ環形成反応において、副生成物としてジヒドロフェナンスリジノン骨格を有する化合物が得られることを報告している。そこで、申請者は、本反応の条件を精査し、ピロロフェナンスリジノン体 **11** を主生成物として得る条件を探索した。その結果、 $\text{SmI}_2$  (3.5 eq.)、HMPA 存在下 THF 中  $0^\circ\text{C}$  の条件下、20 分以内で **11** を収率 84% で得ることができた (Scheme 5)。



本反応条件を用いて、ベンゾイル側のベンゼン環パラ位に置換基をもつ基質について調べたところ、電子供与基 (Me, OMe) の場合に良好な収率で、電子求引基 ( $\text{CF}_3$ , Cl) でも中程度の収率で対応する **11** が得られた。次にベンゼン環オルト位に置換基をもつ基質について調べたところ、メトキシ基を有する化合物においてイプソ置換型反応が進行した。また、ジヒドロインドリンの 2 位または 3 位にメチル基を導入した基質、ジヒドロインドリンをインドールやテトラヒドロキノリンへと置き換えた基質を用いて検討したところ、対応する目的物とスピロ体を中程度の

収率で得た。さらにこの反応を天然物合成へと展開し、アンヒドロリコリノンを中程度の収率で得ることができた。

以上、一電子還元剤であるヨウ化サマリウムを試薬としての適応範囲を拡大するため、ヨウ化サマリウムにより生成させたフェニルラジカル種の、アレンをラジカル受容体とする分子内環化反応によるインドール骨格やジヒドロインドール骨格形成反応、また、フェニル基をラジカル受容体とする分子内環化反応によるピロロフェナンスリジノン骨格形成反応を見出した。本研究は、ラジカル反応による複素環形成や天然物合成に寄与することが期待される。

## 審査の結果の要旨

ヨウ化サマリウム ( $\text{SmI}_2$ ) は毒性の低い一電子還元剤であり、これまでにこの試薬を用いる数多くの反応が開発されている。一方、インドール骨格は、医薬品や天然物化合物などに含まれる重要な基本骨格のひとつであり、これら骨格の合成法に関しても多くの報告がなされている。しかしながら、これまでに  $\text{SmI}_2$  を用いたインドール骨格合成に関する報告はなされていなかった。申請者は、これらの点に着目し  $\text{SmI}_2$  を用いる新規なインドール骨格合成法の研究に着手し、以下のことを見出した。

1. *N*-Boc-2-ヨード-*N*-(1,2-プロパジエニル)アニリンに  $\text{SmI}_2$  を作用させると、フェニルラジカルの 1,2-プロパジエニル基への 5-*exo-dig* 型環化が進行し 3-メチルインドールが生成した。これは、アレニル基が  $\text{SmI}_2$  により生成したフェニルラジカル種の良いラジカル受容体となりうることを示す結果である。さらに、ベンゼン環上やアレニル基上に種々の置換基をもつ基質や、ベンゼン環の代わりにナフタレン環やピリジン環をもつ基質で検討したところ対応する環化体が得られ、この反応が一般性の高い反応であることを明らかにした。
2. アレニル基側鎖が一炭素増炭した *N*-Boc-*N*-(2,3-ブタジエニル)-2-ヨードアニリンに  $\text{SmI}_2$  を作用させたところ、フェニルラジカルの 2,3-ブタジエニル基への 5-*exo-trig* 型環化が進行し 3-ビニル-2,3-ジヒドロインドール体が生成した。ベンゼン環上に種々の置換基をもつ基質で検討したところ対応する環化体が得られ、この反応が一般性の高い反応であることを明らかにした。さらに、このジヒドロインドール体は 2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン (DDQ) により容易に酸化され、3-ビニルインドール体へと誘導された。3-ビニルインドール体は、3位側鎖の官能基化や側鎖の伸長、ペリ環状反応におけるブタジエン体として利用される有用化合物である。
3. 1-ベンゾイル-2,3-ジヒドロ-7-ヨードインドールに  $\text{SmI}_2$  を作用させたところ、芳香環をラジカル受容体としたフェニルラジカル種の分子内環化反応が進行し 4*H*-ピロロ[3,2,1-*de*]フェナンスリジン-7(5*H*)-オンが生成した。ベンゾイル環上やジヒドロインドリンの 2位または 3位に種々の置換基をもつ基質、ジヒドロインドリンをインドールやテトラヒドロキノリンへと置き換えた基質で検討したところ対応する環化体が得られ、この反応が一般性の高い反応であることを明らかにした。その際、一部の基質においては対応するスピロ体が副生した。また、興味深いことにベンゾイル環上の 2位にアルコキシ基、シアノ基やクロル基をもつヨードインドール体を用いた場合、2位で環化したイプソ置換型反応が進行した。近年、ヒガンバナに含まれるピロロフェナンスリジノン誘導体が新しい作用機序をもつ抗腫瘍活性物質として注目を集めており、本反応を天然物合成へと展開し、中程度の収率でピロロフェナンスリジノン誘導体であるアンヒドロリコリノンの合成を達成した。

以上のように、申請者は、アレニル基や芳香環が  $\text{SmI}_2$  により発生させたフェニルラジカル種のラジカル受容体として有用であることを見出すとともに、新規なインドール、ジヒドロインドール、ピロロフェナンスリジノン骨格合成法を開発し、 $\text{SmI}_2$  のさらなる有用性を示した。

学位論文とその基礎となる報文の内容を審査した結果、本論文は博士（薬学）の学位論文としての価値を有するものと判断する。