

学位論文題名

Biogenetically inspired synthesis and skeletal diversification of indole alkaloids

(生合成に類似した骨格多様化戦略によるインドールアルカロイド群の合成)

学位論文内容の要旨

近年、生理活性物質の探索リソースとして三次元構造の複雑性・多様性に富んだ化合物ライブラリーが注目されている。申請者らは多環性骨格のバリエーションに富み、広範多彩な生理活性の知られるテルペノイドインドールアルカロイドに着目した。多

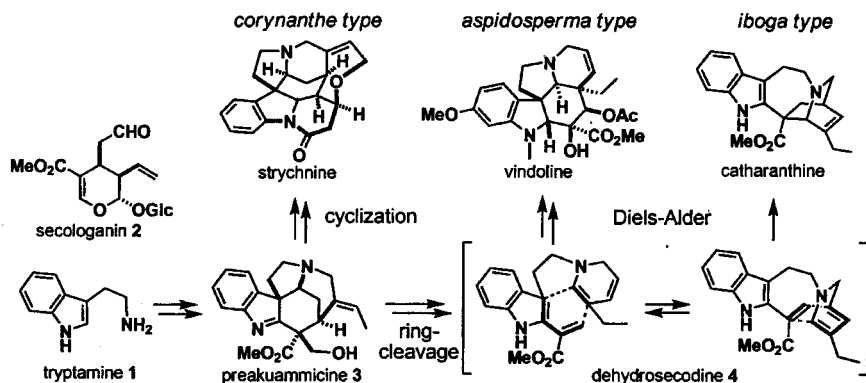


図1. テルペノイドインドールアルカロイド群の推定生合成機構

数の官能基を複雑な縮環骨格に提示した構造特性により、生体高分子を高い特異性で分子認識する。これらアルカロイドの生合成では分岐型のプロセスで構造の多様性が創出されている（図1）。即ち、共通中間体3から環化や環開裂を伴う骨格の再構築が起こり、代表的な3種類のアルカロイドが生合成される。特に、アスピドスペルマおよびイボガ型骨格はジヒドロピリジンとジエンを持つ中間体デヒドロセコジン4から様式の異なるDiels-Alder反応により作り分けられている。本研究では、生合成プロセスを模倣する骨格改変戦略により三次元構造のバリエーションに富んだ多環性低分子群を迅速合成することを目的とした。論文の第一章では研究の背景と合成戦略を述べる。第二章と第三章では多環性分子構築の鍵となったトリプタミンを官能基化する手法やジヒドロピリジン環化法の開発について述べ、第四章および第五章では二種類の合成プロセスの開発についてまとめた。

第二章ではインドール2位の直接変換反応を開発した。インドール環は天然物や医薬品に重要なモチーフであり、そのC-H結合を直接官能化する手法が盛んに開発されている。しかし、その2位の直接変換、特にgem-アルケニル化の例は少なく、制約が多い。申請者は温和な条件下で直接ビニル化する手法（1→5）の開発に取り組み、1) 水銀トリフレートを用いる触媒的直接ビニル化法、2) 塩化チタンを用いるFriedel-Crafts反応と脱水による不飽和エステル導入法、および3) Pictet-Spengler反応とHofmann脱離による不飽和エステル導入法を確立した。

第三章ではジヒドロピリジン環化反応を開発した。1,2-ジヒドロピリジンは、その多彩な反応性や複素環構築における有用性が知られている。ただし現状では、温和な反応条件下で位置選択的にジヒドロピリジンを合成する手法は限られている。本研究ではN-アルキル-3-カルボニル-1,6-ジヒドロピリジンの効率的な構築（5→6）に取り組み、カチオン性銅触媒を用いる環化法を見いだした。N-プロパルギルエナミンを前駆体とし、アルキンを銅触媒で活性化しながら環化することで、室温条件下、1,6-ジヒドロピリジンを高収率で得ることに成功した。

第四章では上記で開発した反応を基盤として、天然物の構造を簡略化することなく、より官能化・多様化した多環性アルカロイド群を系統的に構築した。本研究では、生合成中間体 **4** を模倣してジヒドロピリジン-ジエン中間体 **6** を設計した。ジヒドロピリジン環は一般に不安定であるが、3 位にカルボニル基を共役させるアプローチで、多官能性の **6** を効率的に発生させ、その多彩な反応性を柔軟に制御することができた。生合成を模倣した分子内 Diels-Alder 反応や、ジヒドロピリジンの酸化還元特性を活用する分子内環化により、5 系統の天然型（アスピドスペルマ **7**・イボガ **8**・ヌゴウニエンシン **9**・アンドランギニン **11**）・非天然型骨格 **10** を迅速合成した（**1** から **6-8** 工程）。また、イボガ型骨格を構築するカスケードプロセスに必要な構造要因を検討し、様々な置換様式の天然物アナログを合成した。更に、本合成プロセスを基盤としてアスピドスペルマ型アルカロイド vincadifformine **12** の全合成、およびイボガ型アルカロイド(-)-catharanthine **13** の 10 工程での不斉全合成を達成した。

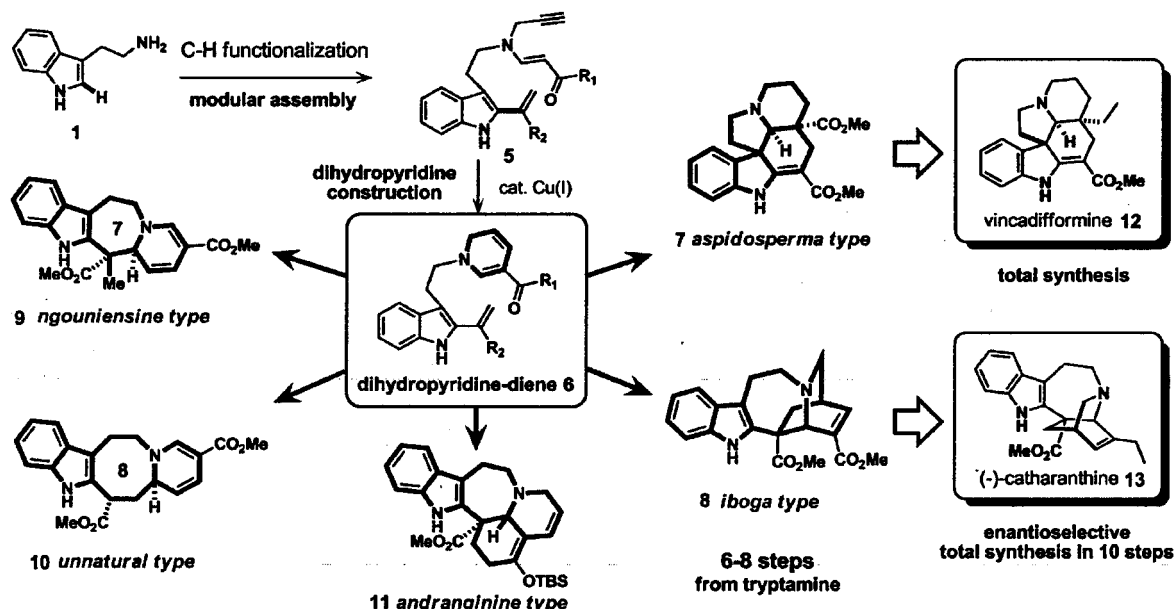


図2. ジヒドロピリジン中間体の環化制御によるインドールアルカロイド群の合成

第五章では官能基の空間配向を多様化する多環性骨格群の迅速合成プロセスを開発した。本研究では、1) 共通のユニット **14**, **15** の連結位置を改変した環化前駆体群を合成し、2) 近接する官能基を協同的に活性化して環化する戦略で、多数の官能基を持つ 4 環性骨格群の系統的合成に取り組んだ。**14** に存在する 4 か所の反応点に **15** をそれぞれ位置選択的に導入する活性化条件を設定し、環化前駆体 **16-19** を構築した。次に、多重結合やカルボニル官能基を活性化する多彩な分子内環化を進行させ、四環性骨格群 **20-23** を **1** より 6 工程以内で合成した。骨格に提示された官能基群の三次元配向の多様性を創出しながら、ほぼ同一の分子量を持つ多官能性アルカロイドアナログ群の構築に成功した。

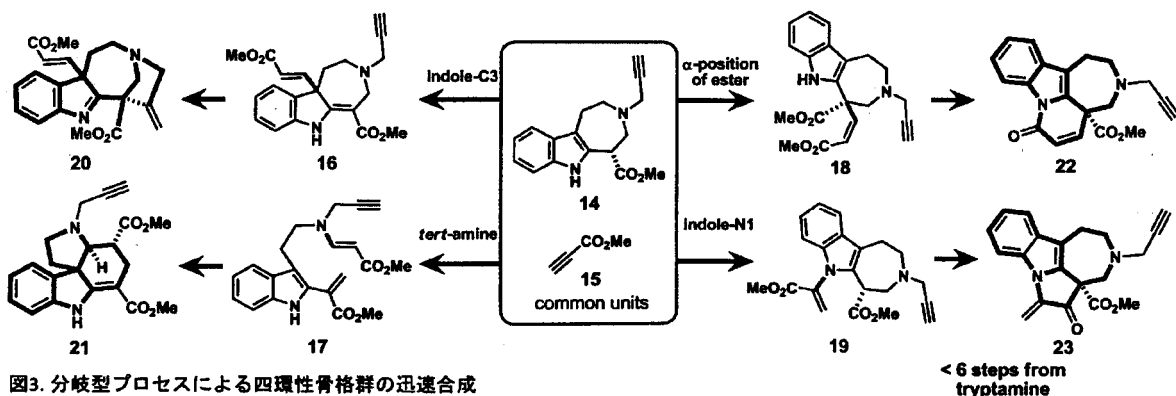


図3. 分岐型プロセスによる四環性骨格群の迅速合成

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 鈴 木 孝 紀
副 査 教 授 及 川 英 秋
副 査 教 授 大 熊 毅
副 査 准教授 大 栗 博 毅

学位論文題名

Biogenetically inspired synthesis and skeletal diversification of indole alkaloids

(生合成に類似した骨格多様化戦略によるインドールアルカロイド群の合成)

近年、生理活性物質の探索リソースとして三次元構造の複雑性・多様性に富んだ化合物ライブラリーが注目されている。著者らは多環性骨格のバリエーションに富み、広範多彩な生理活性の知られるテルペノイドインドールアルカロイドに着目した。多数の官能基を複雑な縮環骨格に提示した構造特性により、生体高分子を高い特異性で分子認識

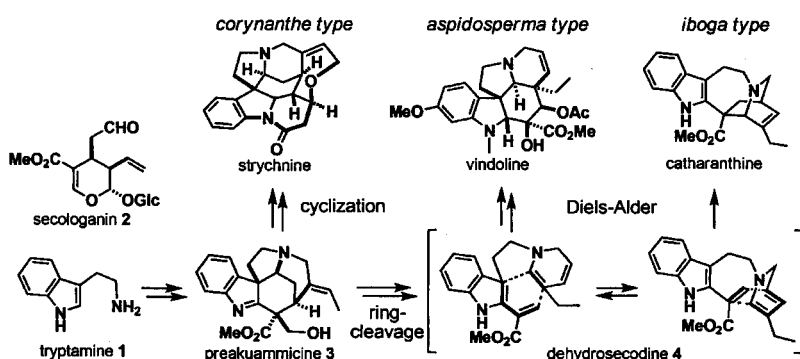


図1. テルペノイドインドールアルカロイド群の推定生合成機構

する。これらアルカロイドの生合成では分岐型のプロセスで構造の多様性が創出されている（図 1）。即ち、共通中間体 3 から環化や環開裂を伴う骨格の再構築が起こり、代表的な 3 種類のアルカロイドが生合成される。特に、アスピドスペルマおよびイボガ型骨格はジヒドロピリジンとジェンを持つ中間体デヒドロセコジン 4 から様式の異なる Diels-Alder 反応により作り分けられている。

以上の状況を踏まえて、本研究では、生合成プロセスを模倣する骨格改変戦略により三次元構造のバリエーションに富んだ多環性低分子群を迅速合成することを目的としている。論文の第一章では研究の背景と合成戦略を述べる。第二章と第三章では多環性分子構築の鍵となったトリプタミンを官能基化する手法やジヒドロピリジン環化法の開発について述べ、第四章および第五章では二種類の合成プロセスの開発についてまとめている。

第二章ではインドール 2 位の直接変換反応を開発している。インドール環は天然物や医薬品に重要なモチーフであり、その C-H 結合を直接官能基化する手法が盛んに開発されている。しかし、その 2 位の直接的変換、特に *gem*-アルケニル化の例は少なく、制約が多い。著者は温和な条件下で直接ビニル化する手法(1→5)の開発に取り組み、1) 水銀トリフレートを用いる触媒的直接ビニル化法、2) 塩化チタンを用いる Friedel-Crafts 反応と脱水による不飽和エステル導入法、および 3) Pictet-Spengler 反応と Hofmann 脱離による不飽和エステル導入法を確立した。

第三章ではジヒドロピリジン環化反応を開発している。1,2-ジヒドロピリジンは、その多彩な反応性や複素環構築における有用性が知られている。ただし現状では、温和な反応条件下で位置選択的にジヒドロピリジンを合成する手法は限られている。本研究では *N*-アルキル-3-カルボニル-1,6-ジヒドロピリジンの効率的な構築(5→6)に取り組み、カチオン性銅触媒を用いる環化法を見いだした。*N*-プロパルギルエナミンを前駆体とし、アルキンを銅触媒で活性化しながら環化することで、室温条件下、1,6-ジヒドロピリジンを高収率で得ることに成功した。

第四章では上記で開発した反応を基盤として、天然物の構造を簡略化することなく、より官能化・多様化した多環性アルカロイド群を系統的に構築している。本研究では、生合成中間体 4 を模倣してジヒドロピリジン-ジェン中間体 6 を設計した。ジヒドロピリジン環は一般に不安定であるが、3 位にカルボニル基を共役させるアプローチ

で、多官能性の **6** を効率的に発生させ、その多彩な反応性を柔軟に制御することができた。生合成を模倣した分子内 Diels-Alder 反応や、ジヒドロピリジンの酸化還元特性を活用する分子内環化により、5 系統の天然型（アスピドスペルマ **7**・イボガ **8**・ヌゴウニエンシン **9**・アンドランギニン **11**）・非天然型骨格 **10** を迅速合成した（1 から全て 6-8 工程）。また、イボガ型骨格を構築するカスケードプロセスに必要な構造要因を検討し、様々な置換様式の天然物アナログを合成した。更に本合成プロセスを基盤としてアスピドスペルマ型アルカロイド vincadifformine **12** の全合成、およびイボガ型アルカロイド(-)-catharanthine **13** の 10 工程での不斉全合成を達成した。

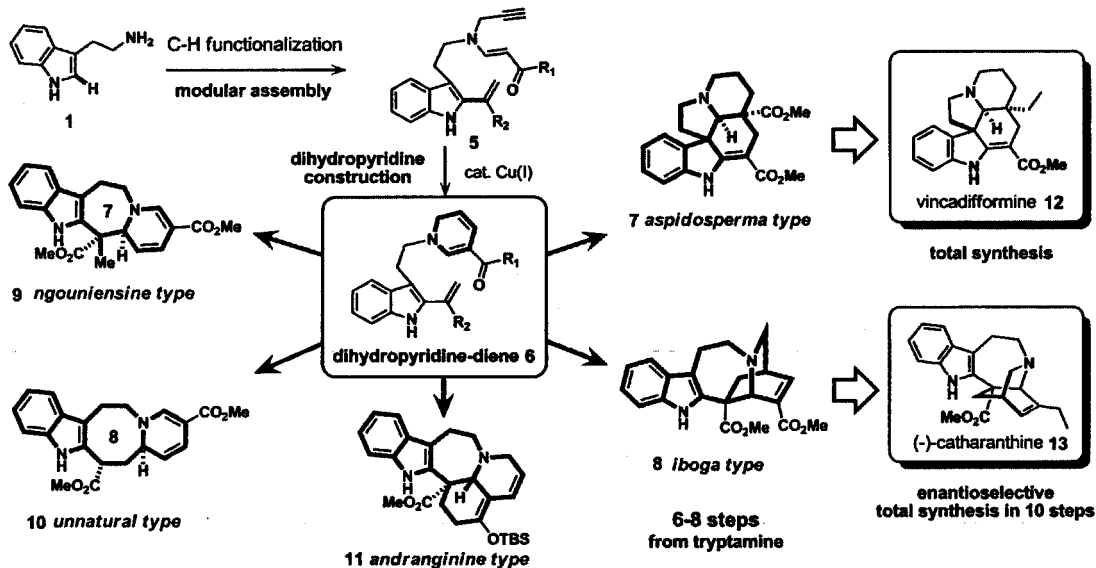


図2. ジヒドロピリジン中間体の環化制御によるインドールアルカロイド群の合成

第五章では官能基の空間配向を多様化する多環性骨格群の迅速合成プロセスを開発している。本研究では、1) 共通のユニット **14**, **15** の連結位置を改変した環化前駆体群を合成し、2) 近接する官能基を協同的に活性化して環化する戦略で、多数の官能基を持つ 4 環性骨格群の系統的合成に取り組んでいる。**14** に存在する 4 か所の反応点に **15** をそれぞれ位置選択的に導入する活性化条件を設定し、環化前駆体 **16** - **19** を構築した。次に、多重結合やカルボニル官能基を活性化する多彩な分子内環化を進行させ、四環性骨格群 **20** - **23** を 1 より 6 工程以内で合成した。骨格に提示された官能基群の三次元配向の多様性を創出しながら、ほぼ同一の分子量を持つ多官能性アルカロイドアナログ群を合理的に構築することに成功した。

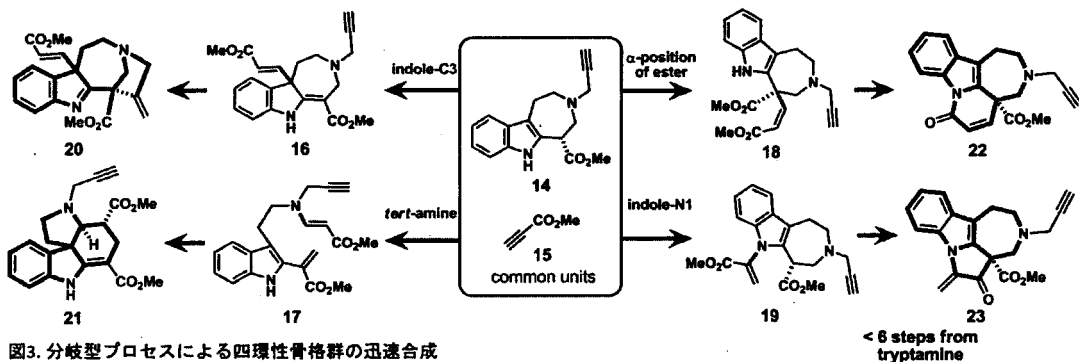


図3. 分岐型プロセスによる四環性骨格群の迅速合成

これを要するに、著者は、生合成に類似した骨格多様化戦略に基づき有機合成化学を駆使したインドールアルカロイド群の合成法を確立した。骨格のバリエーションに富む化合物ライブラリーの構築、そしてそれを用いた化学生物学に新たな展開を期待させる成果である。

よって著者は、北海道大学博士（理学）の学位を授与される資格があるものと認める。