

[22]

氏名	石田 恭次
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学位記番号	理工博第 66 号
学位授与の日付	2019 年 3 月 31 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	オキシインドール環化反応の不斉化と天然物合成への応用
論文審査委員	主査教授 長岡 康夫 副査教授 福永 健治 副査教授 岩木 宏明 専門審査委員 准教授 住吉孝明

論文内容の要旨

近年、医薬品候補化合物のライブラリー構築において、化合物構造の「複雑さ」が重要な指標として認識されるようになり、その「複雑さ」を天然物の部分構造に求めた創薬研究が注目を集めている。中でもオキシインドール環を含む天然物群は興味深い生理活性を有するだけでなく、3 位に二つの異なる置換基を有する光学活性な 3,3-二置換オキシインドール構造の複雑さから、それらの合成は創薬化学者の研究対象となっている。しかし、オキシインドール 3 位四級不斉炭素の立体選択的構築法は報告例が限られており、新規不斉合成法の開発は有機合成化学上の重要な課題である。本研究は、天然物の合成中間体として利用できる、*t*-butyl 3-alkyl-oxindole-3-carboxylate の新規立体選択的構築法の確立を目指した。まず、当研究室で見出された、酸触媒を用いる di-*t*-butyl 2-(2-aminophenyl) malonate のオキシインドール環化反応の不斉化に取り組んだ。二つの等価な *t*-ブチルエステルの不斉非対称化を、外部不斉源であるキラルプレンステッド酸(*S*)-TRIP を用いることで達成した (第二章)。

続いて、立体選択性の向上を指向して、分子内不斉源を用いるジアステレオ選択的非対称化反応を試みた。具体的には、di-*t*-butyl 2-(2-aminophenyl)malonate に、キラル補助基として L-酒石酸から誘導した 1,3-ジオキソラン型不斉補助基を導入した。合成した化合物を基質としてオキシインドール環化反応を行ったところ、最高 81% de で光学活性な 3,3-二置換オキシインドール誘導体を合成できた。さらに、酸として(*S*)-TRIP を用いることにより、93% de まで選択性が向上した。種々のキラル補助基を検討した結果、不斉発現には 1,3-ジオキソランの酸素原子の位置が重要であることを見出し、その機構が不斉補助基の酸素原子と求核付加するアニリン性アミノ基との分子内水素結合による構造制御である可能性を見出した。本機構は、既報の対称マロン酸ジエステルを用いる 3,3-二置換オキシインドールの立体選択性発現機構とは全く異なるものであり、新しい方法論を提示した (第三章)。

また、第三章の反応で得られた光学活性オキシインドール化合物は 1,3-dioxolane を開環したジオール体において、そのジアステレオマーをシリカゲルカラム精製で除き、光学的

純品にすることができた。加えて、既知化合物に誘導して旋光度を比較することによって絶対配置を決定した。さらに、本キラルビルディングブロックを用いて、coerulescine や psychotrimine の形式全合成を達成し、本反応の有用性を示した（第四章）。

以上の結果から、本研究の合成手法は、創薬研究で頻用されるキラルオキシインドール合成に新しい方法論を提示する、有用な反応である。以下に、各章の概略を述べる。

第一章 序論

創薬に用いられている化合物群として、天然物様化合物が注目を集めている。中でも 3,3-二置換オキシインドール誘導体は多くの生理活性を示すことが報告されており、alkyl 3-alkyl-oxindole-3-carboxylates の新規立体選択的合成法開発は創薬化学上意義がある。

第二章 キラルブレンステッド酸を用いた不斉非対称化反応による *t*-butyl 3-alkyl-oxindole-3-carboxylate 類の立体選択的合成

当研究室で見出した alkyl 3-alkyl-oxindole-3-carboxylates の効率的合成法は、酸触媒が活性化した di-*t*-butyl 2-(2-aminophenyl)malonate の一方のエステルカルボニル基をアミノ基が求核攻撃する分子内ラクタム化反応である。本反応は二つの等価なカルボニル基の一方のみが反応して対称性を失う非対称化反応であり、その不斉化は報告例がない。マロネートの不斉非対称化反応に用いられた例がある(*S*-TRIP を含む、種々のキラルブレンステッド酸をスクリーニングしたところ、(*S*-TRIP 存在下で 45% ee のエナンチオ選択性が誘起されることを見出した。さらに、溶媒、基質濃度および基質の各置換基などの反応条件を最適化した結果、不斉収率を 66% ee まで向上させた。また、既知化合物に誘導して旋光度を比較することにより、(*S*-TRIP からは *S*体が得られることを確認した。

第三章 不斉補助基を用いた不斉非対称化反応による *t*-butyl 3-alkyl-oxindole-3-carboxylate 類の立体選択的合成法開発

第二章で見出した、キラル酸触媒によるエナンチオ選択的不斉非対称化反応は、不斉収率は中程度であることや溶媒にジクロロメタンを用いる必要があることといった点で、実用化に向けてさらなる改善が必要であった。そこで、光学純度の向上を目指し、不斉補助基の導入によるジアステレオ選択的非対称化反応へと展開した。まず、不斉補助基として酒石酸から誘導した 1,3-dioxolane を導入したところ、68% de で環化体を得た。反応条件の最適化および第二章で見出したエナンチオ選択的非対称化反応触媒(*S*-TRIP との組み合わせを行った結果、選択性は 93% de まで向上した。さらに、不斉補助基を種々変換して反応を行ったところ、酸素原子の位置を変えたテトラヒドロフラン体で選択性が消失したことから、本反応の不斉誘起機構として不斉補助基酸素原子と求核付加するアミノ基水素原子との分子内水素結合が鍵であると推定した。

第四章 3,3-二置換オキシインドールキラルビルディングブロックを用いた天然物の形式全合成

第三章で見出した反応の有用性を示すため、得られた環化体からの生理活性物質合成を行った。1,3-dioxolane の開環とそれに続く過ヨウ素酸分解によって得られた *t*-butyl 3-formylmethyl-oxindole-3-carboxylate からさらなる構造変換を行った結果、(-)-coerulescine、(+)-psychotrimine の形式全合成を達成した。これらの研究から、キラルな *t*-butyl 3-formylmethyl-oxindole-3-carboxylate が複数の活性天然物へと誘導可能な有用なキラルビルディングブロックであることを示した。

論文審査結果の要旨

本論文の研究において申請者は、基質となるマロン酸エステル誘導体の非対称化反応を起点とする、エナンチオ選択的な 3,3-二置換オキシインドール環形成反応の開発に取り組んでいる。当初の反応は、キラルブレンステッド酸である (*S*)-TRIP を触媒として行い、最適化した結果、最高鏡像体比 83:17、鏡像体過剰率 66% で目的の環化体が定量的に得られることを見出している。更に、酒石酸由来の不斉補助基導入と (*S*)-TRIP を組み合わせることにより、最高鏡像体比 96:4、ジアステレオ過剰率 93% まで選択性を向上させることに成功している。既知の天然物への誘導により絶対配置は決定され、選択性の発現機構についても合理的な説明がなされている。

この反応で合成可能となる化合物は、種々の天然物合成の鍵中間体であり、その実証として、スピロオキシインドール骨格を有する、(-)-coerulescine や、縮環したインドリン骨格を有する (+)-psychotrimine の形式全合成を達成している。また、この反応で得られる化合物群は、官能基変換が可能な 4 級不斉炭素を有し、医薬品候補化合物のライブラリー構築においても、今までに無い特徴的なケミカルスペースを補完するキラルビルディングブロックとなることを示しており、今後の医薬品開発への貢献が期待される。以上の所見から、本論文は博士論文として価値あるものと認める。