

Fontanesine類の全合成研究

著者	伊藤 智樹
学位名	博士（薬学）
学位授与機関	北海道医療大学
学位授与年度	令和元年度
学位授与番号	30110甲315号
URL	http://id.nii.ac.jp/1145/00064755/

学位論文要旨

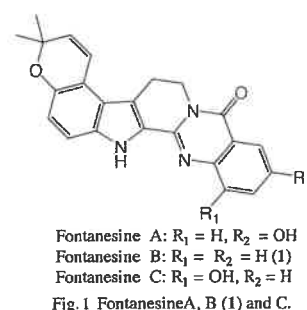
Fontanesine 類の全合成研究

令和元年度

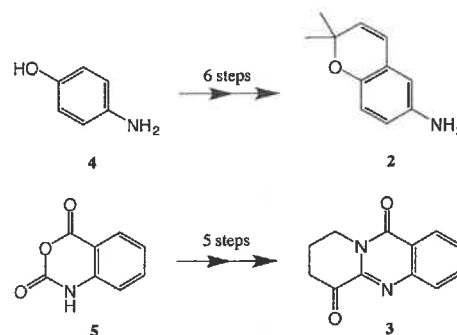
北海道医療大学大学院薬学研究科

伊藤 智貴

【背景・目的】2016年に *Conchocarpus fontanesianus* の樹皮から単離・構造決定された fontanesine A, B, C は、インドロキナゾリンにピラン環が縮環した特徴的な構造を有している (Fig. 1)。¹ Fontanesine 類の生物活性に関する報告はないが、類似のインドロキナゾリンアルカロイドが興味深い生物活性を示すことから、fontanesine 類にも同様の活性が期待される。これまで数多くのインドロキナゾリンアルカロイドの合成が達成されているが、ピラン環を持つ fontanesine 類の構築例は未だ報告されていない。そこで筆者は fontanesine 類の特異な構造と潜在的生物活性に興味を抱き、fontanesine B(1)の最初の全合成を達成すべく研究を行った。



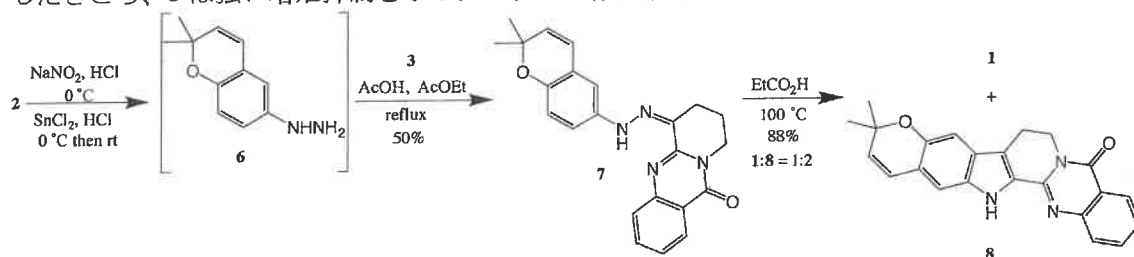
【方法・結果】まず筆者は、インドール合成に繁用されている Fischer インドール合成法を用いた 1 の全合成を検討した。反応基質となるアニリン 2 とケトン 3 の合成は、4-アミノフェノール (4) とイサト酸無水物 (5) を出発物質としてそれぞれ 6 工程、5 工程を経て誘導した (Scheme 1)。



Scheme 1 Synthesis of aniline 2 and ketone 3

アニリン 2 を one-pot にてジアゾ化、還元を行いヒドラジン 6 に変換した。6 はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製すると速やかに分解したため、未精製のまま 5 と反応させてヒドラゾン 7 へと収率 50% で誘導した。ヒドラゾン 7 を様々な酸を用いてインドール環形成を試みたが、ピラン環の酸による分解のため 1 を優先して得ることができなかった。しかし、プロピオン酸を用いた際に 100 °C にて 1 時間加熱攪拌することで 88% の収率で環化は進行し、1 とその異性体 8 を 1:2 の混合物として得た。このものを精製して 1 の初全合成を達成した (Scheme 2)。本手法は酸に対して反応性の高いピラン環を有するヒドラゾンにおいてもインドールへと誘導可能であった。しかし環化の位置選択性により、異性体が主生成物となった。合成した 1 と 8 について DLD-1 細胞の増殖抑制を評価

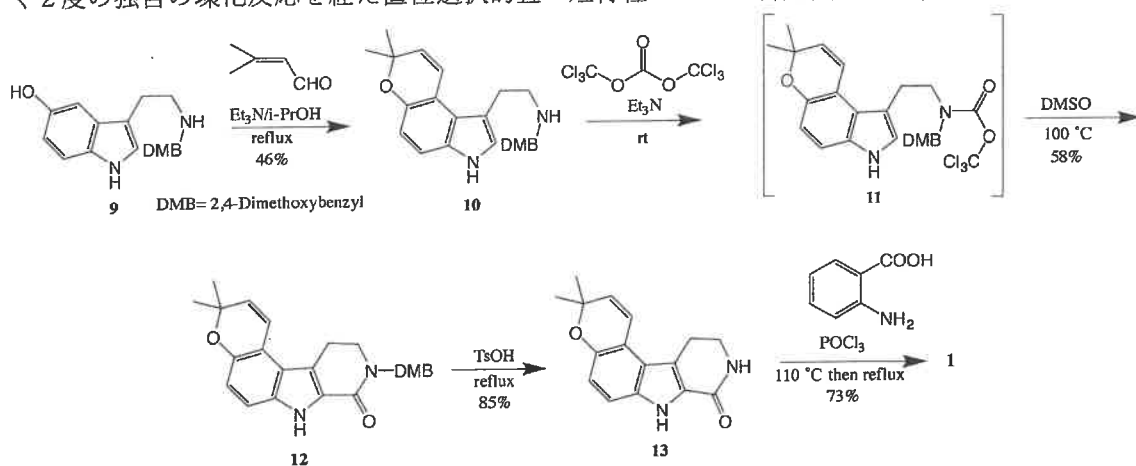
したところ、8 は強い増殖抑制を示したが、1 は増殖抑制を示さなかった。



Scheme 2 First synthesis of fontanesine B

次に筆者は当研究室で開発された位置選択的な C4 Pictet-Spengler 反応を利用して異性体の生成を回避した 1 の第二世代全合成に着手した。

まず、DMB にて保護したセロトニン 9 とアルデヒドとの C4 Pictet-Spengler 反応によりピラノインドール 10 を構築した。次いでトリエチルアミン存在下でのトリホスゲンとの反応と続く酸性条件下での環化反応を試みたが、得られた環化体 12 は僅かであった。そこで一旦トリクロロカルバメート 11 とした後、DMSO 中にて加熱攪拌する中性条件での Bischler-Napieralski 型環化反応を行ったところ、 β -カルボリン 12 を 58% の収率で得ることができた。その後、DMB 基の酸による除去、最後にアントラニル酸との脱水縮合を行い 1 の全合成を達成した (Scheme 3)。本手法は従来の Bischler-Napieralski 反応とは異なり、中性条件下にて脱水剤を必要としない反応条件であるため官能基共存性に優れているという特徴を持つ。また、側鎖 2 級アミンに基づく 2 度の独自の環化反応を経た置位選択的且つ短行程での 1 の合成法である。



Scheme 3 Second generation synthesis of fontanesine B

【結語】今回、筆者は Fischer インドール合成法を利用した 1 の初の全合成を達成した。また、C4 Pictet-Spengler 反応により得られたピラノインドール 10 から Bischler-Napieralski 型環化反応、脱保護、脱水縮合を経て 1 の第二の全合成ルートを開拓した。²

¹ R. S. Cabral, P.-M. Allard, L. Marcourt, M. C. M. Young, E. F. Queiroz and J.-L. Wolfender, *J. Nat. Prod.* 2016, **79**, 2270

² Itoh, T.; Chiba, Y.; Kawaguchi, S.; Koitaya, Y.; Yoneta, Y.; Yamada, K.; Abe, T. *RSC Adv.* 2019, **9**, 10420.