

審査の結果の要旨

氏名 小林 英樹

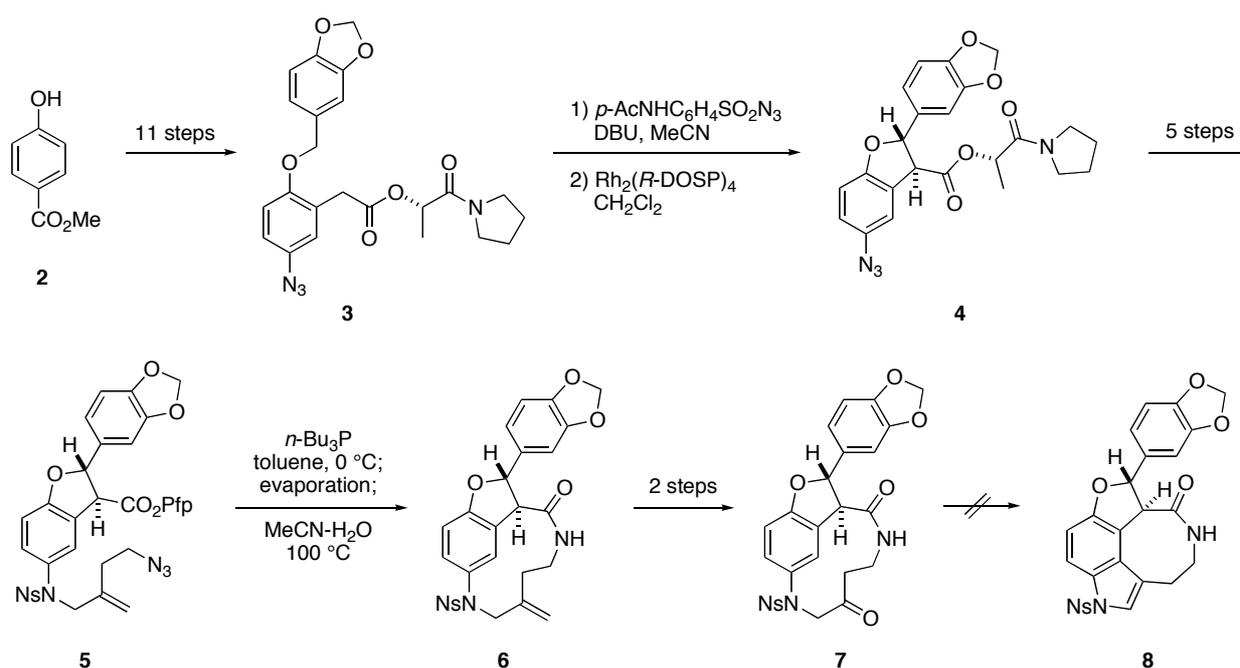
(+)-Decursivine (1)は、ジヒドロベンゾフラン、8員環ラクタムが高度に縮環した特異な構造を有するインドールアルカロイドである。本化合物は抗マラリア作用を有することが明らかとなり、さらに強い活性を有する誘導体へと展開可能な化合物である。このように複雑な骨格を有する化合物であるため、これまでに全合成の報告が全くない化合物であるが、小林は近年当研究室で開発された手法を応用することでそれぞれの骨格を効率よく合成した。



(+)-Decursivine (1)

まず、小林はジヒドロベンゾフランを合成した後に、インドール骨格を構築するルートの検討をした (Scheme 1)。市販の 4-ヒドロキシ安息香酸メチル (2) より 11 工程を経て、乳酸アミドを不斉補助基として用いたエステル 3 を合成した。得られた 3 のエステルの α 位をジアゾ化した後、Davies らの不斉ロジウム触媒を作用させ、立体選択的に分子内 C-H 挿入反応が進行した光学活性ジヒドロベンゾフラン 4 をトランス選択的、かつジアステレオ選択的に合成することに成功した。本反応では、乳酸アミドエステルと $\text{Rh}_2(\text{R-DOSP})_4$ の組み合わせで高い選択性を発現している。続いて、マクロラクタム環の構築を行った。その前駆体となる分子内に活性エステルとアジドを有する 5 を合成した後、トリブチルホスフィンを用いてアジドとの Staudinger 反応を行なった。ここで、生じたイミノホスホランが分子内にある活性エステルと aza-Wittig 反応を起こしイミノエーテルが生じ、それを加水分解してメタシクロファン骨格を有する 11 員環ラクタム 6 へ変換された。そこで次に残るインドール環の構築を行ったところ、6 のオレフィン部分を酸化的に開裂して得られたケトン 7 に対して、酸性条件、あるいはラジカル条件でのインドール環構築を試みたものの望む渡環的反応に成功するには至らなかった。

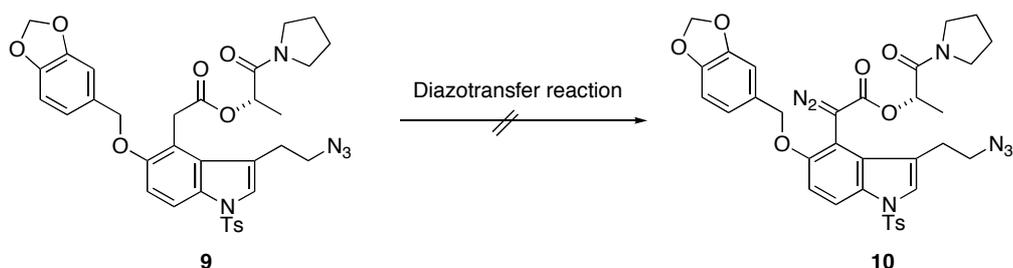
Scheme 1



このようにインドール骨格を合成の終盤で構築するのは困難であったので、小林はインドール骨格を構築した後にジヒドロベンゾフランを合成することにした。

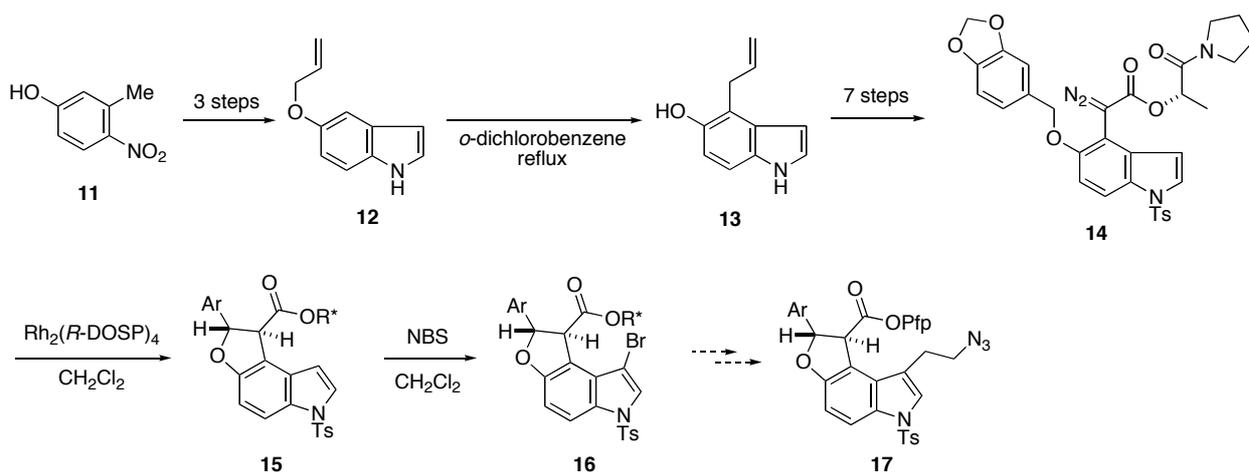
インドールの3位にC2ユニットを導入した**9**に対して、エステルの α 位へのジアゾ化を試みたものの反応は進行しなかった(Scheme 2)。その理由としてインドールの3位と5位に囲まれているための立体障害であると考えた小林は3位に置換基を有しない基質の合成を行った。

Scheme 2



市販の4-ニトロ-*m*-クレゾール (**11**)の水酸基をアリル化し、Leimgruber-Batcho インドール合成法により5-アリロキシインドール (**12**)へと変換した(Scheme 3)。次に、Claisen 転位を行い、望みの4-アリル-5-ヒドロキシインドール (**13**)を位置選択的に得た。続いて水酸基をピペロニル化し、インドールの窒素原子を Ts 基で保護した後、末端オレフィンを先程と同様の手法で乳酸アミドエステルへと変換し、得られたエステルの α 位をジアゾ化してジアゾエステル**14**とした。続いて Davies らの不斉ロジウム触媒を用いたところ速やかに C-H 挿入反応が進行し、望みとするジヒドロベンゾフラン**15**を得ることに成功した。現在までにこのインドールの3位にブロモ基を導入することに成功し目的化合物まで数段階を残すところとなった。

Scheme 3



以上のように、小林は顕著な生物活性を有する (+)-Decursivine (**1**)の全合成を目的として研究を行い、光学活性体の全合成および類縁体合成への道を開いた。従って、薬学研究に寄与するところ大であり、博士(薬学)の学位を授与するに値するものと認めた。