

論文審査の結果の要旨

インドール誘導体における分子間 interrupted Pummerer 反応の開発とピロロインドリンアルカロイド合成への応用

Development of Intermolecular Interrupted Pummerer Reaction with Indole Derivatives and Application to Synthesis of Pyrroloindoline Alkaloids

論文提出者 田湯 正法 (Masanori, Tayu)

スルホキシドと酸無水物から生成するスルホニウム中間体は合成化学上、重要な反応中間体である。スルホニウム中間体を經由する反応の形式の 1 つに、硫黄原子への求核剤の攻撃を經由する反応があり、それは interrupted Pummerer 反応と称される。著者は、分子間 interrupted Pummerer 反応によるインドール化合物の新規官能基化反応とピロロインドリン骨格構築反応の開発、ならびに生物活性天然物の合成と不斉反応への展開に関する研究に取り組み、以下のような成果を挙げた。

第 1 章 インドール 2 α 位官能基化反応の開発

著者はテトラヒドロカルバゾールをモデル基質としたメタノールの付加反応において最適条件を検討した結果、ジメチルスルホキシドと無水トリフルオロ酢酸を用いると、高収率で α 位にメトキシ基が導入できることを明らかにした。様々な 2,3-ジ置換インドール誘導体の本条件に適用でき、

対応するメタノール付加体を高い収率で得られた。さらに、メタノール以外の求核剤も適用可能であり、アミンやアジドなどの窒素求核剤や、Grignard 試薬を用いて炭素求核剤を導入することにも成功した。

第 2 章 3a 位置換ピロロインドリン骨格構築反応の開発及びビスピロロインドリン骨格の構築

次に著者は第 1 章で開発した手法を応用し、トリプタミン誘導体を基質とした 3a 位への官能基の導入を伴う環化反応の開発研究を行った。本系においては無水トリフルオロ酢酸を用いた場合、副生成物が得られ目的物の収率は中程度に留まっていた。著者は綿密に反応機構の考察を行い、それに基づき副生成物の生成を抑えるべく検討し、無水トリフルオロメタンスルホン酸を用いると目的とする 3a 位置換ピロロインドリン誘導体がほぼ定量的に得られることを見出した。また、本反応を鍵工程として活用した、(±)-psychotriasine の全合成を達成した。さらに著者は、本系に用いる求核剤としてもう 1 分子のトリプタミン誘導体を用いたところ、ワンポットで置換と環化の連続反応が進行し、ビスピロロインドリン誘導体が生成することを明らかにした。また、本反応を利用することにより(±)-folicanthine、(±)-calycanthidine 及び(±)-chimonanthidine の短工程で全合成することに成功した。

第 3 章 キラルスルホキシドを用いたエナンチオ選択的反応への展開

光学活性なスルホキシドを用いた不斉反応はこれまで数多く知られているが、いずれも硫黄原子上にキラリティーを有するものであり、それらの試薬は反応の進行中にラセミ化を起こすことが問題であった。著者はその問題点を克服すべく、新しい概念に基づき骨格中に不斉中心を有する C_2 対

称スルホキシドを設計した。合成したキラルスルホキシド利用したエナンチオ選択的分子間interrupted Pummerer反応への展開研究を進め、3a位置換ピロロインドリンの新規不斉合成法を開発することに成功した。また本方法論を利用した(+)-psychotriasineの不斉全合成を達成した。本 C_2 対称スルホキシドの創出は、キラルスルホキシドの化学に対してこれまでに無い新しい知見を与えるものであると期待される。

以上のように著者は、分子間 interrupted Pummerer 反応の一般化に成功するとともに、合成化学的有用性を明らかにした。

上記のいずれの研究成果も既に国際的学術誌に掲載済みであり、その内容も高く評価されている。よって著者は、明治薬科大学博士（薬科学）の学位を授与される資格あるものと認められる。

平成 28 年 3 月 1 日

主査 明治薬科大学 教授

齋藤 望 印

副査 明治薬科大学 教授

高波 利 克 印

副査 明治薬科大学 教授

杉山 重 夫 印