

# 博士論文概要

## 論文題目

FICZ および XR774 の  
収束的全合成

Convergent Total Syntheses of  
FICZ and XR774

申請者

関根	大介
Daisuke	SEKINE

応用化学専攻 生理活性物質科学研究

2017 年 12 月

有機合成化学の進歩は目覚ましく、新たな反応論や合成概念の創出によりほとんどの低分子化合物はその合成が実現可能な時代となってきた。しかし、化合物の合成には依然として手間と時間がかかるのが常で、日々新たに見出される有用な生物活性物質や、前例のない骨格様式を持つ天然物の報告に速やかに対応するには至っていない。そのため有用な、あるいは新規骨格を有する天然物の迅速かつ効率的な合成を行うための方法論の展開は今なお求められている。

本論文は多環式骨格を有する生理活性物質 FICZ および XR774 の収束的全合成に関するものである。それぞれの合成において、いかに効率的に標的骨格を構築するかを念頭におき、同程度のサイズのセグメントを用いた収束的合成を目指し、それを実現した。

第一章ではインドロカルバゾールとその構築法について述べた。インドロカルバゾールはその縮環形式により数種の構造異性体が存在する。その高い対称構造や化学安定性から機能性材料としての利用が期待される化合物群であり、同時にトリプトファンの代謝物として天然からも得られ、顕著な生物活性を有するものも少なくない。そのため、インドロカルバゾール骨格を持つ化合物の合成法やその利用法は古くから研究されている。

第一節ではインドロカルバゾールならびに標的化合物である 6-ホルミルインドロ [3,2-*b*]カルバゾール (FICZ) について述べた。FICZ はトリプトファン水溶液中より単離された化合物であり、生物活性として、ピコモルレベルで芳香族炭化水素受容体に対する親和性を示すことが報告されている。FICZ は市販されているが高価であり、詳細な作用機序解明のための誘導体の作成も求められている。

第二節では FICZ の合成に関するこれまでの研究について述べており、既存のインドリルメタンを経由する合成法の特徴と標的化合物を効率的に合成する上での課題を挙げた。

第二章では芳香族炭化水素受容体 FICZ の効率的全合成について述べた。FICZ は極めて低濃度で活性を示すことから、標的化合物ならびに類縁化合物の作成が求められており、これまでに数例の合成が報告されている。これらの背景よりインドロ [3,2-*b*]カルバゾール骨格の簡便かつ効率的な構築法の確立を目的として合成研究を行った。

第一節では FICZ の合成計画について述べ、その合成上の課題に触れた。インドリル酢酸エチルと 2-クロロ-3-ホルミルインドールとの位置選択的な共役付加反応と、インドールの特性を活用したホルミル基に対する分子内での求核付加反応に続く脱水反応によってベンゼン環を形成する、インドロ [3,2-*b*]カルバゾール骨格の新規合成法を計画した。本手法によりインドロ [3,2-*b*]カルバゾール骨格が合成できれば、標的化合物の全炭素骨格が一挙に構築可能となり、工程数の短縮につながる。

第二節では、骨格構築の鍵となるインドリル酢酸エチルと 2-クロロ-3-ホルミル

インドールの反応性を検証した。インドリル酢酸エチルと各種求電子剤との反応ではインドリル酢酸エチルの $\alpha$ 位で選択的に反応することを明らかにした。続いて、2-クロロ-3-ホルミルインドールに対して酢酸エチルを作用させた場合には、1,2-付加体が選択的に得られることを見出した。

第三節では前節で得られた知見をもとに、インドリル酢酸エチルと2-クロロ-3-ホルミルインドールとの共役付加反応の検証について述べた。インドリル酢酸エノラートのカウンターカチオンとしてリチウムイオンを用いた場合には $\alpha$ -1,2-付加体が、カリウムイオンを用いた場合には $\alpha$ -1,4-付加体が選択的に得られることを見出している。さらなる検討により、 $\alpha$ -1,2-付加体が塩基性条件下でインドリル酢酸エチルと2-クロロ-3-ホルミルインドールに戻ることを明らかにし、本反応の選択性の発現が平衡反応に基づくものであると結論付けた。

第四節ではインドロ[3,2-*b*]カルバゾール環の構築について述べた。得られた $\alpha$ -1,4-付加体を塩基性条件に付すことで、保護基を損なうことなくインドロ[3,2-*b*]カルバゾール骨格の構築を達成した。また、酸性条件に付すことで、インドロ[3,2-*b*]カルバゾール骨格の構築と保護基の除去を同時に達成した。

第五節では FICZ の合成について述べた。前節で合成したエステルをアルコールまで還元した後に、酸化反応により FICZ へと変換した。得られた FICZ の各種スペクトルデータは単離されたものと一致し、標的化合物を既知化合物より4工程、総収率44%と効率的な合成経路を確立した。

第三章ではチロシンキナーゼ阻害物質 XR774 の全合成について述べた。XR774 は特異なベンゾ[*j*]フルオランテン骨格を持つ天然生理活性物質として単離され、生物活性として IL-2 産生阻害作用ならびに *abl*-チロシンキナーゼ阻害作用を持つことが報告されている。構造上の特徴として中央の5員環上に二重結合が、また連続する3つの不斉炭素原子が存在し、相対配置は決定されているが、その絶対立体配置は未解明である。

第一節では XR774 を全合成する意義について述べた。ベンゾ[*j*]フルオランテン骨格と多数の立体化学を有する天然物の合成例は未だ報告されておらず、その構築法の確立は有機合成化学上の課題である。また標的化合物は、5員環上の二重結合の異性化によって容易に芳香族化してしまうことが予見され、合成する上での課題となった。さらに標的化合物の絶対立体配置は未解明であるため、全合成によって天然物の絶対立体配置の決定も可能となる。そこで以下の二点、1) ベンゾ[*j*]フルオランテン骨格の構築法の確立、2) 天然物の絶対立体配置の決定を目的として合成研究を行った。

第二節では XR774 の第一次合成計画について述べた。5員環上の二重結合を合成終盤で構築することとし、二つのナフタレン誘導体としてニトリルおよびエポキシケトンを設定し、これらの位置選択的な反応により標的化合物のもつ全炭素原子を有するビナフチル中間体を經由する収束的な合成計画を立案した。

第三節ではビナフチル中間体の合成について述べた。ニトリルおよびエポキシケトンをそれぞれ合成し、ニトリルカルボアニオンのエポキシケトンに対する位置および立体選択的な求核付加反応により、ビナフチル中間体を効率的に得ている。このビナフチル中間体の構造は X 線結晶構造解析によって確認した。得られたビナフチル中間体を酸性条件に付すことで、中央部の 5 員環を形成しようとしたところ、6 員環形成が優先的に進行する知見を得ている。この分子変換の途上、リチウムナフタレニドによりベンジル位のエーテルおよびニトリル基の除去を行った際に、同時にエポキシドの開裂も一挙に進行したジオールが得られることを新たに見出した。

第四節では XR774 の第二次合成計画について述べた。前節で得られたジオールをもとに新たな環化前駆体の設計を行い、ニッケルを用いた閉環反応を適用することで、ベンゾ [j]フルオランテン骨格を構築することを計画した。

第五節ではベンゾ [j]フルオランテン骨格の構築について述べた。ニッケルを用いた閉環反応は円滑に進行し、5 環式骨格の構築に成功した。続いて二重結合の異性化が塩基性条件下進行することを見出し、望みの立体化学の構築を達成している。ベンゾ [j]フルオランテン骨格が得られたことは HMBC によって、立体化学については  $^1\text{H}$  NMR スペクトルの結合定数および nOe によって確認した。

第六節では XR774 の全合成について述べた。8 位の立体化学が天然とは異なる 7,8-ジオールの 8 位をメチル化して保護基が付いた 8-*epi*-XR774 とした後、酸加水分解によって保護基の除去を行っている。脱保護の際にベンジル位の水酸基がエピ化することを見出し、ラセミ体の XR774 の全合成を達成した。得られた XR774 のスペクトルデータは天然物のものと一致した。

第七節では XR774 の絶対立体配置の決定について述べた。前節で合成した保護基が付いた 8-*epi*-XR774 の水酸基に対して光学分割剤を導入し、両ジアステレオマーを分割した。分割剤を除去し、改良モッシャー法を適用することで、一方の保護基が付いた 8-*epi*-XR774 の絶対立体配置を (6*b*R,7*S*,8*S*) と決定した。この前駆体に対して酸加水分解による保護基の除去と水酸基のエピ化を進行させることで、光学活性な XR774 へと導いた。合成した XR774 の旋光度は天然物と同一の符号を示したため、天然物である (-)-XR774 の絶対立体配置を (6*b*R,7*S*,8*R*) と決定した。

第四章では本論文の総括を述べた。

以上のように、本論文では多環式化合物 FICZ および XR774 の全合成を行っている。FICZ の合成ではインドロ [3,2-*b*]カルバゾール環の新規構築法を確立し、FICZ の効率的な全合成を達成した。XR774 の全合成では、ニッケルを用いた閉環反応と続く二重結合の異性化によって天然物と同一のベンゾ [j]フルオランテン骨格と立体化学を構築した。続く変換によりラセミ体での XR774 の合成経路を確立し、さらに絶対立体配置の決定を行った。本手法によりベンゾ [j]フルオランテン骨格を有する化合物の供給が可能となり、その利用が期待される。

## 早稲田大学 博士（工学） 学位申請 研究業績書

氏名 関根 大介 印

(2018年 2月 現在)

種 類 別	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者（申請者含む）
論文 ○	<p>1. 速報 Daisuke Sekine, Shota Okeda, Seijiro Hosokawa, "Concise Synthesis of 6-Formylindolo[3,2-<i>b</i>]carbazole (FICZ)", <i>Chem. Lett.</i> <b>2014</b>, <i>43</i>, 1932-1934. doi:10.1246/cl.140843.</p> <p>○</p> <p>2. 速報 Kuniaki Tatsuta, <u>Daisuke Sekine</u>, Shinichi Hayama, Yasuhiro Kataoka, Shinya Hayashi, Seijiro Hosokawa, "Total Synthesis and Structural Determination of XR774, a Tyrosine Kinase Inhibitor", <i>J. Org. Chem.</i> <b>2018</b>, <i>accepted</i>. doi: 10.1021/acs.joc.7b02997.</p>
講演	<p>1. 桶田翔太、<u>関根大介</u>、細川誠二郎 “芳香族炭化水素リガンド FICZ の合成研究” 第3回 CSJ 日本化学フェスタ、東京工業大学大岡山キャンパス、2013年10月</p>