

博士論文審査報告書

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

2018 年 2 月

本博士論文は、芳香族炭化水素受容体阻害物質 **FICZ** とチロシンキナーゼ阻害物質 **XR774** の全合成研究について書かれたものである。いずれも芳香環を含む五環式化合物であり、効率的な合成経路の確立が本研究の課題である。本論文は、これらの化合物の骨格を収束的合成法の開発と **FICZ** および **XR774** の全合成研究についてまとめている。

第一章では、**FICZ** およびその類縁体であるインドロ[3,2-b]カルバゾール類の性質や既存の合成法についてまとめている。その上で、**FICZ** を効率的に合成する上での課題を挙げており、研究背景と問題点を明示している。

第二章では **FICZ** の全合成研究について述べている。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をつなぎ合わせて五環式骨格を構築する計画を立てた上でそれぞれの反応性を検証し、インドリル酢酸エチルのエノラートが各種求電子剤と α 位にて選択的に反応すること、および 2-クロロ-3-ホルミルインドールと酢酸エチルのエノラートの反応では 1,2-付加体が選択的に得られることを見出している。種々検討した結果、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アルドール反応が可逆的であることを見出し、望みの 1,4-付加体を良好な収率で得ることに成功している。これらは、含インドール多環式化合物の新しくかつ効率的な合成法を与える価値ある成果である。

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ている。二種類のナフタレン誘導体をつなぎ合わせることでベンゾ[j]フルオランテン骨格を構築することを計画し、これに基づく合成研究を展開している。二種類のナフタレン誘導体をそれぞれのベンジル位で接続した後、リチウムナフタレニドによるベンジル位の還元とそれに続く不飽和結合部の臭素化を上下の環に同時に行うことで、環化前駆体を効率的に合成している。 $\text{Ni}(\text{cod})_2$ による分子内 Ullmann 型カップリングによってベンゾ[j]フルオランテン骨格を構築し、二重結合の異性化と酸素官能基の変換を行って、ラセミ体の **XR774** の全合成を達成している。また、この合成中間体の光学分割を行い、天然型の (-)-**XR774** の合成と絶対立体配置の決定を行っている。複数の合成中間体の立体構造や光学分割後の化合物の絶対立体配置を $^1\text{H NMR}$ や X 線結晶構造解析によって決定しており、各工程の立体選択性の発現機構も明示している。本章の内容は、これまで合成例の少ないベンゾ[j]フルオランテン骨格の効率的合成法を与えた上、**XR774** の初の全合成を達成するとともにその絶対立体配置を決定しており、有機合成化学および天然物化学における意義深い成果と認められる。

第四章は総括として本論文の合成研究において得られた知見をまとめ、それぞれの合成研究の意義を示している。これらの知見は有用性が高く、有機合成化学研究の成果として高く評価できる。

第五章は実験項として各化合物の合成に使う反応の実験手順や本論文に登場する化合物のスペクトルデータを示している。

以上のように、本論文は、インドロ[3,2-b]カルバゾールおよびベンゾ[l]フルオランテンの効率的合成法を提示し、生物活性物質である FICZ および XR774 の全合成を達成したのものとして高く評価できる。よって本論文を博士（工学）の学位論文として価値あるものと認める。

2018年2月

審査員

(主査) 早稲田大学准教授	博士（農学）（名古屋大学）	細川 誠二郎
早稲田大学教授	博士（工学）（早稲田大学）	小柳津 研一
早稲田大学教授	薬学博士（東京大学）	中田 雅久

審査員署名

(主査) 早稲田大学准教授 細川 誠二郎 _____

早稲田大学教授 小柳津 研一 _____

早稲田大学教授 中田 雅久 _____