

生物活性複素環天然物及び関連複素芳香環化合物合成への 6 π 電子系・アザ 6 π 電子系電子環状反応の活用に関する研究

日比野 俐

YAKUGAKU ZASSHI, **136** (4), 607-648 (2016).

Synthetic Studies of Bioactive Heterocyclic Natural Products and Fused Heterocyclic Compounds Based on the Thermal Electrocyclic or Azaelectrocyclic Reaction of 6 π -Electron or Aza-6 π -electron Systems

Satoshi Hibino

ABSTRACT: Since 1979, synthetic studies of bioactive heterocyclic natural products and condensed heteroaromatic compounds based on the thermal electrocyclic reaction of 6 π -electron or aza-6 π -electron systems incorporating the double bond of the principal aromatic or heteroaromatic ring have been conducted by our research group. In this review, five types of electrocyclic and azaelectrocyclic reaction are described: 1) the synthesis of the carbazole alkaloids hyellazole and 6-chlorohyellazole through the electrocyclic reaction of 2,3-bisalkenylindoles; 2) synthetic studies of the pyridocarbazole alkaloids ellipticine and olivacine through the electrocyclic reactions of the indole-2,3- and pyridine-3,4-quinodimethane intermediates; 3) synthetic studies of polysubstituted carbazole alkaloids through the allene-mediated electrocyclic reactions involving the indole 2,3-bond; 4) synthetic studies of fused pyridine rings through the azaelectrocyclic reaction of the 1-aza-6 π -electron system using the oxime or oxime ether; and 5) synthetic studies of fused pyridine rings through the azaelectrocyclic reaction of the 2-aza-6 π -electron system using a carbodiimide or isocyanate.

抄録 本論文は、平成 27 年 3 月 31 日の定年退職に際し、薬学会機関誌薬学雑誌からの執筆依頼総説論文である。医薬品の成分は有機化合物であり、中でも複素環構造は医薬の源泉と言われてきた。その有用な医薬素材を探索するために、多くの研究者が複素環天然有機化合物の合成に挑戦されてきた。有機化合物を合成するには、有機化学反応を駆使する必要がある、膨大な化学反応が今なお研究されてきている。著者らは、1965 年 Woodward 及び Hoffman 両教授により体系化された三種の周辺環状反応 (Pericyclic reaction) のうちの電子環状反応 (Electrocyclic Reaction) に注目した。この反応は、共役ヘキサトリエン系の反応で熱あるいは光により立体選択的に進行し、シクロヘキサジエンを形成する。この系は、さほど安定ではなく、可逆反応であり制御が難しい。そこで、共役ヘキサトリエン系に芳香環あるいは複素芳香環 (インドール 2,3- 位結合など)

の二重結合を組み込むことで安定なトリエン系を合成でき、さらにこの系に酸化剤存在下反応を行うか、アレン中間体を組み込んで行えば、直ちに芳香化し安定な芳香環に移行させることができ、多様な縮合芳香環及び縮合複素芳香環の構築が可能と考えた。一方、6個の炭素原子の1つを窒素に置き換えれば、共役アザヘキサトリエン系となり、1-アザ系では末端オキシム型、2-アザ系ではイソシアナートを活用することにより、多種多様な縮合ピリジン環系天然物の合成に展開できるものと考え、推進した。共役ヘキサトリエン系では、① 2,3-Bisvinylindole 型、② *o*-Quinodimethane 中間体の活用、③ アレンを組み込んだ電子環状反応の3タイプに分け、共役アザヘキサトリエン系では、④ 1-アザヘキサトリエン(末端オキシム型)、⑤ 2-アザヘキサトリエン(イソシアナート)の2タイプの計5タイプの熱による電子環状反応を活用した生物活性複素環天然物及び関連複素芳香環化合物の合成研究に分けて記述した。この総説論文は、定年に際して開いていただいた最終講義「反応と合成から医薬素材を求めて」を中心とした内容である。

研究の着想は、前任地であるが、その後昭和57年4月、本学薬学部開設当初から33年間の長期にわたって継続できたのは、同僚、院生、卒論生諸君のたゆまぬ努力によるものであり、謝意を表す。また、多くの本学のみならず他大学の諸先生のご協力による成果は、共著者としてあるいは謝辞として論文中に掲載した。また、教育研究の推進に惜しみないご指導、ご鞭撻をいただいた本学創設者・初代理事長・学長の宮地茂先生並びに初代薬学部長の井口定男先生に感謝申し上げます。本研究にご支援を賜った本学はもとより、JSPS 科学研究費補助、各種機関からの研究助成に御礼申し上げます。