氏　　名	山城　寿樹
授与した学位	博　士
専攻分野の名称	薬　学
学位授与番号	博甲第 6826 号
学位授与の日付	令和 5 年 3 月 24 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科社会環境生命科学専攻 （学位規則第４条第１項該当）
学位論文の題目	アジドインドリンの開発・合成とその応用
論文審査委員	教　授　　好光　健彦　（主査） 教　授　　久保田　高明　　准教授　　田中　智博

学位論文内容の要旨

インドールは数多くの医薬品に骨格として含まれる芳香族複素環であり、この誘導体を合成することは医薬品開発に寄与するものと言える。このインドールと、独特の反応性で有名なアジド基が結合した化合物をインドリルアジドと呼ぶ。インドリルアジドは、特有の興味深い反応性を示すことが期待されるが、安定性に問題があるため、その研究はほとんど行われていない。一方で、アジドインドリンはアジドと還元型インドールであるインドリンが結合した比較的安定な化合物であり、合成単離例も報告されている。だが、その利用に関しては Huisgen 環化への適用が大半を占めており、いずれも潜在的有用性は活用しきれていないのが現状である。そこで著者は、インドリルアジドの安定等価体として機能する新規アジドインドリンの開発に着手した。その候補化合物として、AZIN（*cis*-3-azido-2-methoxyindoline）および AZIHY（*trans*-3-azido-2-hydroxyindoline）の設計と合成を行い、これを用いた反応開拓について検討した。得られた結果は、以下の通りである。

AZIN の合成に成功した。これの X 線単結晶構造解析により、アジド基 β 窒素原子とメトキシ基酸素原子がそれぞれのファンデルワールス半径の和を超えて接近しており、ここに分子内 O-N_β 結合が存在することを発見した。これにより、AZIN が *cis* 選択的かつ安定に単離可能な要因を見出した。

インジウム(III)クロライド四水和物存在下での AZIN と炭素ないし硫黄求核剤の反応により、AZIN がインドリルアジド等価体かつ極性転換型インドール試薬として機能し、3 位置換インドール誘導体を与えることがわかった。さらに、反応の観察と副生成物の精査により、本反応がアジド基からナイトレンを発生し得る機構で進行する可能性が高いことを示した。一方、AZIN と酸素求核剤の三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体を用いた反応では、これまで合成が困難とされてきた 2-アルコキシ/アシルオキシインドリン-3-オン誘導体が得られることを発見した。本反応では、求核剤として生理活性物質や天然物、医薬品を用い、これらの late-stage での官能基修飾とインドール化に成功した。

AZIHY の合成に成功した。これが求核剤とルイス酸存在下での反応において、インドリルアジド等価体として機能し、AZIN 同様に 3 位または 2 位置換体が得られることを見出した。さらに、AZIHY とグリニャール試薬の反応において、反応条件の変化による、3-アミノインドール誘導体とアミド誘導体の選択的合成に成功した。本反応では、AZIHY からアジド基由来の窒素原子を利用した誘導体が合成できることを示した。

以上、インドリルアジドの反応性とアジドインドリンの有用性を示すことができた。これらの知見により、今後、インドリルアジドならびにアジドインドリンを利用した反応開拓やインドール誘導体合成のさらなる

発展が期待される。

論文審査結果の要旨

本論文は、新規アジドインドリン類の創製とその合成化学的活用に関する新知見を論じたものであり、その内容には十分な進歩性と発展性が認められる。特に、インドール骨格の極性転換という新たな概念をもたらすインドリルアジド安定等価体の開発と、その機能を高度に活用したさまざまな化学反応の開発は、学術的にも意義深い。以上の研究成果は、今後の有機合成化学研究に新たな視点を与え、関連する学術領域のさらなる進展をもたらすことが期待される。

以上、博士論文として十分な質と量を備え、評価基準を満たしていることから、当該論文を本研究科の博士学位論文としてふさわしいものと認める。