

**【目的】** トリプトファンを由来とするピロロインドールアルカロイドは、アミノ酸に由来する多様な類縁体が存在し、また強力かつ広範な生物活性を有しているため、有機化学者のみならず薬理学者などからも注目を集めている化合物群である。本化合物群の中でも、ピロロインドール骨格が二量化した構造をもつ化合物は、天然物では珍しいヒストンメチル基転位酵素を有するなど、エピゲノム創薬の観点からも注目を浴びている。このような背景のもと、本研究では、独自に開発した高活性酸素酸化触媒の精密制御を基盤とし、二量体型ピロロインドールの高収束的合成の実現を目指す。さらに、本化合物群の化合物ライブラリーを用いたエピゲノム制御による新規抗がん剤の開発を行う。

**【方法】** 二量体型化合物の創薬を指向した高効率かつ誘導体合成に適した合成法を確立するためには、いかに単量体を合成終盤でカップリングするか、合成の収束性が重要である。しかし、合成終盤での単量体のカップリングは、基質により複雑になるため、化学選択性や立体障害などの課題を有する。このような背景のもと、本研究では、生体酸化触媒シトクロム P450 の持つ高い選択性に着目し、生体触媒を模倣した触媒開発を通じ、合成終盤でのカップリングを可能とする高い化学選択性を持つ新たな酸素酸化プロセスを確立する。生体触媒を模倣した酸化触媒の開発にあたり、ポルフィリン錯体ではなく、合成・誘導体化が簡便であり、高い安定性と多機能性を有するフタロシアニンを中心に検討し、高活性酸素酸化触媒の開発を行う。

**【結果】** 生体触媒を模倣した様々な鉄触媒を検討した結果、P450 と同様の三価の高スピン状態の鉄を有するオクタカルボキシ鉄フタロシアニン錯体のみが、酸素雰囲気下、水溶液中でトリプトファン誘導体の二量化体を与えることがわかった。本法論をアミノ酸由来の様々な活性官能基を有するジペプチドに適用した結果、他の官能基を損ねることなくインドールの酸素酸化が化学選択的に進行し、目的の二量化体を与えた。さらに、ジケトピペラジン骨格を有するインドールに最適条件を適用した結果、様々な天然アルカロイドの高収束的全合成に成功した。なお、本反応は、酸素をバルク酸化剤とするインドールの世界初の触媒的的二量化反応であり、従来法にない高い官能基共存性や広範な基質一般性、優れた環境調和性を有する点が特徴である。本方法論の確立は、医薬品探索における有用な合成ツールを提供するのみならず、二量体型ピロロインドールアルカロイドの化合物ライブラリーの拡充による創薬研究への貢献が見込まれる。

鉄フタロシアニン触媒を用いたトリプトファン誘導体の酸素酸化による  
二量体型ピロロインドールアルカロイドの収束的合成

