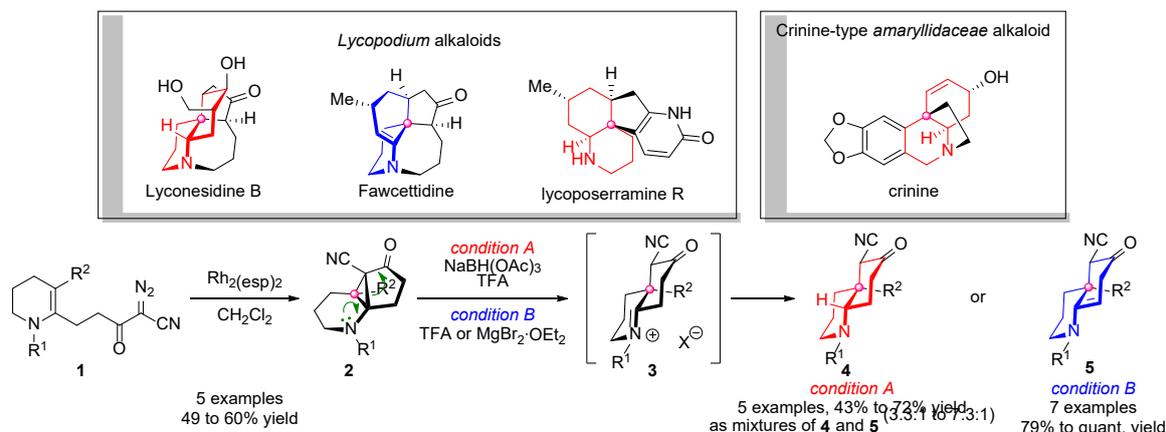


京都大学	博士（薬科学）	氏名	黒瀬 朋浩
論文題目	連続反応による骨格構築を鍵としたlyconesidine Bの全合成		

古くから生薬として利用されてきたヒカゲノカズラ科の植物は、 $C_{16}N_2$ または $C_{16}N$ を基本的な組成式とした特徴的な多環性骨格の天然物を産生する。これら天然物群はリコポジウムアルカロイドと呼ばれ、アセチルコリンエステラーゼ阻害活性や、抗腫瘍活性、抗HIV活性などの重要な生物活性を持つことが報告されている。著者は、その複雑な多環性骨格と多様な生物活性に興味を持ち、本天然物群に対する新たな合成経路の開拓を目指し、下記研究に取り組んだ。

第一章 四置換エンカーバメートのシクロプロパン化とその開環を利用したオクタ-およびデカヒドロキノリンの合成

核間位に第四級炭素を持つヒドロキノリン骨格は、リコポジウムアルカロイドやクリニン型ヒガンバナ科アルカロイドなどの天然物に広く見られる構造である。本骨格の新規合成手法を開発することは、これら天然物の全合成や類縁体合成に新たな選択肢を与える重要な研究である。著者は、シクロプロパン化による第四級炭素構築を利用した本骨格の新規合成法を計画した。シクロプロパン化の触媒とその後のシクロプロパン環の開環条件について種々検討した結果、テトラヒドロピリジン誘導体 **1** を $Rh_2(esp)_2$ で処理して多置換シクロプロパン **2** へと変換し、これをワンポットで $NaBH(OAc)_3$ とトリフルオロ酢酸 (TFA) で処理することで核間位第四級炭素を持つデカヒドロキノリン **4** が得られることを見出した。更に、シクロプロパン **2** を TFA や $MgBr_2$ のみで処理するとオクタヒドロキノリン **5** へと変換することも可能であった。



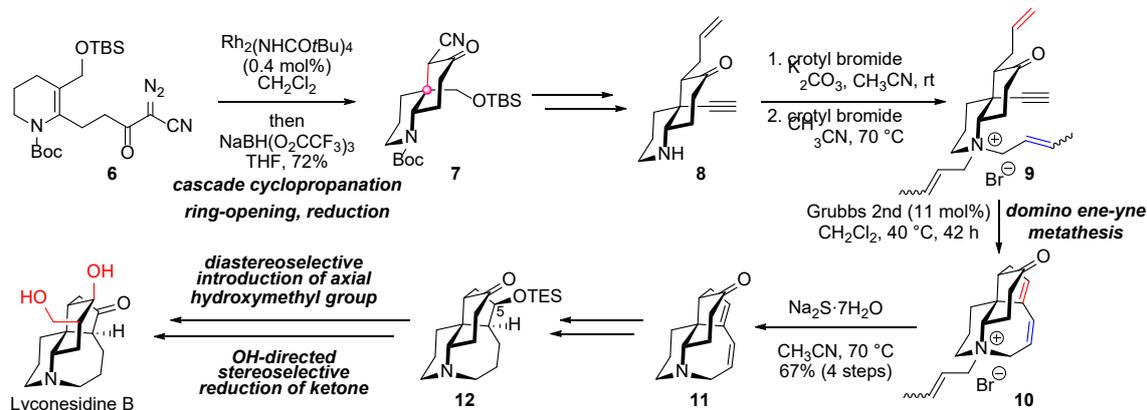
第二章 Lyconesidine B の全合成

(1) Lyconesidine B のラセミ全合成

Lyconesidine B は、2002年に北海道大学の小林、森田らによりヒカゲノカズラ科の植物 *Lycopodium chinense* より単離されたリコポジウムアルカロイドである。構造的特徴として、複雑に縮環した四環性骨格と分子中心の第四級炭素を含む連続した6つの不斉中心が挙げられる。また、生物活性としてマウスリンパ腫L1210細胞に対する細胞毒性 ($IC_{50} = 9.5 \mu g/mL$) とチューブリンの重合阻害作用 ($IC_{50} = 250 \mu M$) を有する。著者は、第一章で確立したワンポットカスケード反応によるデカヒドロキノリン合成法と、ドミノエンインメタセシス反応による骨格構築を鍵とした lyconesidine B の全合成に着手した。

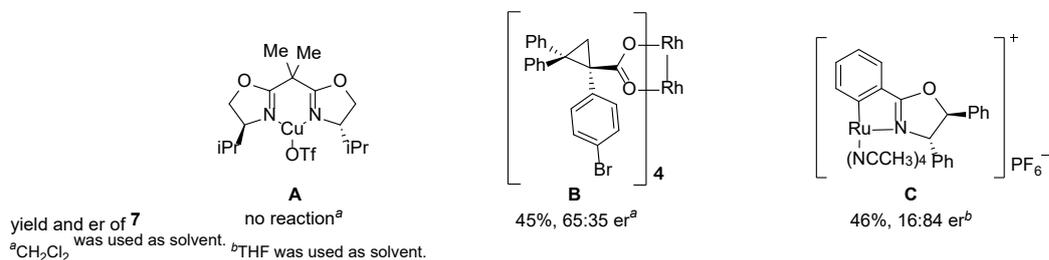
まず、テトラヒドロピリジン誘導体 **6** にワンポットカスケード反応を適用した。分子内シクロプロパン化の触媒と開環・還元反応の条件をさらに精査し、核間位第四級炭素を持つデカヒドロキノリン **7** を良好な収率で合成した。続いて、官能基変換後、得られたエンイン化合物 **8** のN-ジクロチル化で第四級アンモニウム塩 **9** へと変換した。これを第二世代 Grubbs触媒で処理すると望みのドミノエンインメタセシス反応が円滑に進行することを見出した。本反応では、クロチル基とアルキンを接近させることと、アミンの配位による

Grubbs触媒の失活を抑えることが必要であり、そのために第四級アンモニウム塩 **9** を経由することが重要であった。その後、 Na_2S でクロチル基を除去して四環性アミン **11** を得た。本法は、本四環性骨格を500 mgスケールで供給できる手堅い合成手法である。最後に、**11** をシリルエーテル **12** に変換したのち、5位酸素官能基を利用したジアステロ選択的なヒドロキシメチル基の導入とケトンの還元を含む数工程を経ることで、(±)-lyconesidine B の初の全合成を達成した。



(2) Lyconesidine B の不斉合成研究

上記 (±)-lyconesidine B の全合成において、テトラヒドロピリジン誘導体 **6** のシクロプロパン化を不斉触媒で行えば、本天然物の形式不斉合成が達成できる。そこで、**6** からデカヒドロキノリン **7** への変換反応について、種々のキラル遷移金属触媒を検討した。その結果、キラルCu錯体 **A** は反応性に乏しく原料が回収されたのみであり、キラルRh二核錯体 **B** は 65:35 er のエナンチオ選択性を発現するにとどまった。一方で、豊橋技術科学大学の岩佐らが開発したキラルRu錯体 **C** を用いると、46%収率、16:84 er で **7** が得られることを見出した。また、その誘導体のX線結晶構造解析から、主エナンチオマーは望みの絶対立体配置と逆であることを明らかにした。



(論文審査の結果の要旨)

ヒカゲノカズラ科の植物から単離されるリコポジウムアルカロイドは、アセチルコリンエステラーゼ阻害活性、抗腫瘍活性、抗HIV活性などの興味深い生物活性を持つことが報告されている。申請者は、その複雑な多環性骨格と多様な生物活性に興味を持ち、本天然物群に対する新たな合成経路の開拓を目指し研究に取り組んだ。その結果、これまで多くの合成で用いられてきた犬伏・Heathcockらの合成戦略とは別のCD環部から基本骨格を構築し、かつ酸化度の高いアミン型天然物にも適用できる新しい合成戦略を提示した。また、出発原料にキラルシントンをを用いない本戦略の有用性を示すために、触媒的不斉合成にも成功した。

第一章では、テトラヒドロピリジンの分子内シクロプロパン化による核間位第四級炭素の導入と生じたシクロプロパンの開裂による核間位に第四級炭素を有するオクタおよびデカヒドロキノリン骨格の新規合成法を開発した。さらに、分子内に水酸基を有する基質を用いて、三環性化合物の合成にも展開した。本法で合成したヒドロキノリン誘導体は、シクロヘキササンやシクロヘキセン環上にケトンやニトリルを有しているため、これら官能基を更なる誘導化や置換基導入の足掛かりとして利用できる点で、天然物合成の有用な合成中間体となりうることを示した。

第二章では、第一章のデカヒドロキノリン合成法とドミノエンインメタセシス反応による骨格構築を鍵として(±)-lyconesidine Bの初の全合成を達成した。酸素官能基化されたアミン型リコポジウムアルカロイドの全合成は、本報告が初であり、シクロプロパン化を利用したオクタヒドロキノリン合成法の有用性を示した。また、Ru触媒による不斉シクロプロパン化で合成中間体を88:12 erで得ることにも成功した。これにより、本法を用いて他のリコポジウムアルカロイド類の不斉全合成への展開も期待できる。また申請者は、第四級アンモニウム塩を経由するドミノエンインメタセシス反応を開発し、Grubbs触媒の失活を抑制し、かつ反応点を接近させることでAB環の一举構築にも成功した。本手法は、エンインメタセシスを用いたアミン合成における課題の1つの解決策となりうる。

よって、本論文は博士(薬科学)の学位論文として価値あるものと認める。また、令和3年2月18日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

要旨公表可能日： 年 月 日以降

〔注〕

1. (記述例1)を参考に、論文審査の結果の要旨の結句には学位論文の審査についての認定を明記するとともに、試問の結果の要旨を付け加えること。
2. 論文の公表方法について、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断され、かつその旨を「論文審査の結果の要旨」に記載する場合は、(記述例2)を参考に記述すること。
3. 論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表する。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、欄外の「要旨公表可能日」欄に、公表可能とする日付を記入すること。(ただし、学位規則第8条の規定により、猶予期間は学位授与日から3ヶ月以内となる。)