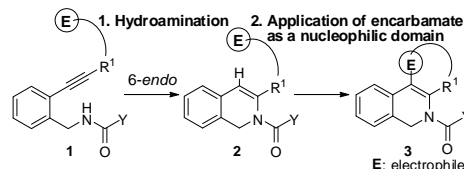


京都大学	博士 (薬学)	氏名	榎本 太郎
------	---------	----	-------

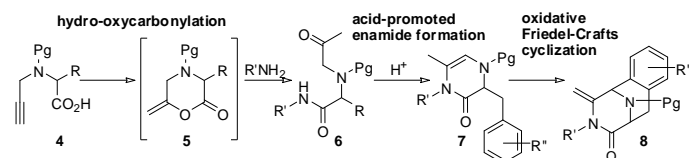
論文題目	カチオン性 Au(I) 触媒によるアルキンの活性化を基盤とする含窒素複素環構築法の開発とヒドロイソキノリンアルカロイドの合成研究
------	--

(論文内容の要旨)

置換ヒドロイソキノリンは多くの生物活性物質中に含まれる構造であり、また、天然アルカロイドの合成中間体としてもしばしば利用される重要な骨格である。このため高度に置換されたヒドロイソキノリン構築法の開発は、医薬品合成、天然物合成における重要な課題の1つであり、今なお有用な合成法の開発が求められている。本研究ではルイス酸触媒を用いたアルキンへの分子内ヒドロアミノ化反応を利用することで、求核種としてさらなる分子変換への利用が容易で、かつ扱いやすいエナミド構造を有する1,2-ジヒドロイソキノリンの構築に取り組んだ。すなわち基質 **1** に対して適切なルイス酸触媒を作用させ、6-endo 選択的にヒドロアミノ化反応を進行させることで、分子内にエナミド構造を有する 1,2-ジヒドロイソキノリン **2** が得られると考えた。さらに同基質 **1** の適切な位置に求電子種を導入することで、一挙に多環性アミド **3**、すなわち、より高度に置換されたイソキノリン構造を構築可能であると考えた。またルイス酸触媒によるアルキンへのヒドロオキシカルボニル化反応とこれにより得られるビニリデンラクトン **5** に対してアミンを作用させれば、触媒的なアミド結合形成が可能である。さらに得られたアミド結合と分子内のメチルケトンユニットを酸により対応するエナミド **7** へ変換後、同エナミドを求核種として利用した酸化的 Friedel-Crafts 環化を行うことでテトラヒドロイソキノリン構造を有する diazabicyclo [3.3.1]nonane 骨格 **8** を構築できると



考えた。本手法は、強力な抗腫瘍活性を持つことで知られる Ecteinacidin 類の骨格合成に応用可能であると考え、本手法の Ecteinacidin 743 合成への応用研究を展開した。



考えた。本手法は、強力な抗腫瘍活性を持つことで知られる Ecteinacidin 類の骨格合成に応用可能であると考え、本手法の Ecteinacidin 743 合成への応用研究を展開した。

1. ルイス酸触媒によるアルキンの活性化を利用した 1,2-ジヒドロイソキノリン構築法の開発と nitidine 全合成への応用

本反応は、基質 **9** に対して 1,2-ジクロロエタン中 1 mol% の AuCl(PPh₃) と AgNTf₂ より発生させたカチオン性 Au(I) 触媒と、添加剤として 5 当量の MeOH あるいは EtOH を作用させることで良好に進行し、目的の 1,2-ジヒドロイソキノリン体 **10** が高収率で得られることが分かった (Scheme 1)。本条件はアルキン上の置換基 (R²) として "Pr を有する基質では良好な結果が得られなかったが、よりかさ高いリガンドを有する AuCl[(*o*-biPh)(^tBu)₂P]/AgNTf₂ を用いて反応を行ったところ大幅な収率の改善に至った。次に分子内の適切な位置に適切な求電子種を有する基質 **11** に対して Au(I) 触媒を作用させ多環性イソキノリン誘導体の一挙構築を試みた。その結果、求電子種としてアセタールや α,β -不飽和ケトンを用いた場合に望みの連続反応が良好に進行し多環性イソキノリン **12a,b** がそれぞれ得られた (Table 1)。そこで本手法を抗腫瘍活性天然物 nitidine の全合成へと展開した。天然物骨格に必要な置換基を有する基質 **13** を合成し、これに本連続反応を適用したところ良好な収率で望みの連続反応が進行し、ジヒドロベンゾ[c]フェナンスリジン骨格を有する **14** の一挙構築に成功した。次いで **14** を還元することで nitidine 全合成における中間体として既知の dihydronitidine **15** を得、nitidine の形式全合成を達成した

Scheme 1. Gold(I)-catalyzed hydroamination

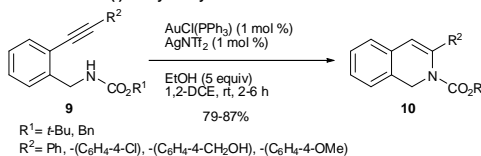
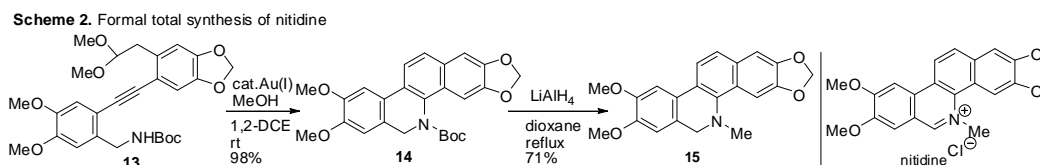


Table 1. Au(I)-catalyzed tandem cyclization

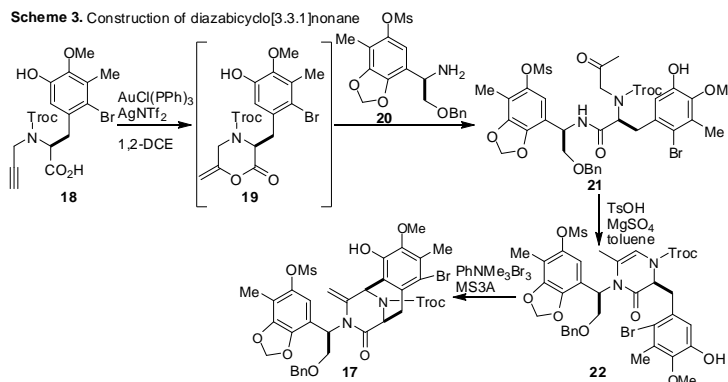
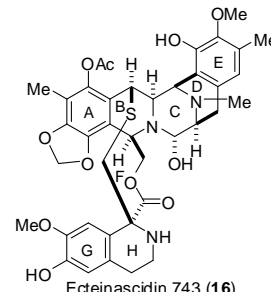
Substrate	R ¹	Time (h)	Results
11a	OMe	0.5	12a 54%
11b	Me	6	12b 80%

(Scheme 2)。



2. Ecteinacidin 743 の効率的合成法の開発

Ecteinacidin 743 (**16**)は、イリノリ大学 Rinehart 教授らによりカリブ海原産のホヤ *Ecteinascidia turbinata* より単離された顕著な抗腫瘍活性を有するアルカロイドである。また生理活性ばかりでなく、**16** のもつ複雑で特異な構造は合成化学的にも興味深く、これまでも多くの研究機関によりその合成研究が報告されている。著者は **16** の合成において必須の 5 環性骨格 (A-E) を、当研究室における saframycin B 合成研究の知見を基に diazabicyclo[3.3.1]nonane **17** を鍵中間体として構築する合成戦略を計画した。すなわち、アミノ酸誘導体 **18** に対してカチオン性 Au(I)触媒を作用させることでビニリデンラクトン **19** とし、これにフェニルグリシノール誘導体 **20** を添加することで one-pot でアミド体 **21** を得た。次にこのアミド体 **21** を MgSO₄、無水 TsOH 存在化、トルエン中 90 °C に加熱することでエナミド体 **22** へと変換した。続いてエナミド体 **22** に対し、MS3A 存在化、当研究室で報告している酸化的 Friedel-Crafts 環化を行い鍵中間体 diazabicyclo[3.3.1]nonane **17** の構築を完了した。(Scheme 3)。



(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

ヒドロイソキノリン類は生物活性を有する天然アルカロイドの基本構造として、またそれらの合成中間体としてしばしば利用される重要な化合物群である。このため高度に置換されたヒドロイソキノリン構築法の開発は、医薬品合成、天然物合成における重要な研究課題の1つである。申請者は、ルイス酸触媒を用いたアルキンへの分子内ヒドロアミノ化反応を利用した1,2-ジヒドロイソキノリン骨格の構築と得られたエナミド構造を利用した連続反応の開発に取り組み、カチオン性金(I)触媒によるアルキンの活性化を利用した1,2-ジヒドロイソキノリン構築法の開発と nitidine 全合成への応用、そして Ecteinacidin 743 の効率的合成法の開発に関して、以下の研究成果を見出した。

2-アルケニルベンジルアミン誘導体の 6-endo環化反応は、カチオン性金(I)触媒 [AuClPPh₃/AgNTf₂ あるいは嵩高いリガンドを有する AuCl[(*o*-biPh)(^tBu)₂P]/AgNTf₂]を用いることで収率良く1,2-ジヒドロイソキノリンが得られ、さらに分子内にもう1つの求電子種としてアセタールや α,β -不飽和ケトンが共存する場合は連続反応が進行し多環性イソキノリンへの変換が可能であることを明らかにした。本手法を応用して抗腫瘍活性天然物 nitidine の形式全合成を達成した。また、強力な生物活性と複雑な化学構造を持つ抗腫瘍性海洋天然物 Ecteinacidin の全合成研究へ展開し、カチオン性金(I)触媒によるヒドロラクトン化とアミノセグメントのカップリング反応をワンポットで行い触媒的アミド形成反応を確立し、さらにエナミド構造の反応特性を巧みに利用した酸化的 Friedel-Crafts 環化や還元的水酸化反応を駆使して、全合成の重要中間体となりうる5環性化合物の合成に成功した。

よって本論文は博士(薬学)の学位論文として価値あるものと認める。

さらに、平成22年2月23日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

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、公表とする。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、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 平成 年 月 日以降