（ 続紙 1 ）

京都大学	博士（薬科学）	氏名	千葉　浩亮
論文題目	Total Synthesis of Tetrahydroisoquinoline Alkaloids（テトラヒドロイソキノリンアルカロイド類の全合成）		

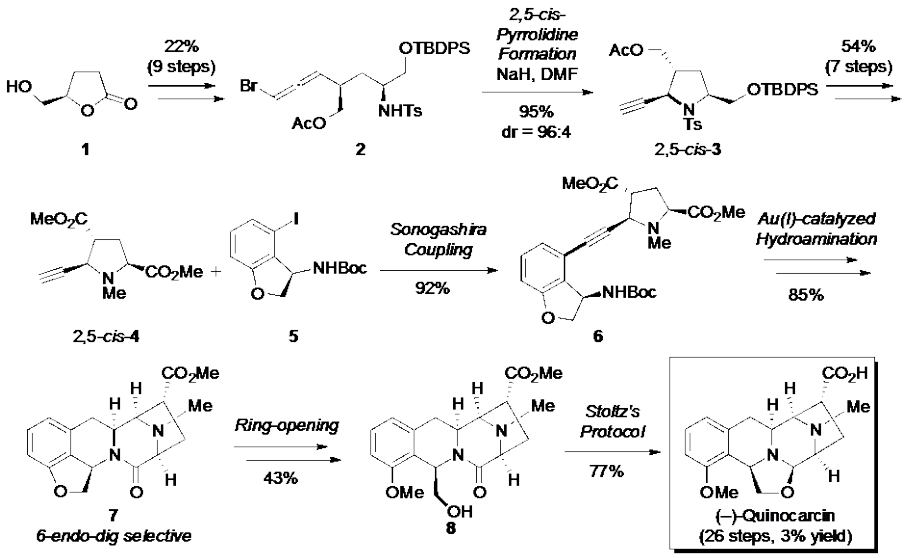
（論文内容の要旨）

イソキノリンは天然物や生理活性化合物などに多く見られる重要な基本構造である。最近、イソキノリン誘導体を直接的に構築する効率的な方法論として、遷移金属触媒による分子内ヒドロアミノ化反応が注目を集めている。著者は本手法を鍵反応とするテトラヒドロイソキノリンアルカロイド類の新規合成法の開発を行った。

第 1 章：金触媒による位置選択的ヒドロアミノ化反応を利用したキノカルシンの全合成（Scheme 1）

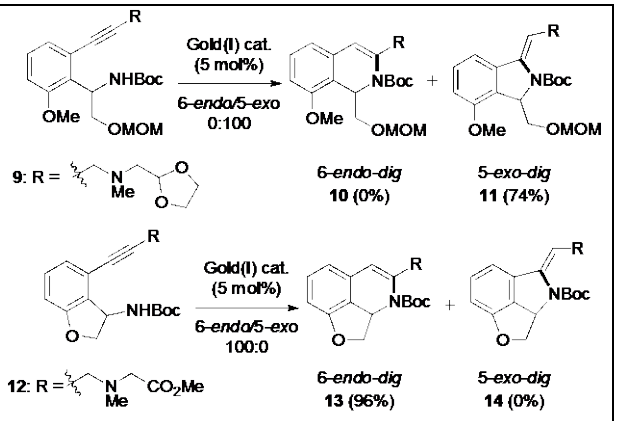
キノカルシンは 1983 年に高橋、富田らにより単離されたテトラヒドロイソキノリンアルカロイドであり、リンパ性白血病細胞に対して強力な増殖阻害活性を有することが知られている。縮環型オキサゾリジン骨格を有する特徴的な構造から、キノカルシンは合成化学的にも高い関心を集めてきた。一方、キノカルシンの中心骨格であるピペリジノヒドロイソキノリン骨格は、テトラゾミンやレモノマイシン、ジョルマイシンなどに共通して見られる骨格であるため、本中心骨格を効率的に構築する新規方法論の開発は今もなお強く求められている。

著者は、遷移金属触媒によるアルキンの分子内ヒドロアミノ化反応を基盤としたキノカルシンの全合成計画を立案し、合成に着手した。市販のγ-ブチロラクトン **1** から 9 工程で合成したブロモアレン **2** のジアステレオマー混合物に対して、DMF 中、水素化ナトリウムを作用させたところ、高いシス選択性で望みの 2,5-*cis*-ピロリジン **3** が得られた。さらに 7 工程の官能基変換によりジエステル **4** へ誘導したのち、ジヒドロベンゾフラン **5** との薗頭カップリングによりアルキン **6** を合成した。本合成戦略においては、アルキン **6** の分子内ヒドロアミノ化反応における位置選択性の制御が鍵となる。反応の位置選択性を精査するため、反応条件や基質構造の最適化を目指したモデル実験を行った。その結果、ジヒドロベンゾフラン構造を有する基質 **12** を用いた場合にのみ、望みの 6-*endo-dig* 環化体 **13** が完全な位置選択性で得られることを見出した（Scheme 2）。一



Scheme 1. Total Synthesis of (–)-Quinocarcin by Gold(I)-catalyzed Regioselective Hydroamination

方で、アルキン **6** を用いた場合には、モデル実験で確立した反応条件を用いても目的のジヒドロイソキノリンを効率的に得ることが出来なかった。詳細な検討の結果、**6** の Boc 基を除去した後にヒドロアミノ化反応を行うことで、効率的に 6-*endo-dig* 型の環化反応が進行することを見出した。

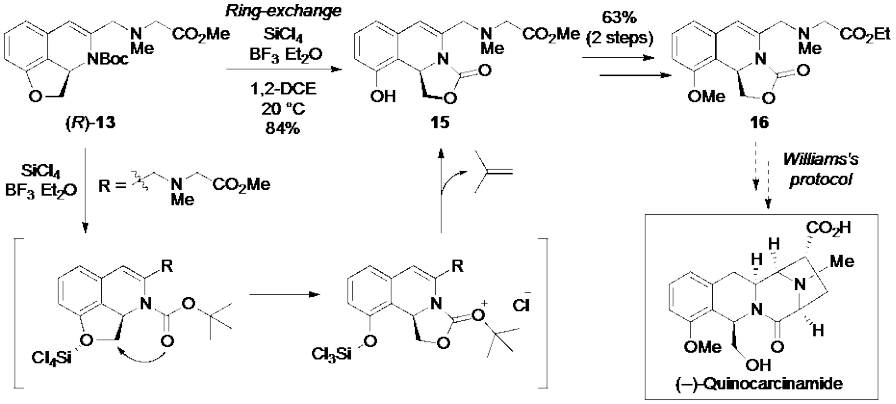


Scheme 2. Gold(I)-catalyzed Regioselective Hydroamination

生成したエナミンの立体選択的還元、分子内アミド形成を行うことで、キノカルシン型縮環骨格を有するラクタム **7** を得た。最後に、ルイス酸を用いたジヒドロベンゾフランの開環反応を行うことでアルコール **8** に変換したのち、Stoltz らの手法に従って加水分解と還元的アミナール形成を行い、キノカルシンの全合成を達成した。本合成法は収束的な合成戦略を特徴としているため、関連アルカロイドの多様性志向型合成にも有用である。

第２章：ルイス酸を用いたジヒドロベンゾフランの環交換反応の開発とキノカルシナミドの形式不斉全合成への展開（Scheme 3）

著者は第１章で示したキノカルシンの全合成研究の過程で、ルイス酸によるジヒドロベンゾフランの環交換反応を開発した。光学活性ジヒドロイソキノリン **13** に対し、ルイス酸としてトリフルオロホウ素とテトラクロロシランを作用させたところ、速やかにジヒドロベンゾフランの開環が進行し、オキサゾリジノン **15** が生成した。オキサゾリジノン **15** は、Boc 基のカルボニル酸素の分子内求核攻撃により生じたオキソニウムカチオン中間体から、イソブテンが脱離することにより生成したと考えられる。本反応は、通常安定なジヒドロベンゾフランが温和な条件下開裂し、環交換生成物を与える点で興味深い。著者は、本反応が進行する要因を明らかにするため、種々の構造を有するジヒドロベンゾフランを用いた検討を行った。その結果、本環交換反応には縮環型三環性骨格の存在が必須であることを見出した。また本反応により合成したオキサゾリジノン **15** を用いて、キノカルシナミドの形式不斉全合成を達成した。



Scheme 3. Lewis-acid-mediated Ring-exchange Reaction of Dihydrobenzofurans and Its Application to the Formal Total Synthesis of (–)-Quinocarcinamide

（続紙　２　）

（論文審査の結果の要旨）

著者は金触媒を用いたアルキンの位置選択的ヒドロアミノ化反応を基盤として、テトラヒドロイソキノリンアルカロイドであるキノカルシンの不斉全合成を達成した。さらに合成研究の過程でルイス酸によるジヒドロベンゾフランの環交換反応を開発し、キノカルシナミドの形式不斉全合成へと展開した。

最初に著者は、ブロモアレンのシス選択的分子内アミノ化反応により、合成ユニットの１つであるピロリジン誘導体の合成を行った。本反応により、ブロモアレンのジアステレオマー混合物から高い立体選択性で、望みの 2,5-*cis*-ピロリジンを得ることに成功した。

続いて著者は、金触媒を用いたアルキンの分子内ヒドロアミノ化反応の検討を行った。本反応における位置選択性の制御は本合成戦略の鍵となるが、著者は反応条件や基質構造の最適化を行うことにより、反応の位置選択性を完全に制御し、望みの 6-*endo-dig* 環化体のみを得ることに成功した。

引き続き著者は、本反応を鍵工程としたキノカルシンの全合成を行った。ベンジルアミンの Boc 保護基を除去することでアミンとしたのち、モデル実験で確立した反応条件に付すことで、効率的に目的の 6-*endo-dig* ヒドロアミノ化反応が進行することを明らかにした。本反応の位置選択性制御に重要であったジヒドロベンゾフラン環は、ルイス酸条件下におけるアミドカルボニル酸素の分子内求核攻撃と塩化セシウムを用いた後処理を巧みに組み合わせることにより、キノカルシン型のフェノール誘導体に変換することに成功した。得られたフェノールから数工程の変換を行うことで、キノカルシンの不斉全合成を達成した。

さらに著者は、ジヒドロベンゾフラン環の開裂反応に興味を持ち、種々の構造的特徴を有する誘導体を用いてルイス酸による環交換反応の精査を行った。その結果、三環性縮環構造とイソキノリン３位置換基の存在が本反応に必要な構造的要因であることを見出した。最後に、本反応で合成したフェノールを用いて、キノカルシナミドの形式不斉全合成へと展開した。

以上、著者は金触媒によるアルキンの位置選択的ヒドロアミノ化反応を基盤としたテトラヒドロイソキノリンアルカロイドの新規合成経路を確立した。著者の合成戦略は、薗頭反応により２つの合成ユニットを合成終盤でカップリングさせる収束的プロセスであるため、関連アルカロイドの多様性指向型合成にも応用できるものと期待される。

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。

さらに、平成２５年２月２２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　２５　年　７　月　１　日以降