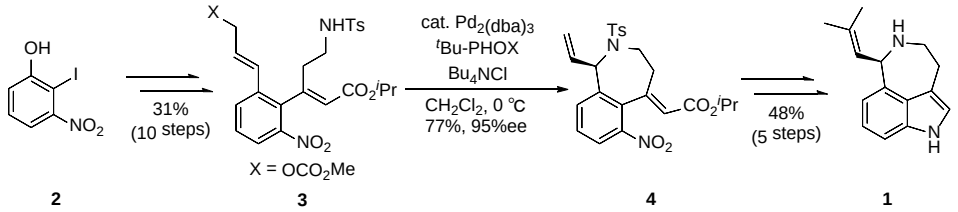
（続紙　１　）

京都大学	博士（薬科学）	氏名	末次　聖
論文題目	Pd 触媒による分子内アリル位アミノ化および分子内Ｃ－Ｈ官能基化反応の開発		

遷移金属触媒は、通常の反応では困難な結合形成に有効であることや、ドミノ反応や不斉反応への展開が容易であることから現在最も盛んに研究されている領域の一つである。その中でもPd触媒は他の遷移金属触媒よりも安価でかつ触媒の種類も豊富であり、産業上最も汎用されている金属触媒である。著者はインドールアルカロイドaurantioclavine やテルペノイドbenzohopane などの天然物合成を視野に入れて、その不斉炭素や多環性骨格の効率的な構築法としてPd触媒による不斉アリル位アミノ化反応およびC–H官能基化を検討し、以下の成果を得た。

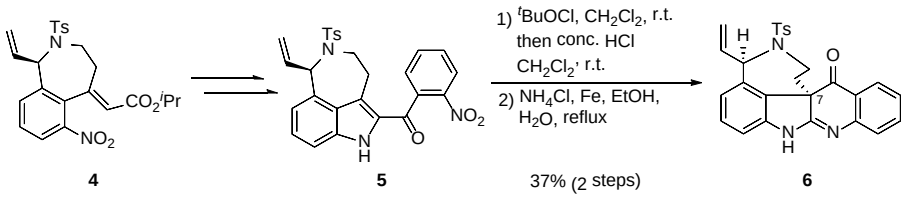
第二章 分子内不斉アリル位アミノ化反応の開発と(–)-aurantioclavine全合成への展開

(–)-Aurantioclavine (**1**) は1981年にKozlovskii らによってアオカビの一種である *Penicillium aurantiovirens* から単離・構造決定された三環性天然物アルカロイドである。また**1**は、communesin 類の生合成における中間体として知られている。これまで報告されている(–)-aurantioclavine の不斉全合成では、高価なキラル原料や不斉補助剤を使用する、もしくは速度論的分割法により低収率で光学活性なアゼパン体を構築しなければならないという課題があった。そこでアキラルな化合物**3**の不斉アリル位アミノ化反応により、エナンチオ選択的にアゼパン環を構築することを計画した。その結果、市販原料**2**より10工程で合成した前駆体**3**のエナンチオ選択的アリル位アミノ化には、$Pd_2(dba)_3$錯体と不斉配位子^{t}Bu-PHOX の組み合わせが有効であることを見出し、アゼパン体**4**を77%収率、95%eeで得た。さらにクロスメタセシスによるイソプロペニル基の導入やインドール環の構築により、(–)-aurantioclavine (**1**) の不斉全合成を達成した。



Communesin 類は1993年に沼田らによって*Penicillium* sp. から単離された多環性アルカロイドである。現在、A–Hまでの計8種の類縁体が単離同定されており、その生物活性としてはリンパ性白血病細胞に対する細胞毒性、そして蚕の幼虫に対する殺虫活性が知られている。これまでの生合成研究から、トリプタミンと(–)-aurantioclavine (**1**) からcommunesin 類に含まれる七環性骨格が一挙に構築されることが報告されている。しかし、どのような反応経路を経て七環性骨格が構築されるかは不明であった。そこで著者は、酸化的転位反応を基軸とした新たな合成経路を検討し、確立した経路から生合成的考察をすることを目指した。

化合物**4**より合成した**5**の酸化的転位反応と、続くニトロ基の還元に伴う分子内環化反応によりジアステレオ選択的に五環性化合物**6**を得ることに成功した。しかし、**6**のC7位絶対配置がcommunesin 類のものとは逆であったことから、酸化的転位反応が生合成経路に関与している可能性は低いと推察された。



<u>第三章 Pd 触媒による C–H 官能基化を利用したテトラヒドロ-2*H*-フルオレンおよびベンゾシクロブテン合成法の開発とその応用</u>

テトラヒドロ-2*H*-フルオレンはテルペノイド骨格を有する天然有機化合物を合成するのに有効なビルディングブロックとして想定される。しかし、これまでに簡便かつ効率的な合成法は報告されていなかった。一方、C(sp^3)–H 官能基化は有機合成において最も原子効率が高く理想的な反応のひとつであるものの、反応性の低さにより基質適用範囲が狭いという課題があった。そこで、著者は Pd 触媒を用いた C(sp^3)–H 官能基化により、効率的なテトラヒドロ-2*H*-フルオレンの合成法を開発した。さらにテトラヒドロ-2*H*-フルオレンの二重結合を足掛かりに、六環性テルペノイドbenzohopaneの右側フラグメントの合成にも成功した。

ベンゾシクロブテンはベンゼン環とシクロブテンが縮環した特徴的な構造に加え、キノジメタン等価体であることから有用な合成中間体として注目されている。そこで著者はテトラヒドロ-2*H*-フルオレン合成の原料と関連する基質を用い、Pd触媒による C(sp^2)–H官能基化でベンゾシクロブテンの合成と選択性を検討した。その結果、リガンドと添加物をそれぞれSphosおよびPivOHに変更することにより、最高収率99%でベンゾシクロブタンを選択的に合成することに成功した。

（続紙　２　）

（論文審査の結果の要旨）

近年、創薬研究において、生物活性を有する天然有機化合物が医薬品のリード化合物として再び注目を集めている。しかしより複雑で新奇な立体構造を有する天然物が標的分子となるケースが多く、さらに天然物以外の誘導体合成にも適用可能であるなど、多様性と効率性を満たす高度な合成法の開発が必須となる。そこで申請者は、ワンポット連続反応や不斉触媒反応への展開が容易な遷移金属触媒反応に着目し、Pd 触媒を用いた不斉アリル位アミノ化反応および C－H 官能基化を検討することで、以下の成果を得た。

(1)　アキラルなトシルアミド体の不斉アリル位アミノ化反応では、$Pd_2(dba)_3$ 錯体と不斉配位子 ^{t}Bu-PHOX の組み合わせが有効であることを見出し、様々なアゼパン体を高収率、高エナンチオ選択的に不斉合成した。またアオカビから単離された三環性アルカロイド(－)-aurantioclavine の不斉全合成を達成した。従来の光学活性アゼパン体合成を飛躍的に効率化した。

(2)　リンパ性白血病細胞に対する細胞毒性が知られる Communesin 類の合成を目指して酸化的転位反応を検討したが、C7 位絶対配置が逆の生成物しか得られなかったことから、酸化的転位反応が生合成経路に関与している可能性は低いことを明らかにした。

(3)　Pd 触媒 C(sp^3)－H 官能基化を用いて、テトラヒドロ- 2*H*-フルオレンの初の触媒的合成法を開発し、六環性テルペノイド benzohopane のフラグメント合成に適用した。

(4)　Sphos および PivOH を用いた Pd 触媒 C(sp^2)－H 官能基化により、ベンゾシクロブタンの選択的合成に成功した。また選択性発現の要因についても知見を得た。

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、平成 28 年 12 月 22 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。