

学位論文題名

Synthesis of Benzolactones and Benzolactams
by Aromatic Metallation : A New Entry to the
Synthesis of Isoquinoline Alkaloids(芳香族メタル化によるベンゾラクトン及びベンゾラクタムの合成
: イソキノリンアルカロイドの新規合成)

学位論文内容の要旨

ベンゾラクトンならびにベンゾラクタムは有機化合物の重要な基本構造の一つである。これらを基本骨格とする複素環化合物が天然からも数多く得られている。また、種々の興味ある生理活性化合物の活性発現の原因となる構造特徴を有しており、有機合成化学の研究テーマとして、かねてより合成のターゲットとされてきた。有機化学工業においてもそれらの高選択的、高効率合成法の開発は、重要課題の一つとして期待されている。

本研究は、ヘテロ原子により促進される芳香族メタル化によるカルボニル化反応を鍵反応とするベンゾラクトンならびにベンゾラクタム類の新規高効率合成法の開発研究の成果をまとめたものである。すなわち、アルコキシ置換基を有する種々の芳香族化合物を基質とし、オルトリチウム化ならびにオルトパラジウム化を経るカルボニル基の導入方法を検討し、その結果を種々の重要な生理活性を有するイソキノリンアルカロイドの立体選択的ならびに位置選択的合成に応用した。

本論文は4章から構成されている。第1章では、本研究の目的及び意義を述べた。

第2章では、アルキルリチウム試薬によるオルトリチウム化ならびにハロゲン-リチウム交換により生じたりチウム塩のカルボキシル化を経るベンゾラクトンならびにベンゾラクタム類の合成法について述べた。申請者は、種々のアルコキシ置換基を有するベンジルアルコールの、*n*-ブチルリチウムによるオルトリチウム化と二酸化炭素ガスによるカルボキシル化を経るラクトン化反応について検討し、フタリドイソキノリンアルカロイドの合成に応用した。また臭素-リチウム交換についても詳細な検討を行い、この交換反応がテトラヒドロフラン中-78℃で僅か1分間の処理で完了すること、また処理時間の延長はアリールアニオンの分子内ヒドロキシル基水素の捕捉を誘起し副生成物の生成要因となることなどを明らかとした。さらに、1-(2'-プロモベンゾイル)イソキノリニウム塩の水素化ホウ素ナトリウムまたは水素化アルミニウムリチウムによる立体選択的な還元反応を見出し、得られたトレオ及びエリトロ-プロモアミノアルコールを、*n*-ブチルリチウム、二酸化炭素ガス、そして酸で処理することにより、フタリドイソキノリンアルカロイドを高収率で合成することに成功した。

さらに、イソキノリン骨格の2位にエトキシカルボニル基を導入した基質について同様の臭素-リチウム交換を行い、発生させたアリールアニオンの分子内カルボニル基への求核反応によるベルビノンの生成、次いで起こるアルキルリチウム類のベンズアミド共役系への

1,2-, 1,4-, 1,6-付加を見出すとともに、それらの求核性と反応点の相関性につき解析を行なった。

第3章では、パラジウム触媒と一酸化炭素によるカルボニル化を経由するベンゾラクトンならびにベンゾラクタム類の合成法について述べた。従来、パラジウム触媒による臭化アリールのカルボニル化は競争的に起こる副反応が原因で実用的なフタリド類の合成法とはされて来なかった。申請者は、第2章で用いたプロモアミノアルコールを、0.2当量の酢酸パラジウムトリフェニルホスフィン(1:2)を用い、0価パラジウムによる触媒反応により、炭酸カリウムの存在下トルエンを溶媒とし加熱還流処理すると、1気圧の一酸化炭素雰囲気下でラクトン化が進行すること、さらにクロロトリメチルシランの添加により反応の進行を促進させ、飛躍的にラクトンの収率を向上できることも見い出した。この手法の応用によりフタリドイソキノリンアルカロイドの新規高効率合成に成功した。

また、種々のアルコキシ置換基を有する1-(2'-プロモベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンをラクタム化し、次いで水素化アルミニウムリチウムにより還元することによって、各種プロトベルベリンアルカロイドを合成することができ、これらの方法が、従来法に比べ、遥かに容易で位置選択的であることを明らかにした。また、パラジウム触媒によるカルボニル化反応における添加塩基の効果について検討し、炭素-水素結合のパラジウム触媒による直接活性化法を開発し、ベンゾラクタム、ならびにベルビノン類の新規合成に応用した。さらに、量論量の酢酸パラジウムを用いる反応の選択性との比較検討も行なった。

第4章では、新たに見い出されたインドロ[2,1-a]イソキノリン骨格の合成法について述べた。従来の同骨格の合成にはベンザインを経由するものなどが報告されているが、今回、第2章で用いたエリトロ-プロモアミノアルコールを、炭酸カリウムとともに、N,N-ジメチルホルムアミド中加熱還流する簡便な方法により高効率合成に成功し、様々な基質について検討を加え、それに基づいて反応機構を考察した。

以上のように著者は、芳香族メタル化を経るカルボキシル化ならびにカルボニル化によるベンゾラクトンならびにベンゾラクタムの新しい合成法を開発し、イソキノリンアルカロイドの合成に応用し、その汎用性について有効性を明らかにした。

学位論文審査の要旨

主 査 ・ 教 授 徳 田 昌 生

副 査 教 授 横 田 和 明

副 査 教 授 米 田 徳 彦

副 査 教 授 宮 浦 憲 夫

副 査 助 教 授 折 登 一 彦

学 位 論 文 題 名

Synthesis of Benzolactones and Benzolactams by Aromatic Metallation : A New Entry to the Synthesis of Isoquinoline Alkaloids

(芳香族メタル化によるベンゾラクトン及びベンゾラクタムの合成
：イソキノリンアルカロイドの新規合成)

ベンゾラクトンならびにベンゾラクタムは有機化合物の重要な基本構造であるが、天然からもこれらを基本骨格とする複素環化合物が数多く得られている。またこれらは、種々の興味ある生理活性化合物の活性発現要因となる構造特徴であり、有機合成化学上のターゲットとされてきた。有機化学工業においてもその高選択的、高効率合成法の開発は、重要課題の一つである。

本論文は、ヘテロ原子により促進される芳香族メタル化によるカルボキシル化およびカルボニル化反応を鍵反応とするベンゾラクトンならびにベンゾラクタム類の新規高効率合成法の開発研究の成果をまとめたものである。すなわち、アルコキシ置換基を有する種々の芳香族化合物を基質とし、オルトリチウム化ならびにオルトパラジウム化を経るカルボニル基の導入方法を検討し、その結果を種々の重要な生理活性を有するイソキノリンアルカロイドの立体選択的ならびに位置選択的合成に応用した。

本論文は4章から構成されている。第1章では、本論文の目的、意義が記されている。

第2章においては、アルキルリチウム試薬によるオルトリチウム化あるいはハロゲン-リチウム交換により生じたりチウム塩のカルボキシル化を経るベンゾラクトンならびにベンゾラクタム類の合成法について記されている。著者は、種々のアルコキシ置換基を有するベンジルアルコールの、オルトリチウム化あるいは臭素-リチウム交換反応、さらに二酸化炭素ガスによるカルボキシル化を検討し、簡便なラクトン化反応を開発し、フタリドイソキノリンアルカロイドの合成に応用した。さらに、1-(2'-プロモベンゾイル)イソキノリニウム塩の水素化ホウ素ナトリウムまたは水素化アルミニウムリチウムによる立体選択的な還元反応を見出し、得られたトレオ及びエリトロ-プロモアミノアルコールを基質とするラクトン化により、フタリドイソキノリンアルカロイドの高効率合成に成功した。

さらに、イソキノリン骨格の2位にエトキシカルボニル基を導入した基質の臭素-リチウム交換により発生するアリールアニオンの分子内カルボニル基への求核反応を検討し、ベルピノン合成に応用した。また、生じたベルピノンベンゾラクタム共役系へのアルキルリチウム類の1,2-, 1,4-, 1,6-付加反応を新たに見出し、それらの求核性と反応点の相関性を明らかにした。

第3章においては、パラジウム触媒と一酸化炭素によるカルボニル化を経由するベンゾラクトンならびにベンゾラクタム類の合成法について記されている。パラジウム触媒を用いた臭化アリールのカルボニル化反応については、種々の副反応が報告されており、この方法によるフタリド合成の例は少ない。著者は、第2章で用いたプロモアミノアルコールを、0 価のパラジウム触媒により、炭酸カリウムの存在下トルエンを溶媒とし加熱還流処理すると、1 気圧の一酸化炭素雰囲気下でラクトン化が進行すること、さらにクロロトリメチルシランの添加により反応の進行を促進させ、飛躍的にラクトンの収率を向上できることを見出した。この手法の応用によりフタリドイソキノリンアルカロイドの新規高効率合成に成功した。

また、パラジウムを触媒とするカルボニル化反応における添加塩基の効果について検討し、ベンゾラクタム、ならびにベルピノン類の新規合成に応用した。すなわち、種々のアルコキシ置換基を有する1-(2'-プロモベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンをラクタム化し、次いで水素化アルミニウムリチウムにより還元することによって、各種プロトベルリンアルカロイドを合成し、これらの方法が、従来法に比べ、はるかに容易で位置選択的であることを明らかにした。

第4章においては、新たに見い出されたインドロ[2,1-*a*]イソキノリン骨格の合成法について記されている。従来の同骨格の合成にはベンザインを経由するものなどが報告されているが、第2章で用いたエリトロ-プロモアミノアルコールを、炭酸カリウムとともに*N,N*-ジメチルホルムアミド中加熱還流する簡便な方法により高効率合成に成功し、様々な基質について検討を加え、それに基づいて反応機構を明らかにした。

これを要するに著者は、芳香族メタル化を経るカルボキシル化ならびにカルボニル化によるベンゾラクトンならびにベンゾラクタムの新しい合成法を開発し、イソキノリンアルカロイドの合成に応用し、その有効性を明らかにするなど優れた新知見を得ており、有機合成化学の進歩に貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士(工学)の学位を授与される資格あるものと認める。