

**【目的】** キナの木に含有されるアルカロイド“キニーネ (1)” はマラリアの治療薬として古くから用いられてきた歴史的に重要な化合物である。一方、最近では不斉有機触媒として再び脚光を集めている。不斉有機触媒反応では高い不斉を誘起することも重要であるが、それぞれのエナンチオマーを作り分けられることが絶対的に求められている。現時点で、天然物であるキニーネ (1) のエナンチオマーの供給ルートはなく、疑似エナンチオマーとして天然から単離される 1 の立体異性体のキニジンが用いられている。しかしながら、両天然物を触媒として不斉反応を行う際、同じエナンチオ選択性でそれぞれの鏡像体を得ることは難しく、反応として不完全であることは否めない。今回、筆者らは工業化に向けた非天然型キニーネ (*ent*1) の実践的合成を目的に、鍵となる不斉有機触媒反応を固体担持有機触媒を利用したマイクロフローシステムへと展開し、続いて、非天然型キニーネ (*ent*1) 全合成研究を行った。

**【方法】** 鍵工程となる二級アミン型不斉有機触媒反応の実用的利用を目指し、触媒量の低減化に続くマイクロフローシステム構築を行った。すなわち、触媒量 0.1 モル% で反応する反応システムを構築したのち、触媒担持カラムに基質を流すだけで目的とする光学活性ピペリジン環化合物をグラムスケールで得られる手法へと発展させた。一方、非天然型キニーネ (*ent*1) の全合成研究を行った。

**【結果】** 市販品から 2 段階で調製可能なチオマロナメートを原料として、7 段階で鍵となる光学活性ピペリジン誘導体をグラムスケールで合成することができた。キヌクリジン環をこの時点で構築すると、C3 位ジアステロマーの熱力学的な安定性に差がない事を明らかとし、*ent*1 の全合成においてキノリン環導入のタイミングが重要である事を認識することができた。さらに、キノリン環導入反応において、キノリン環 C4 位のアニオンもしくはその等価体の反応性が極めて低い事を明らかとする一方で、ジヒドロキノリンの 4 位の反応性はアルキルアルデヒドと反応させる上で、十分な活性を有している事を見出した。以上の知見を利用し、光学活性ピペリジン誘導体へのジヒドロキノリン環の導入に成功した。非天然型キニーネ (*ent*1) の全合成のために残された化学変換は、キヌクリジン環構築反応、ジヒドロキノリンからキノリンへの酸化反応であり、現在検討中である。

## 非天然型キニーネの全合成研究

