

氏名	たねいち ゆうすけ
種市	祐介
本籍(国籍)	青森県
学位の種類	博士(工学)
学位記番号	工博 第283号
学位授与年月日	平成30年3月23日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当 課程博士
研究科及び専攻	工学研究科フロンティア物質機能工学専攻
学位論文 題目	イソテルラゾールのヘテロDiels-Alder反応をキーステップとする縮環ピリジン系アルカロイドの骨格構築
学位審査委員	主査 教授 嶋田 和明 副査 教授 大石 好行 副査 教授 小川 智

論文内容の要旨

第1章では研究の本研究の背景について述べた。縮環ピリジン構造を有する多環状アルカロイド類は特異な生理活性を有することから、その合成に多大な関心が寄せられている。これら天然物の合成には通常多段階を要し、その合成前駆体として多置換ピリジン誘導体の効率的合成が重要である。これに対して以前当研究室では種々のイソテルラゾール類 **2** とアセチレン系ジェノフィル **3** のヘテロ Diels-Alder 反応によって多置換ピリジン **4** が高収率かつ高選択的に得られること、さらに引き続きポリリン酸の作用により Friedel-Crafts 環化をへて種々の縮環ピリジンアルカロイド骨格 **5** が容易に構築できることを報告している。しかし以前当研究室が開発した手法ではイソテルラゾール *Te*-オキシド **1** からイソテルラゾール **2** を脱酸素反応により調製する際、アリール基を持たない基質では脱酸素反応が進行しないため多置換ピリジン **4** に導入できる置換基に制限があり、より効率的なイソテルラゾール合成法の確立は課題となっていた。様々なアルカロイド骨格や実際の天然物を合成するためにはアルキル基を有するイソテルラゾールの合成が必要不可欠である。また、本手法を用いた縮環ピリジン合成の検討は十分に行われていない。本研究では、より効率的な脱酸素反応の開発による新規なイソテルラゾールの合成と実際の天然物であるオニシンとその誘導体の合成やアザフェナントレンキノン骨格の合成を検討した。

第2章ではイソテルラゾール *Te*-オキシドの効率的な脱酸素反応について検討を行った。様々な脱酸素反応の条件検討を行ったところ、トリフェニルフォスフィン 2 当量、ヨウ素 1 当量で処理することにより 0°C という温和な条件下で速やかに脱酸素が起こり高収率で対応するイソテルラゾール **2** が得られることを見出した。本

手法を適応することにより、脱酸素が困難であった 5-Butyl-3-methylisotellurazole *Te*-oxide や 5-Methylisotellurazole *Te*-oxide のようなアルキル基のみを有する基質を用いても反応が進行することを見出した。また、イソテルラゾールオキシドの構造について ESI-MS を測定することにより溶液中で多量体を形成しているということを見出した。

第 3 章では実際の天然物である Onychine(5)の合成について検討を行った。4-アザフルオレノンアルカロイドの 1 種である Onychine(5)は抗真菌活性や細胞毒性などを有しているため、その関連化合物には合成化学的な興味を持たれている。第 2 章で最適化した脱酸素反応により合成が可能となった 5-Methylisotellurazole を用いてフェニルプロピオール酸メチル **3** とのヘテロ Diels-Alder 反応を検討し、無溶媒条件下 80°C で過熱することによりピリジン誘導体が 56%で得られることを見出した。また、異なる電子求引基を有するジエノフィルとして 3-phenyl-2-propynenitrile や 3-phenyl-2-propynal を用いたところ、溶媒を用いてもそれぞれ 80%、68%の収率でピリジン誘導体が得られることを明らかとした。引き続き得られたピリジン誘導体 **4** を過剰量のポリリン酸中で加熱することにより Freidel-Crafts 環化を経る Onychine(5)とその誘導体の合成を検討したところ良好な収率で生成物が得られることを見出した。

第 4 章では一連の化学変換を適応することによってアザフェナントレンキノン骨格構築を検討した。グリオキシル酸エステル誘導体をジエノフィルとして用いることで、室温という温和な条件下において良好な収率でピリジン誘導体が得られることを見出した。さらに、ピリジン誘導体を過剰量のポリリン酸中で加熱したところ、 α ヒドロキシエステル誘導体が得られることを見出した。

以上のことから効率的なイソテルラゾール *Te*-オキシドの脱酸素反応がトリフェニルフォスフィンとヨウ素で処理することにより進行することを見出し、種々の置換基を有するイソテルラゾールの合成が可能であることを示した。これにより、本手法の合成化学的な可能性が広がり、イソテルラゾール類とアセチレン系ジエノフィルとの環化付加反応を経る多置換ピリジン類の合成手法は実際の天然物である縮環ピリジン類の合成にも有用となることを示した。本研究により、イソテルラゾールを用いるヘテロ Diels-Alder 反応がより複雑な縮環ピリジン骨格を有する化合物の効率的合成法としてさらに展開していくことが期待される。

論文審査結果の要旨

自然界には縮環ピリジン構造を有する様々な多環状アルカロイドが知られており、それらの構造的特異性と生理活性のため簡便な合成手法の確立に関心が寄せられている。たとえばアザフルオレノンアルカロイドの 1 種である onychine は抗真菌活性や細胞毒性を有し、これまでにいくつかのグループにより全合成が達成されている。しかし過去の合成経路はいずれも多段階を要し、総収率の点でも満

足できるものではなかった。これに対して以前当研究室ではイソテルラゾール類とアセチレン系ジエノフィルとのヘテロ Diels-Alder 反応により容易に多置換ピリジン類が得られ、さらに Friedel-Crafts 環化を行うことによりアザフルオレノン骨格が容易に構築できることを見出している。従ってこの一連の化学変換を用いることにより多様な縮環ピリジン系アルカロイドの骨格構築を統一された手法で短段階かつ簡便に実現可能との想定のもとに、本研究では合成の標的化合物を主に *onychine* 等のアザフルオレノンアルカロイドの誘導体に絞り、一連の合成手法の適用を目的として開始されている。本論文の第 1 章には上述の研究の背景や研究目的が記述されており、その中では以前当研究室で明らかにされたイソテルラゾールの簡便合成やイソテルラゾール類のヘテロ Diels-Alder 反応による多置換ピリジンへの化学変換、およびピリジン類からの Friedel-Crafts 環化等の概要が示されている。さらにその一連の合成手法を実際の *onychine* 合成に適用するにあたって解決すべき課題を示し、それらを解決するための方策について詳述されている。

特に本法によるアルカロイドの全合成にあたって 1 置換 1,2,4-イソテルラゾールは不可欠な合成中間体と位置づけられるが、それらの有用合成法の報告は非常に少ない。本研究で *Te*-アルケニルテルロカルバメートと $\text{NH}_2\text{OSO}_3\text{H}$ の反応により得られるイソテルラゾール *Te*-オキシド類の脱酸素反応を種々検討し、最終的にはトリフェニルホスフィン (2 当量) とヨウ素 (1 当量) を溶媒中 0°C で作用するのみという新規かつ非常に簡便な手法により高収率で相当するイソテルラゾールが得られることを見出している。またこのようにして得られた 1 置換イソテルラゾールの多くは新規化合物であった。本論文の第 2 章ではその検討結果の詳細が記載されており、この研究成果は学術論文に掲載されて学位申請にあたっての原著論文ともなっている。

第 2 章により得られたイソテルラゾール類に対してフェニルプロピオール酸メチルを作用させると温和な条件下でヘテロ Diels-Alder 反応と引き続く脱テルル化が進行し、高収率かつ高位置選択的に相当するピリジン誘導体を得られた。これらの化合物はいずれもピリジン環の 2 位にフェニル基, 3 位にメトキシカルボニル基を有しており、引き続き過剰量のポリリン酸中で加熱するだけの操作で Friedel-Crafts 環化が進行し目的とするアルカロイド骨格が高収率かつ高選択的に構築された。その結果、本研究の合成目標の一つである *onychine* の全合成が 5-メチルイソテルラゾールからわずか 2 段階, 合計収率 42% で達成でき、他のいくつかの誘導体の合成にも同様の手法により成功した。従ってこれらの一連の手法が合成化学的に有用であることが明らかとなっている。以上の研究成果は本論文の第 3 章に詳述されており、学術論文としての学術雑誌への掲載も決定済みである。

また自然界にはアザフェナントレンキノ骨格を有するアルカロイドも数多く知られ、それらの生理活性の特異性もあいまって合成研究には多大な関心が持たれている。本研究では第 3 章と同様の手法によるアザフェナントレンキノ類の骨格構築を試み、イソテルラゾールに対してグリオキシル酸エステル誘導体をジエノフィル

として用いるヘテロ Diels-Alder 反応と引き続く Friedel-Crafts 環化を検討した。その結果、ヘテロ Diels-Alder 反応は室温程度の温和な条件下で進行し、相当する多置換ピリジン誘導体が高収率で得られた。引き続きこれらをポリリン酸中で加熱したところ、低温条件下では 5 員環形成によりアザフルオレン型の環化生成物が高収率で得られ、これをさらにポリリン酸中高温で加熱することにより目的とするアザフェナントレンキノンへと環拡大することが明らかとなった。しかし生成物の環化反応の条件等には課題が残っており、今後さらなる検討が必要と考えられる。以上の研究成果は本論文の第 4 章に詳述されている。

以上の研究成果によりイソテルラゾールのヘテロ Diels-Alder 反応と引き続く Friedel-Crafts 環化を組み合わせる本研究の手法が多様な多置換ピリジン系アルカロイド骨格の簡便構築法として有用であることが明らかとなり、今後さらにこの合成手法が様々なアルカロイドの合成に適用されることが期待される。よって、本論文は博士(工学)の学位論文として合格と認める。

原著論文名

題目 : A convenient synthesis of isotellurazoles *via* deoxygenation of isotellurazole *Te*-oxides by using a combination of $\text{Ph}_3\text{P}/\text{I}_2$.

著者名(全員) : Yusuke Taneichi, Kazuaki Shimada, and Toshinobu Korenaga,

学術雑誌名,(巻,号,頁) : Heterocycles, **94** (10), 1931-1939

発行年月 : 2017 年 10 月