

博士論文

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

岩手大学大学院 工学研究科

フロンティア物質機能工学専攻

種市 祐介

目次

第1章 緒論

1-1	ピリジン類の化学	2
1-1-1	ピリジン類の合成	2
1-1-2	縮環ピリジン類の合成	9
1-2	Hetero Diels-Alder 反応	12
1-2-1	Hetero Diels-Alder 反応の特徴	12
1-2-2	Hetero Diels-Alder 反応の応用例	13
1-2-3	カルコゲナゾール類を用いた多置換ピリジン類の合成	15
1-3	本研究の背景と目的	18
1-3-1	本研究の背景	18
1-3-2	本研究の目的と概要	21

第2章 イソテルラゾール Te-オキシドの脱酸素反応

2-1	序論	25
2-1-1	カルコゲノキシド類の脱酸素反応	25
2-1-2	イソテルラゾールオキシドの構造	26
2-2	イソテルラゾール類の合成	26
2-2-1	<i>Bis(N,N-dimethylcarbamoyl) ditelluride (101)</i> の合成	26
2-2-2	イノン類とイナル類の合成	28
2-2-3	Te-アルケニルテルロカルバメート類(103)の合成	30
2-2-4	イソテルラゾール Te-オキシドの合成	31
2-2-5	イソテルラゾール Te-オキシドの脱酸素反応	33
2-3	結言	36
2-4	実験項	37

第3章 Onychine とその誘導体の全合成

3-1 序論	47
3-1-1 Onychine の構造と生理活性	47
3-1-2 Onychine の過去の合成研究	47
3-1-3 Hetero Diels-Alder 反応を用いた Onychine (1) の合成戦略	49
3-2 イソテルラゾール類の Hetero Diels-Alder 反応	50
3-3 5-メチルイソテルラゾールの Hetero Diels-Alder 反応	51
3-4 Onychine (1) とその誘導体の合成	52
3-5 結言	55
3-6 実験項	56

第4章 アザフェナントレンキノン骨格構築への応用

4-1 序論	65
4-1-1 アザフェナントレンキノン骨格を有する化合物	65
4-1-2 アザフェナントレンキノン骨格の合成戦略	65
4-2 ジエノフィルの調製	66
4-3 イソテルラゾール類とジエノフィルの反応	67
4-4 4-アザフェナントレンキノン類の合成	68
4-5 2-アザフェナントレンキノン類の合成	69
4-6 結言	70
4-7 実験項	71

第5章 総括

5-1 本研究の総括	81
------------------	----

第 1 章

緒論

一章 緒論

1-1 ピリジン類の化学

多置換で縮環したピリジンの構造は自然界に存在するアルカロイド類の基本骨格として広く見出され、様々な生理活性や薬理活性を持つことが知られている。その一例をFigure 1-1に示す。Onychine (1)はDe Almediaらによって1976年に *Onychopetalum amazonicum* (*Annonaceae*)より単離された¹⁾アザフルオレノンアルカロイドであり、抗真菌活性²⁾や細胞毒性³⁾を示す。またEupolauramine (2)は、*Eupomatia laurina* (*Eupomatiaceae*)より単離された⁴⁾アザフェナントレンアルカロイドであり、抗腫瘍活性を示すことが知られている。Cleistopholine (3)は*Porcelia macrocarpa* (*Warm.*) *R.E. Fries* (*Annonaceae*)より単離された⁵⁾アザアントラキノンアルカロイドであり、細胞毒性を有することが知られている。したがって、これらのアルカロイド骨格の合成法の確立や類縁体の合成と生理活性評価は興味深い研究テーマの一つとなっている。

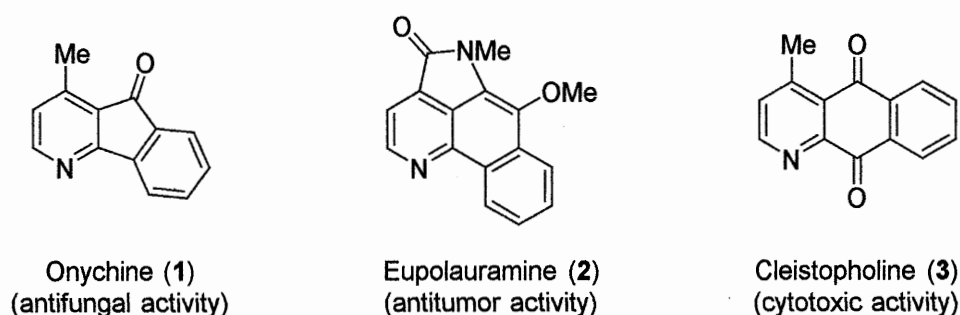
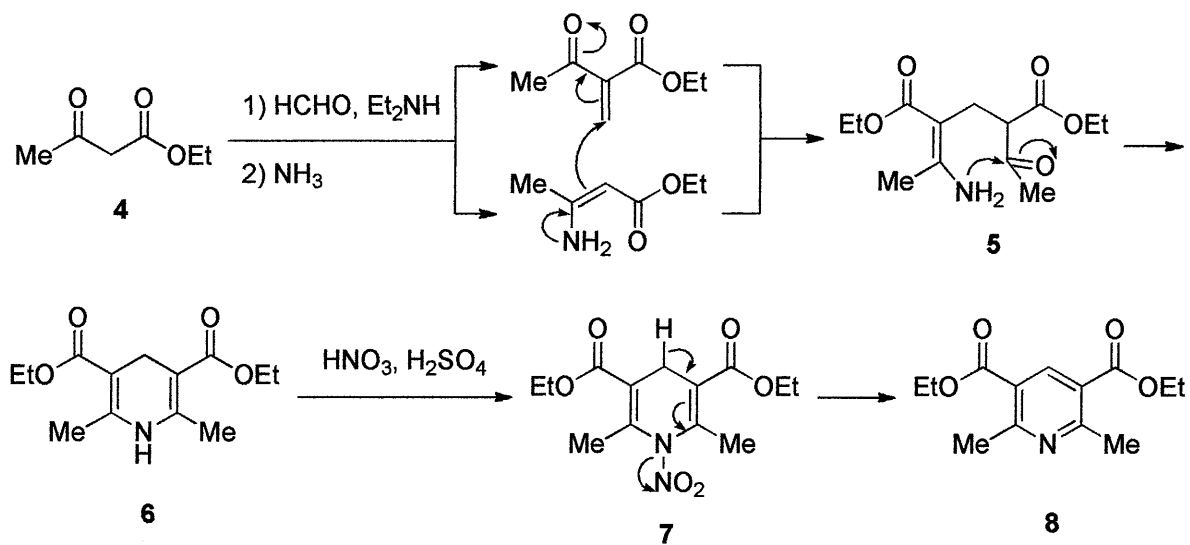


Figure 1-1. Naturally occurring fused pyridine alkaloids

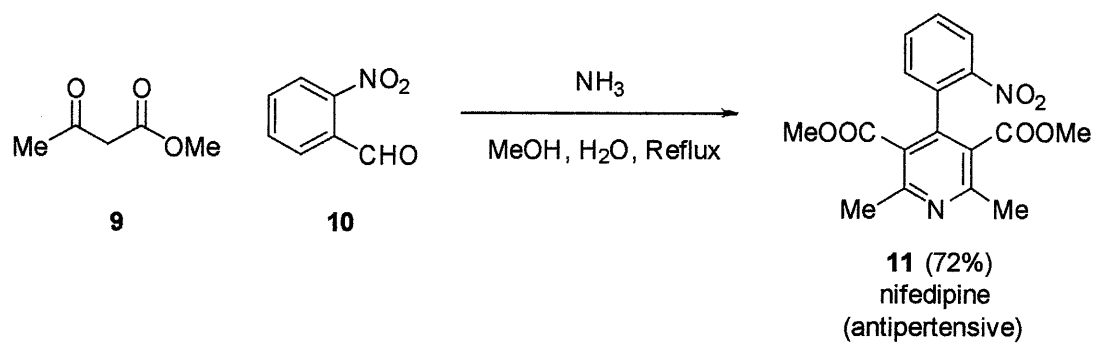
1-1-1 ピリジン類の合成

複素環化合物の合成の方法には大きく分けて閉環反応と環化付加がある。閉環反応においては、炭素とヘテロ原子の結合は原子どうしの電気陰性度の差が大きく、最も形成しやすい結合である。したがって、ピリジン誘導体は最終的に1,2結合を生成する方法が広く用いられている。多置換ピリジンの合成法の古典的方法としてHantzschのピリジン合成⁶⁾が知られており、広く用いられている。1,3-ジカルボニル化合物とNH₃の存在下においてアルデヒドと反応させると、1,4-ジヒドロピリジンが生成する。1種類の1,3-ジカルボニル化合物を用いると対称構造の1,4-ジヒドロピリジンが生成するが、エナミンと3-ケトエステルを用いると3位および5位の置換基が異なる誘導体を選択的に合成できる。得られた生成物は様々な酸化試薬によって容易に芳香族化される⁷⁾。1964年に1,4-ジヒドロピリジンが冠血管拡張作用をもつことが発見されたため⁸⁾Hantzschのピリジン合成は注目され広く研究されている。



A. Hantzsch (1882)

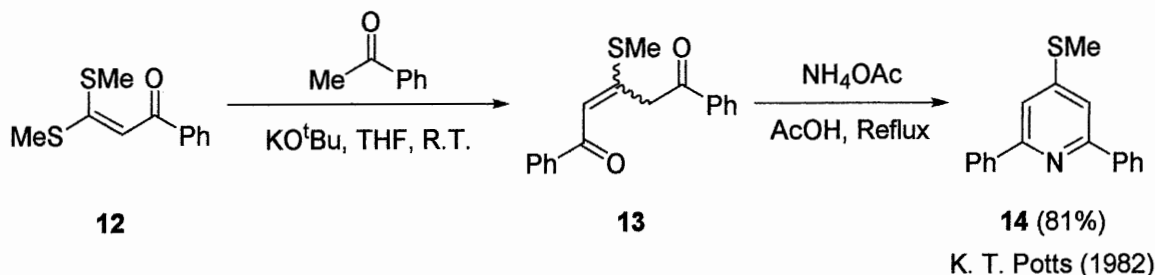
Scheme 1-1. Hantzsch dihydropyridine synthesis



F. Bossert (1969)

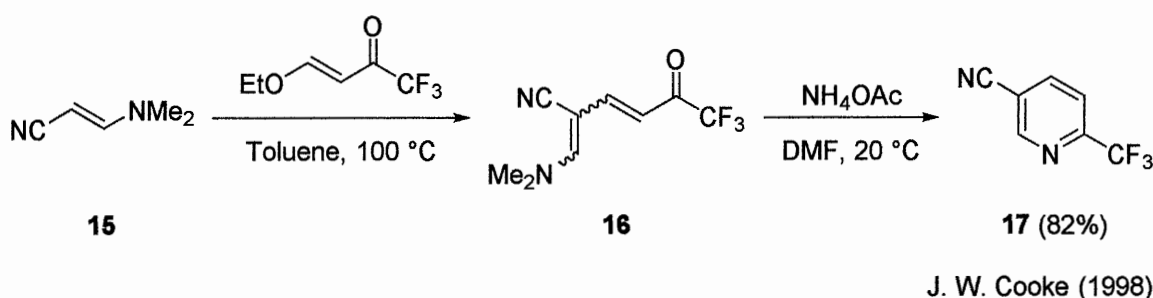
Scheme 1-2. One-pot synthesis of nifedipine

同様にピリジン環の1,2結合を生成する方法として、1,5-ジカルボニル化合物またはその等価体をアンモニア等の窒素源と処理する方法が知られているため、いくつか紹介する。Pottsらは、1982年に化合物**12**から1,5-ジカルボニル化合物**13**を合成し、引き続きアンモニウム塩で処理することにより、ピリジン誘導体**14**を合成したことを報告している⁹⁾。



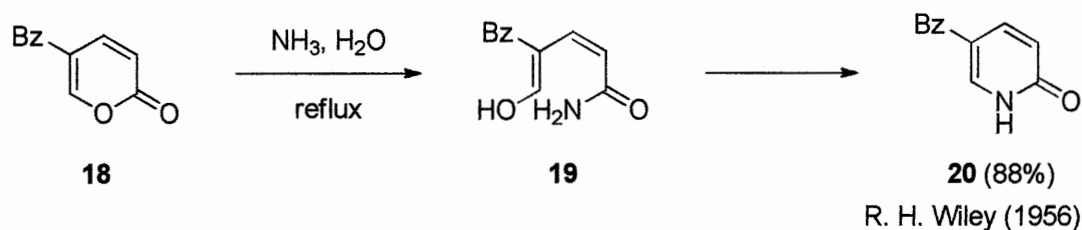
Scheme 1-3. Synthesis of pyridine ring from 1,5-dicarbonyl compound

Cookeらは1998年に化合物**15**を出発物質とし、1,5-ジカルボニル化合物等価体**16**を経る2-トリハロメチル5-シアノピリジン**17**の効率的な合成法を報告している¹⁰⁾。



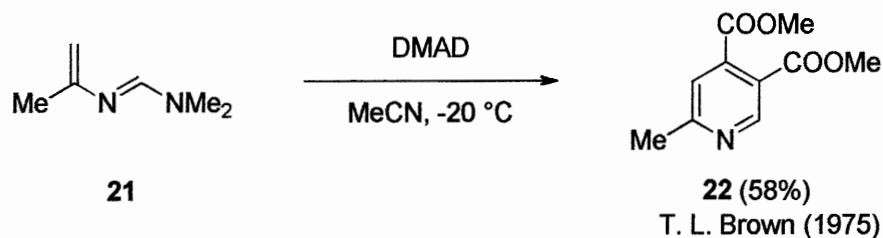
Scheme 1-4. Synthesis of pyridine ring from 1,5-dicarbonyl compound

また2-ピラノン芳香族性を持つヘテロ環化合物であるが、不飽和1,5-ジカルボニル化合物等価体として、求核試薬によって容易に開環するので環変換によってピリジン誘導体を合成することが可能である。Wileyらは2-ピラノン誘導体**18**からピリジン誘導体**20**を合成した例を報告している¹¹⁾。



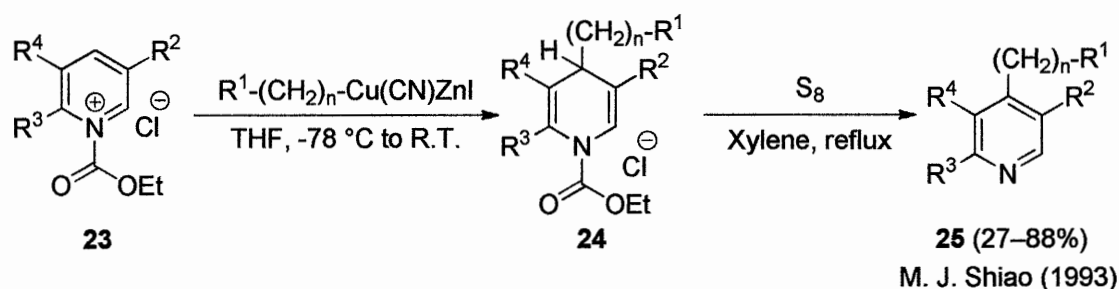
Scheme 1-5. Synthesis of pyridine derivative **20** by ring transformation

ピリジン合成に環化付加反応を用いる方法も広く研究されており、その一例を紹介する。Brownらは、1-アミノ 2-アザジエン **21** が DMAD のようなジエノフィルとの反応でピリジン誘導体 **22** を与えることを報告している¹²⁾。



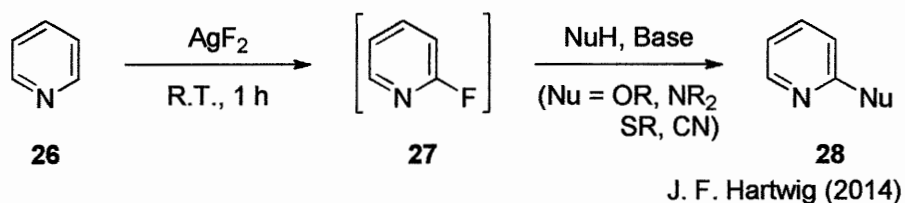
Scheme 1-6. Synthesis of pyridine ring by [4+2] cycloaddition reaction of azadiene **21**

また、目的の多置換ピリジンを合成するためには、効率的な置換基の導入法も重要となる。実際に、ピリジンへの置換基の導入法は数多く研究されており、ピリジン環合成と置換基導入を組み合わせる用いることが多い。そこで、置換基導入法についてもいくつか反応例を紹介する。1993年には Shiao らによって *N*-アシルピリジニウム塩 **23** の 4 位に置換基を導入する方法が報告されている。



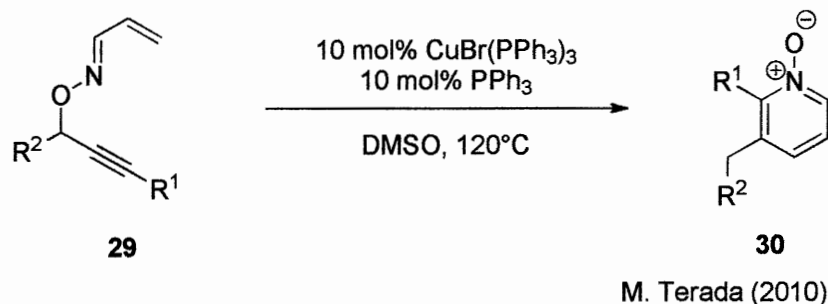
Scheme 1-7. Functionalization of pyridine ring

Hartwigらはピリジンの2位をフッ素化し、引き続き求核剤での処理により芳香族求核置換反応を経る官能基化を報告している¹⁴⁾。様々な多置換ピリジンを官能基化することができるため合成計画の後半の段階で用いることができるため有用である。



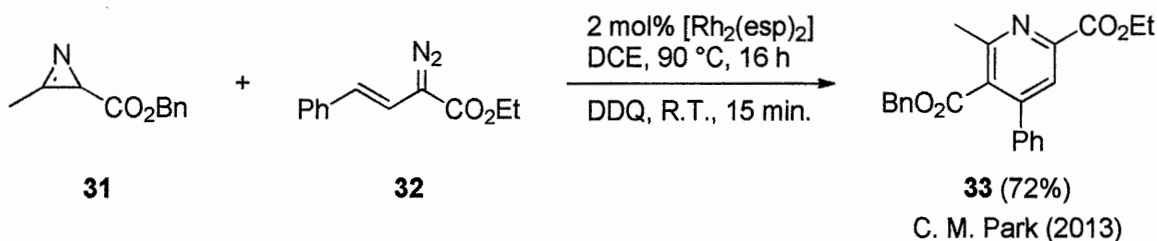
Scheme 1-8. Functionalization of pyridine ring via S_NAr

近年においても多置換ピリジンの合成法は数多く報告されており、広く研究されている。その一例をいくつか紹介する。TeradaらはO-プロパルギル α,β -不飽和オキシム **29** を基質として銅触媒による2,3 転位と、引き続き6 π 3-アザトリエン電子環化を経るピリジン誘導体 **30** の合成を報告している¹⁵⁾。



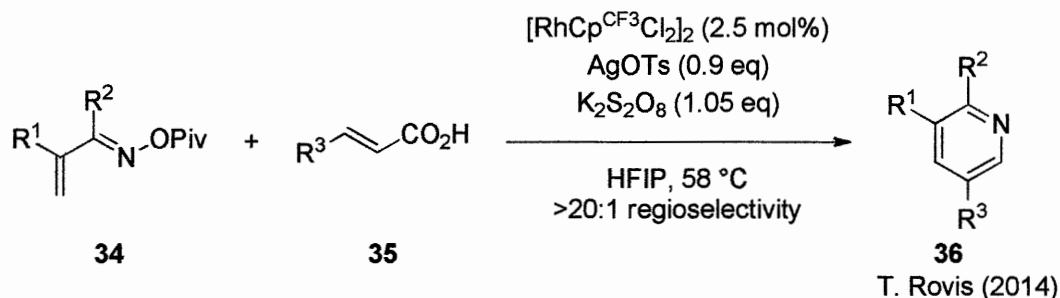
Scheme 1-9. Synthesis of pyridine ring by Cu-Catalyzed [2,3]-rearrangement

Parkらは2H-アジリジンのカルベノイドによる活性化によってピリジン誘導体を合成する手法を報告している¹⁶⁾。この方法は広い置換基の適応性を有している。



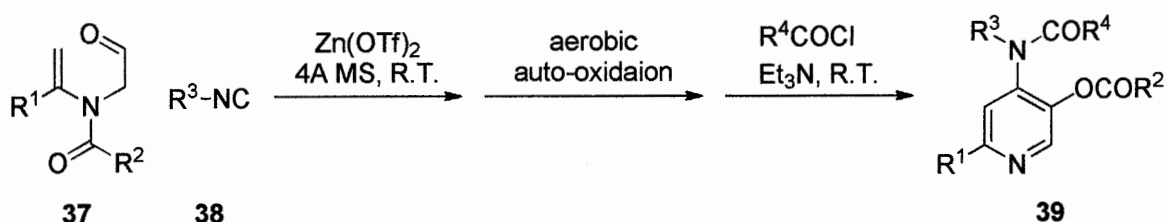
Scheme 1-10. Synthesis of pyridine ring by Carbenoid-Mediated Ring Opening of 2H-Azirines

Rovisらは α,β -不飽和 O-ピバロイルオキシム **34** とアクリル酸誘導体 **35** のロジウム触媒によるピリジン合成を報告している¹⁷⁾。この反応の特徴は、反応後にカルボン酸が反応後のピリジン誘導体に残らず5位が置換したピリジン誘導体 **36** を高レジオ選択的に与えることである。



Scheme 1-11. Synthesis of pyridine ring by Decarboxylative Coupling

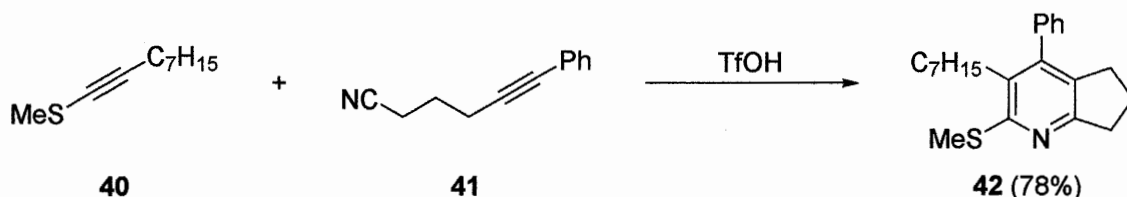
Wang らはエナミドとアルデヒド部分を有する基質 **37** を用いることにより 2 位置換 4-アシルアミノ 5-アシロキシピリジン **39** の効率的な合成を報告している¹⁸⁾。イソニトリル **38** のアルデヒドへの α 付加と引き続くエナミド部分のイソニトリルへの付加反応によってピリジン環を構築し、空気酸化による芳香族化と分子内のアシル転位を伴ってピリジン誘導体 **39** が生成する。



M. X. Wang (2013)

Scheme 1-12. Synthesis of pyridine ring by Cascade [1 + 5] Cycloaddition

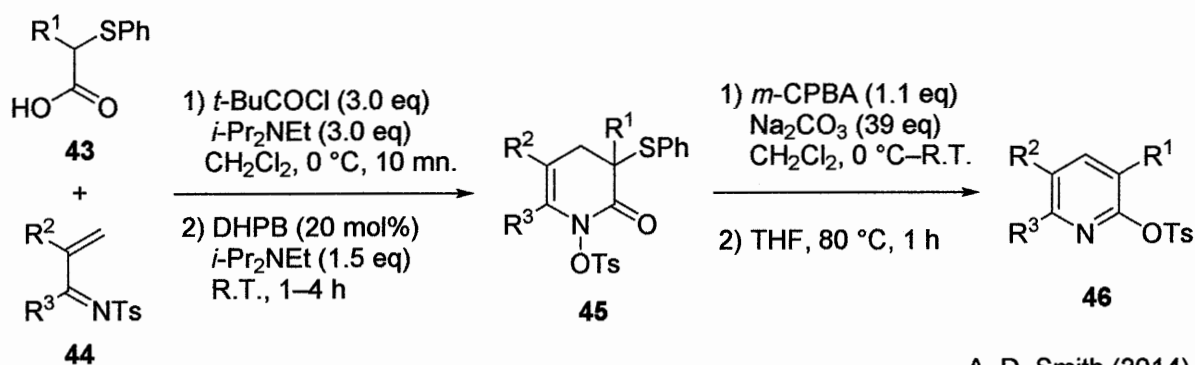
Maulide らはアルキン **40** とニトリル **41** を基質として用い、Brønsted 酸として TfOH を当量作用させることによりケテンチオニウム中間体を発生させ、分子間[2+2+2]環化付加反応による多置換ピリジン誘導体 **42** の合成を報告している¹⁹⁾。



N. Maulide (2016)

Scheme 1-13. Synthesis of pyridine ring by formal [2 + 2 + 2] Cycloaddition

Smith らは **43** と **44** を出発物質とし、イソチオ尿素触媒によるマイケル付加とラクタム化そして引き続き酸化-脱離反応によって、2,3,5 位置換ピリジン **46** が得られることを報告しています²⁰⁾。

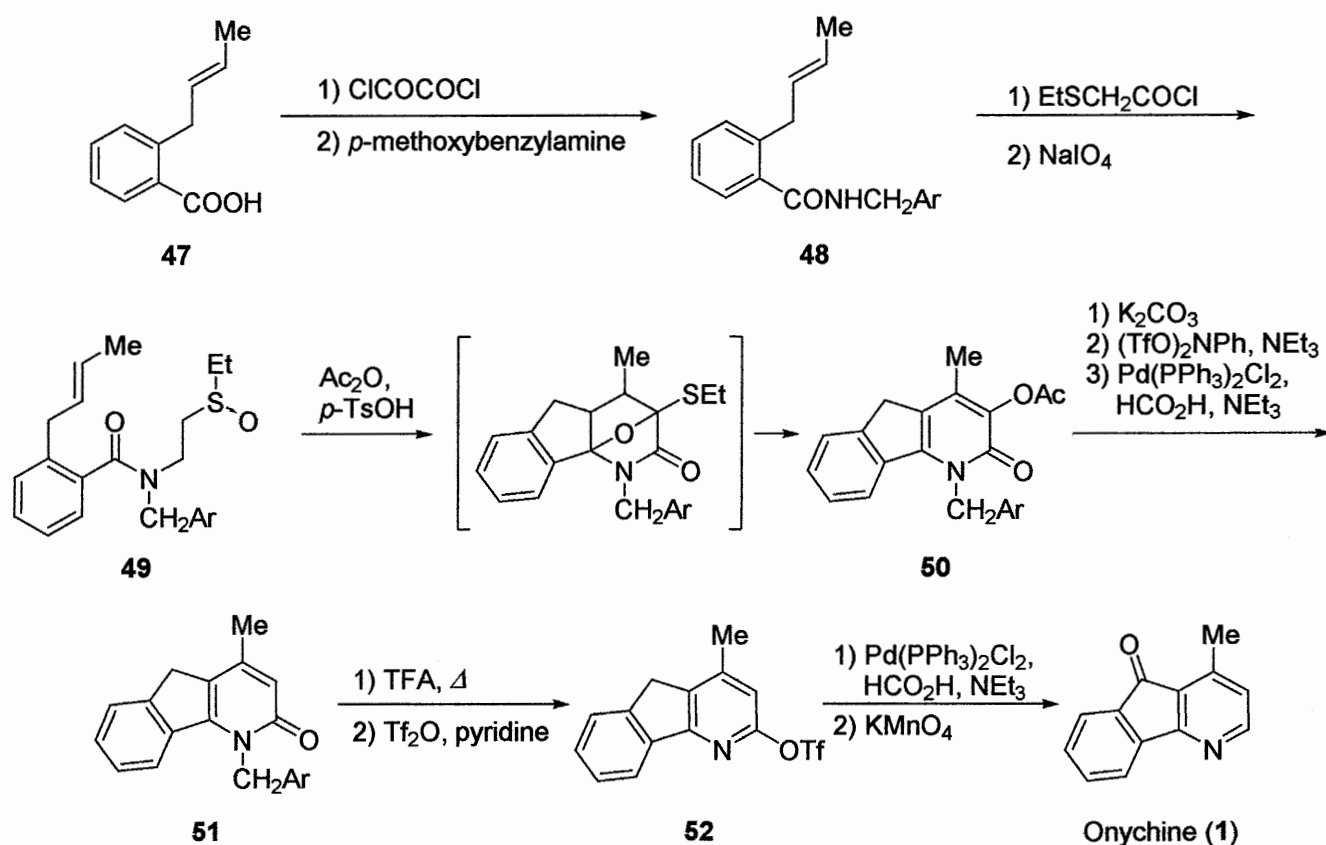


Scheme 1-14. Synthesis of pyridine ring by isothioureacatalyzed Michael addition-lactamization

以上のように反応の適応範囲の制限等によって多置換ピリジンの合成は骨格構築法と置換基導入法を用いることよって行われている。したがって、現在もなお効率的な多置換ピリジン類の合成法は数多く報告されている。

1-1-2 縮環ピリジン類の合成

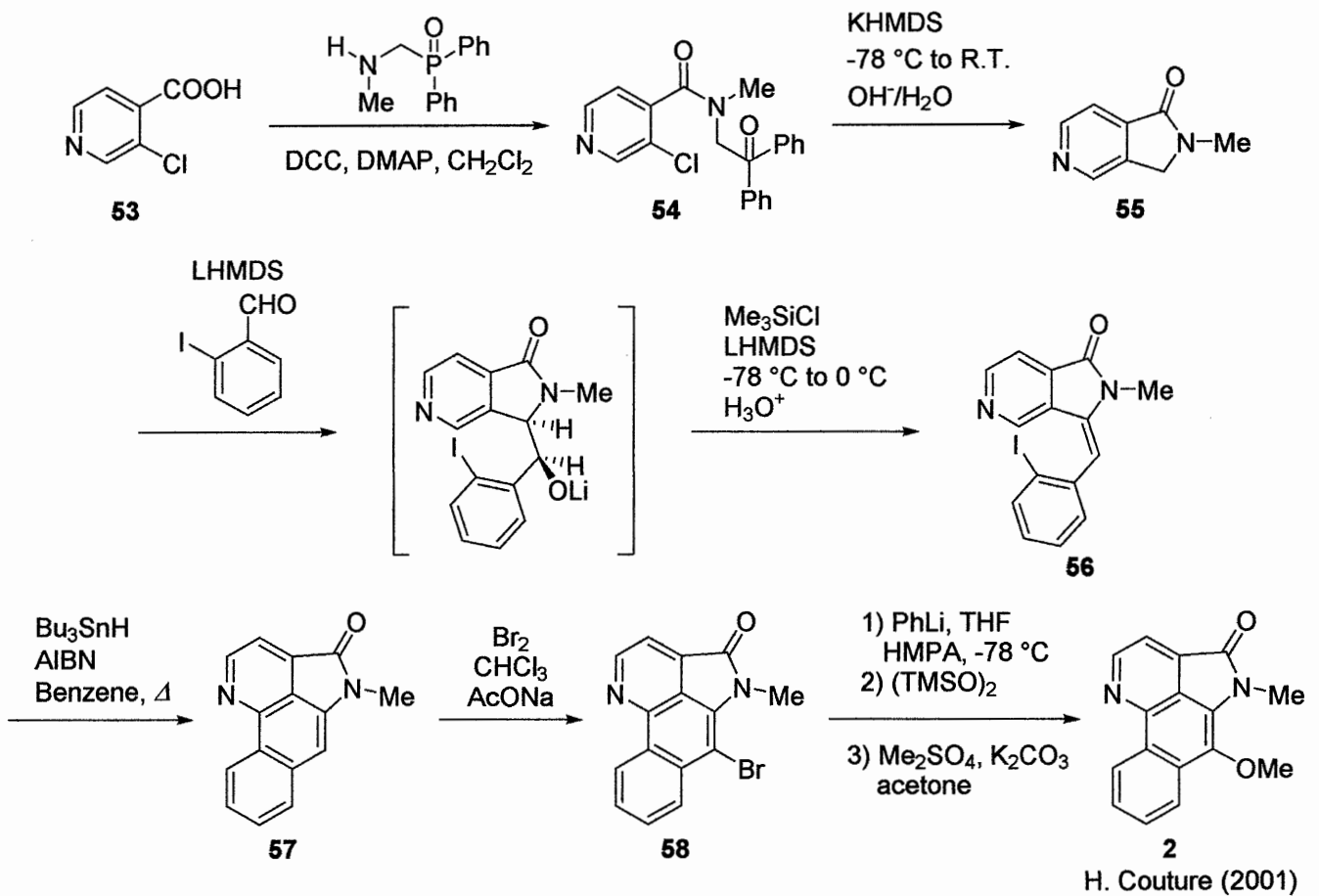
縮環ピリジン構造を有するアルカロイドは自然界に広く存在し、生理活性や薬理活性を有しているために以前から合成が盛んに行われている。Onychine (1) はアザフルオレンオン骨格を有するアルカロイドであり、抗真菌活性や抗カンジダ活性を示す。したがって、古くから合成の研究が行われている。2000年にはPadwaらによって12段階の onychine (1) の全合成が報告されている²¹⁾(Scheme 1-14)。この手法では2-(2-ブテニル)安息香 47 を基質としてパラメトキシベンジルアミド 48 に変換した後、エチルスルフェニル塩化アセチルとの反応と過ヨウ素酸ナトリウムとの反応によってイミドスルホキシド 49 へと誘導する。引き続いてPummerer転位と双極子環化付加反応によってピリドン 50 を合成することにより三環式構造を構築している。その後、アセチル基を炭酸カリウムでの加水分解、トリフラート基の導入、トリフラート基の還元によって化合物 51 得て、同様にピリドンのカルボニル基をトリフラート化して還元、その後過マンガン酸カリウムで酸化することにより、Onychine (1) を総収率 15% で得ている。



A. Padwa (2000)

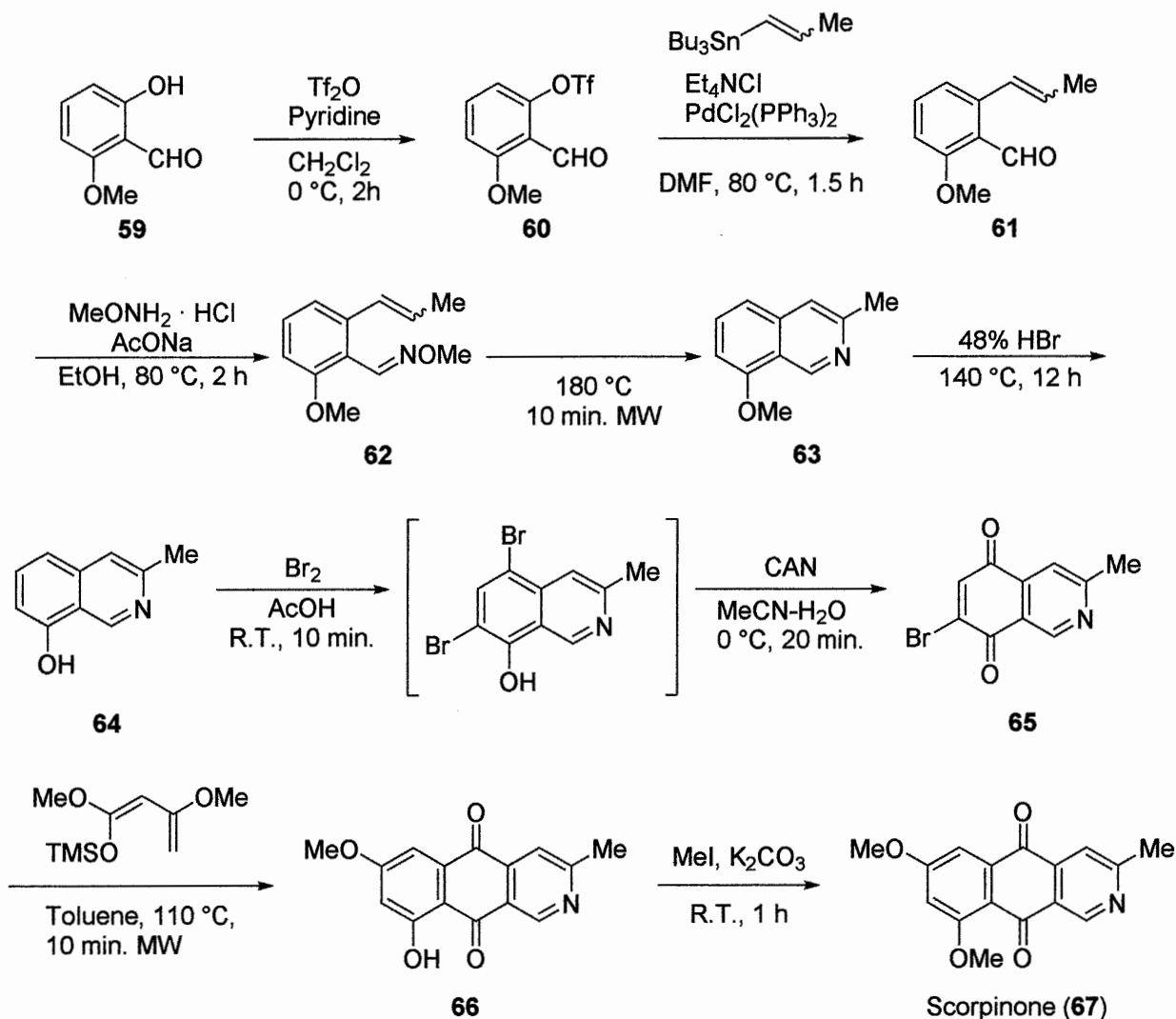
Scheme 1-15. Total synthesis of onychine (1)

Eupolauramine (**2**)は4-アザフェナントレン骨格を有するアルカロイドであり、いくつかの全合成が報告されている。2001年に Couture らによって Eupolauramine (**2**)の全合成が報告されており²²⁾、Scheme 1-16.に示した。この手法では、ピリジン誘導体 **53** から6段階で Eupolauramine (**2**)を全収率 12%で得ている。はじめアザインドリン **55**の構築をを行い、続いてE体の化合物 **56** からラジカル環化によりアザフェナントレン **57** を構築し、臭素を用いてフェナントレンキノン骨格の6位を選択的に臭素化することによって臭素体 **58** を得た後、6位でのトランスメタル化と(TMSO)₂による酸化、硫酸ジメチルでO-メチル化することによって目的物である Eupolauramine (**2**)の合成が達成されている。



Scheme 1-16. Total synthesis of eupolauramine (**2**)

2-アザアントラキノロン骨格も天然に存在する基本的なアルカロイド骨格であり、Scorpinone (67)は抗菌活性を有することで知られている。Hibino らによって2008年に9段階での Scorpinone (67)の全合成が報告されている²³⁾。まず、2-ヒドロキシベンズアルデヒド 59を基質として、Tf₂Oで処理することによりトリフラート 60に誘導し、引き続き Stille 反応によってプロペニルベンズアルデヒド 61を合成している。化合物 61は、ヒドロキシルアミンで処理することによりベンズアルドオキシム 62に変換し、熱的電子環化反応によりイソキノリン 63を合成し、48% HBrで加熱することにより化合物 64を得ている。続いて、臭素化と CANを用いた酸化反応によりイソキノリン 5,8-ジオン 65を合成し、引き続き Diels-Alder 反応によって2-アザアントラキノロン骨格を構築することにより化合物 66へ誘導し、ヒドロキシル基のメチル化によって目的の Scorpinone (67)を総収率5%で合成している。



S. Hibino (2008)

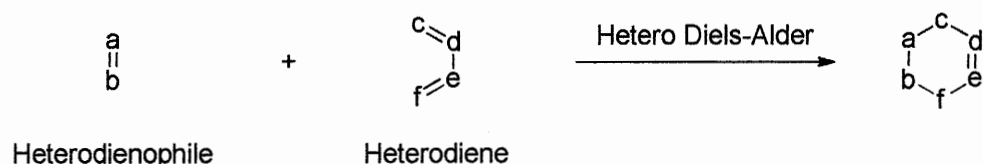
Scheme 1-17. Total synthesis of scorpinone (67)

以上に述べたように、縮環ピリジンアルカロイドは様々な生理活性や薬理有するためその合成は非常に関心を集めている。しかし、合成には多段階を要することが多く、目的の置換基を有する縮環ピリジンアルカロイドを短段階で効率的に構築することは課題となっており、数多くの研究がなされている。したがって、多置換ピリジンの効率的な構築法の開発により様々な置換基を有する縮環ピリジンアルカロイドを合成できれば新たな医薬リード化合物の発見につながるかと期待できる。

1-2 Hetero Diels-Alder 反応

1-2-1 Hetero Diels-Alder 反応の特徴

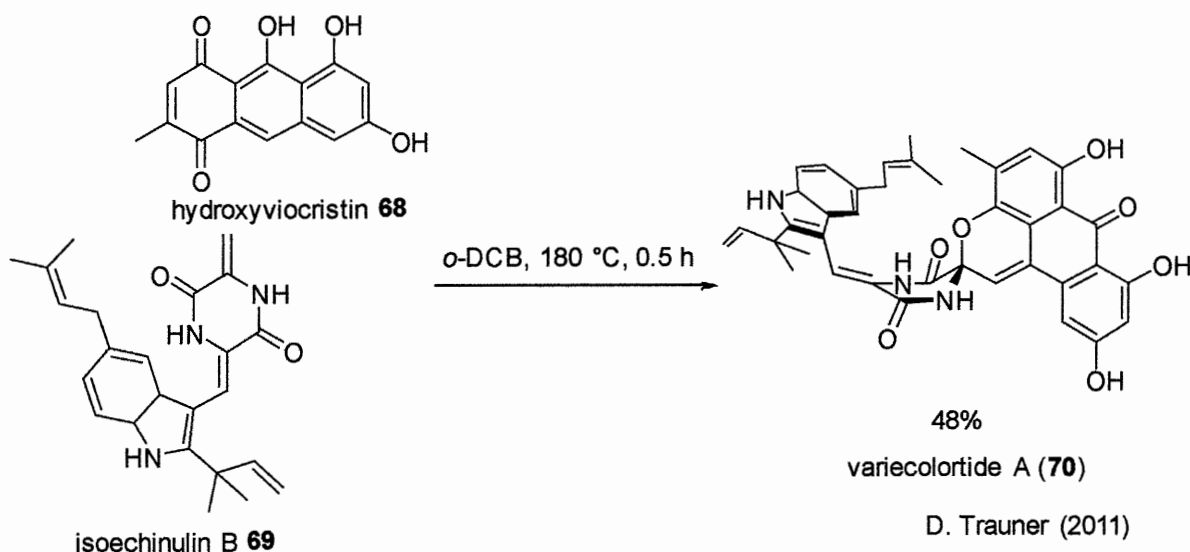
Diels-Alder 反応は、ジエンとジエノフィルの[4+2]環化付加反応として知られている。ジエンまたはジエノフィルのどちらかにヘテロ原子が導入されている場合、ヘテロ Diels-Alder 反応と呼ばれる。ヘテロ原子がジエノフィルにのみ含まれており、ヘテロ原子によってジエノフィルが電子不足となる場合付加環化は通常の電子要請型の Diels-Alder 反応として進行する。この時、反応はジエンの HOMO とジエノフィルの LUMO の相互作用によって進行する。対照的に、ジエンがヘテロ原子や電子求引基を有する場合、ジエンが電子不足となるために、逆電子要請型の Diels-Alder 反応として進行する。しかし、ヘテロジエンが強い電子供与性置換基を有する場合は、ヘテロジエンが電子豊富となるため通常の電子要請型の Diels-Alder 反応が進行する。ヘテロ Diels-Alder 反応の特徴は、高いレジオ選択性が観測され、その立体の予測が可能である点と、ヘテロ複素芳香環が一段階で構築可能となること点などがあげられる。したがってこれらの反応は、複素環合成に頻繁に用いられている。



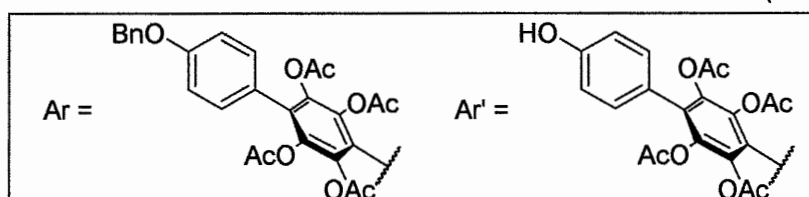
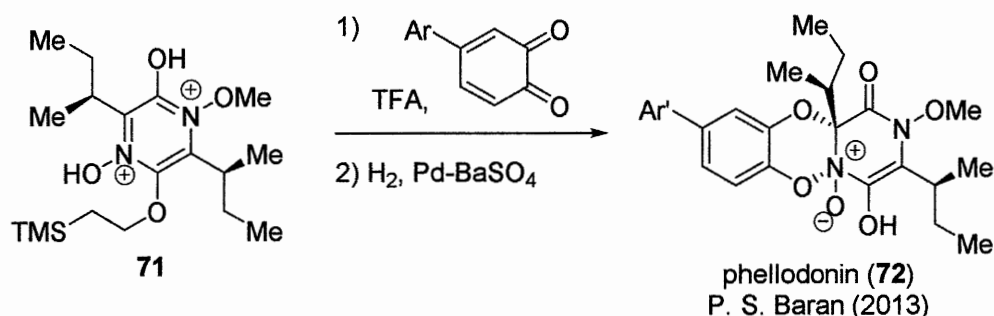
Scheme 1-18. Hetero Diels-Alder reaction

1-2-2 Hetero Diels-Alder 反応の応用例

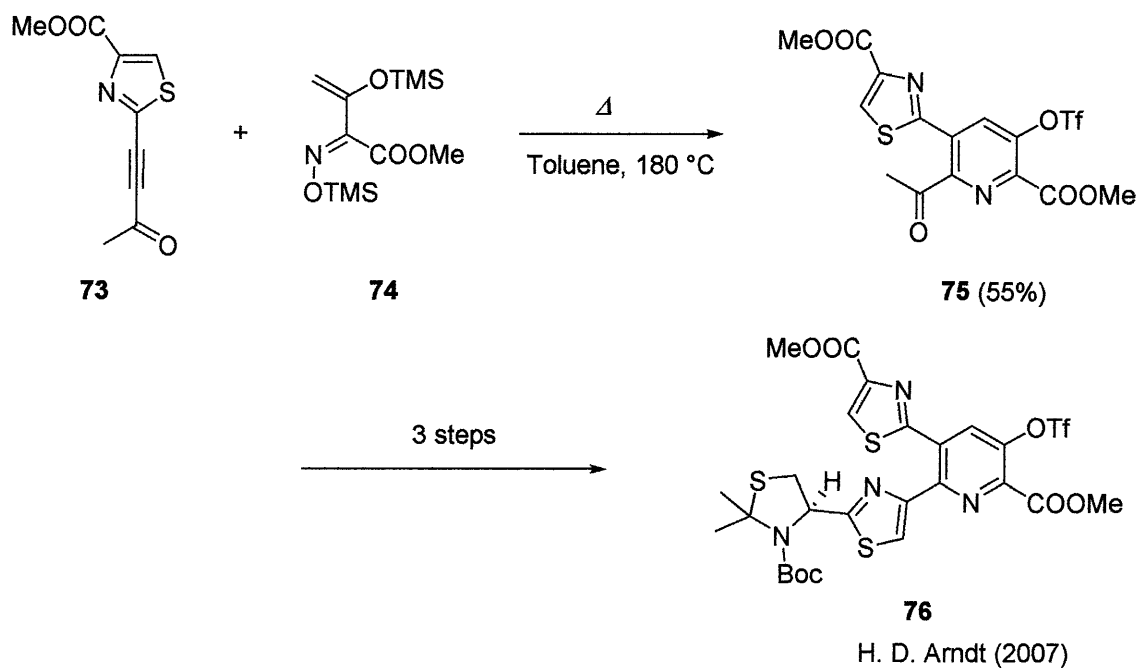
ヘテロ Diels-Alder 反応は複素環化合物を一段階で合成できるという点で合成的に非常に価値があり、様々な天然物の全合成の骨格構築の鍵反応としてしばしば用いられる。近年においても、様々な基質を用いた研究が報告されておりその一例をいくつか紹介する。Trauner らは hydroxyviocristin (**68**) と isoechinulin B (**69**) のヘテロ Diels-Alder 反応により varicoloritide A (**70**) の全合成を報告している²⁴⁾。

Scheme 1-19. Total synthesis of varicoloritide A (**70**)

Baran らは phellodonin (**72**) の複雑な *N,N*-ジオキシド部分を有する三環式ベンゾジオキサジン骨格をピラジン *N*-オキシドと *o*-キノンのヘテロ Diels-Alder 反応により構築し、2013 年に初の全合成を報告している²⁵⁾。

Scheme 1-20. Total synthesis of phellodonin (**72**)

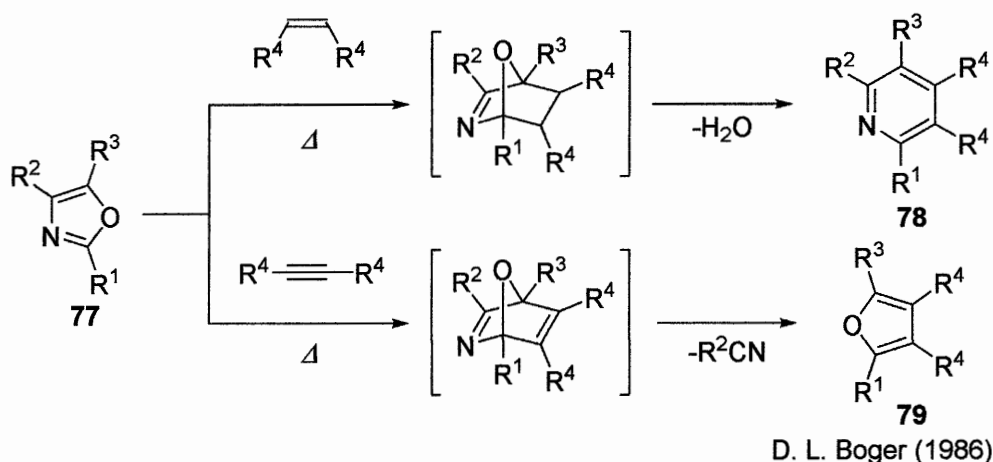
また、Arndtらは抗生物質として知られている nosiheptide の骨格構築にヘテロ Diels-Alder 反応を応用している²⁶⁾。nosiheptide は **76** に示すようなピリジン環を含む基本骨格を有しており、電子求引基のついたジエノフィル **73** と 1 アザジエン **74** のヘテロ Diels-Alder 反応によって構築している。したがって 1 アザジエン **74** は 2,5,6 位置換 3-ヒドロキシピリジンの効率的な合成に有用であることが示された。



Scheme 1-21. Synthesis of nosiheptide core **76**.

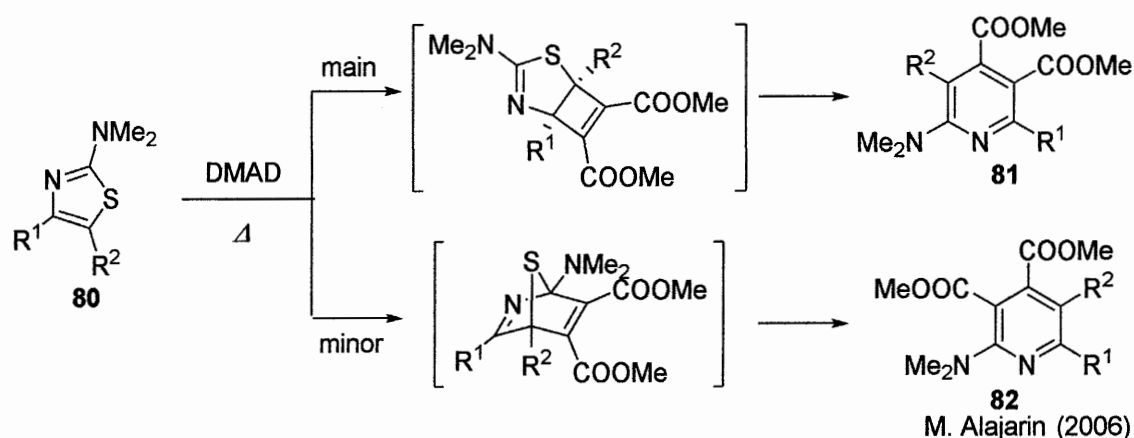
1-2-3 カルコゲナゾール類を用いた多置換ピリジン類の合成

ヘテロ Diels-Alder 反応は複雑な天然物合成への応用が盛んに行われており、ヘテロジェンとしてヘテロ環化合物が用いられることもしばしばある。そこで、カルコゲナゾールまたはイソカルコゲナゾールのようなヘテロ芳香族化合物がヘテロジェンとして用いることができれば、多置換ピリジンの効率的合成法となると考えられる。そこで、カルコゲナゾールやイソカルコゲナゾールを用いてピリジン環を合成している例についていくつか紹介する。まず、イソオキサゾール **77** のヘテロ Diels-Alder 反応を **Scheme 1-22** に示した²⁷⁾。生成物を用いるジエノフィルの構造によって変化することが報告されており、オキサゾール **77** とエチレン誘導体をもちいた場合、環化付加生成物から水分子の脱離を経てピリジン環 **78** が生成する。一方でアセチレン誘導体との環化付加反応では環化付加生成物からシアン化物誘導体の脱離が優先して起こりピリジンは生成されない。

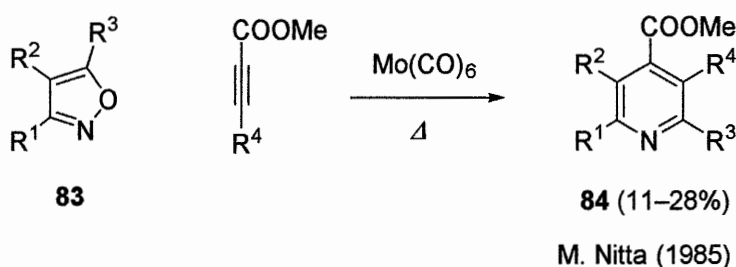


Scheme 1-22. Hetero Diels-alder reaction of oxazoles

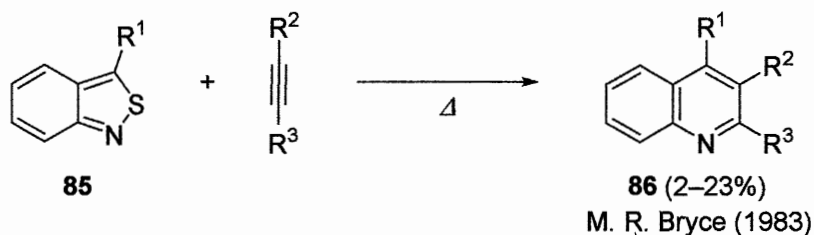
また、チアゾール類 **80** を用いるとアセチレン系ジエノフィルとの環化付加反応が進行するが一般に過酷な条件が必要であり、異なる経路での環化付加反応が起こる例もいくつか報告されている。その例を **Scheme 1-23** に示した。Alajarinらはチアゾール **80** を用いた場合[2+2]環化付加反応が主反応となり[4+2]のヘテロ環化付加反応は副反応として起こると述べている²⁸⁾。

Scheme 1-23. Hetero Diels-Alder reaction of thiazoles **80**

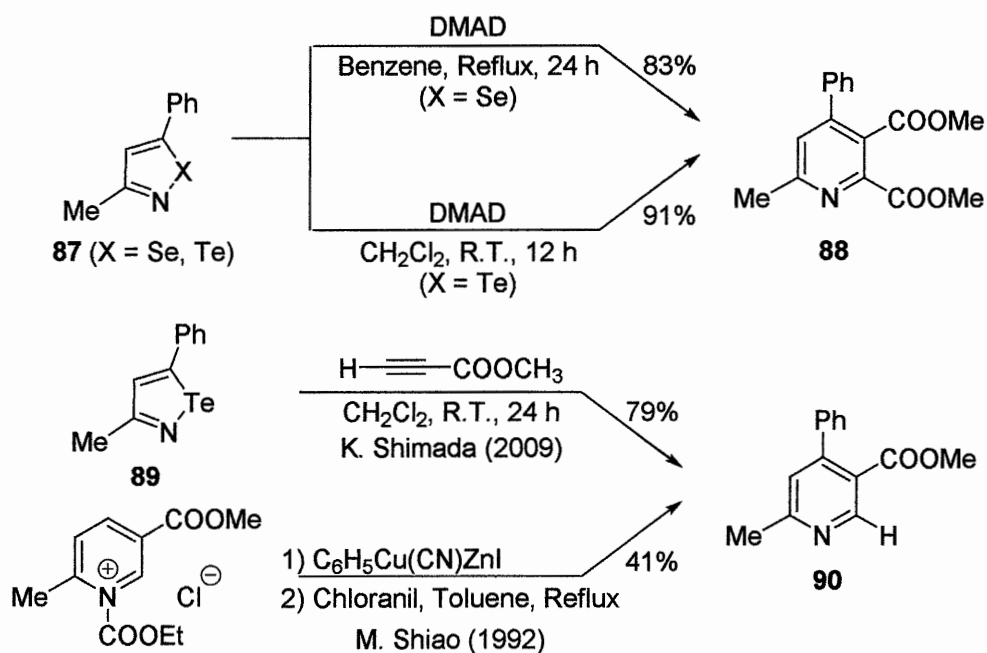
カルコゲナゾール類を用いた反応に対して、イソカルコゲナゾール類を用いた環化付加反応の例はほとんど報告されていない。[4+2]環化付加反応ではないが **Nitta** らによってイソオキサゾールを用いた多置換ピリジン合成が報告されている²⁹⁾。しかし、この方法ではピリジン誘導体は低収率で得られるのみである。

Scheme 1-24. Hetero Diels-Alder reaction of isoxazoles **83**

イソチアゾールを環化付加に用いる例も非常に少なく **Bryce** らによって 2,1-ベンゾチアゾール **85** とアセチレン系ジエノフィルとのヘテロ Diels-Alder 反応によって環化付加体 **86** が得られることが報告されている³⁰⁾。

Scheme 1-25. Hetero Diels-Alder reaction of 2,1-benzisothiazoles **85**

さらに高周期のイソカルコゲナゾールの環化付加の例は当研究室の報告例のみである³¹⁾。イソセレナゾールをアザジエンとして用いた場合は、アセチレン系ジエノフィルと環化付加反応が起こり、多置換ピリジン誘導体 **88** が得られたが、高温条件下で反応を行う必要があった。これに対して、イソテルラゾールを用いた場合ではより温和な条件かつ高収率で環化付加生成物 **88** を与えることを見出しており、非対称なジエノフィルを用いた場合では 1992 年に Shiao らによって報告された異なる反応経路で合成された化合物との各種スペクトルデータの一致を確認したことから電子求引基はピリジン環の三位に選択的に導入されることを見出している。また、計算よりイソテルラゾールを用いた Diels-Alder 反応は通常電子要請型で起こることを計算より明らかとしており⁴⁷⁾、反応の位置選択性はイソテルラゾールの HOMO とジエノフィルの LUMO の相互作用によって決まっていると考えられる。

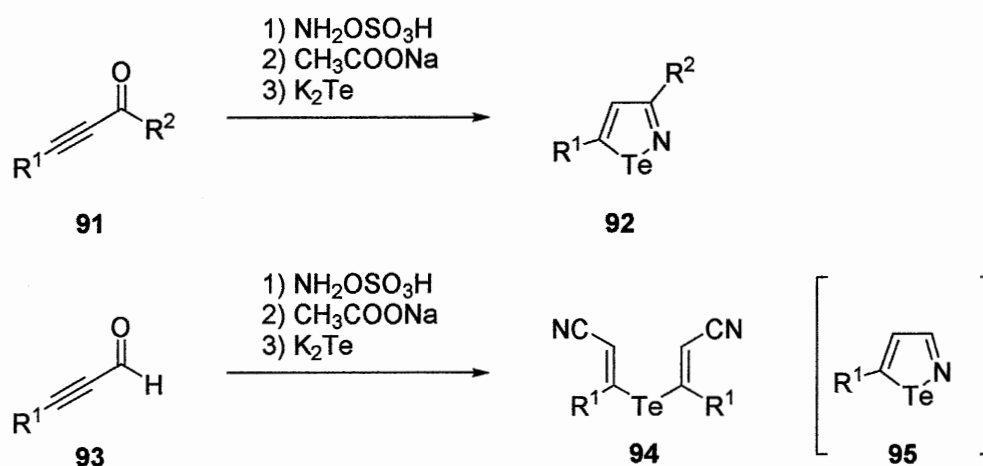


Scheme 1-26. Hetero Diels-Alder reaction of isotellurazoles

1-3 本研究の背景と目的

1-3-1 本研究の背景

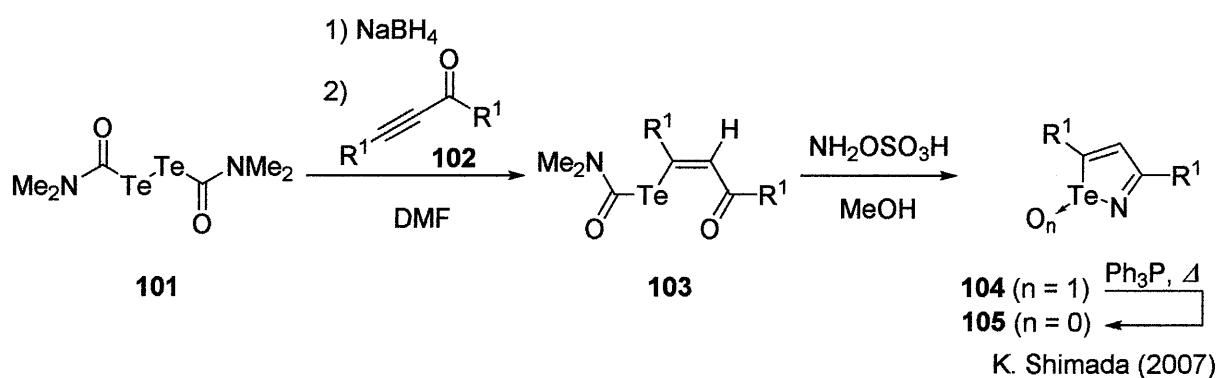
前述したように、縮環ピリジン合成は多段階を要し、その効率的な合成法の開発が望まれている。これに対して、ヘテロ Diels-Alder 反応は複素環骨格を一段階で構築できるため複雑な複素環骨格構築に応用されている。多置換ピリジン合成においてカルコゲン原子によって架橋されたアザジエンであるイソカルコゲナゾール類はアセチレン系ジエノフィルとの[4+2]環化付加と引き続くカルコゲン原子の脱離によって相当する多置換ピリジン類を温和な条件下で効率よく与えると期待される。しかし、セレンやテルルといった高周期のカルコゲン元素を含むイソセレナゾールやイソテルラゾールの合成法は現在までにほとんど報告されていない^{34, 35)}。縮環していないイソテルラゾールの初めての合成は1983年に Lucchesini らによって報告された³⁴⁾。その例を **Scheme 2-1** に示す。この手法では、イノン類 **91** を基質とし、ヒドロキシルアミン-O-スルホン酸を作用させることによりオキシムへ変換し、 K_2Te で処理することによりテルルアニオンのアルキンへの求核付加とオキシムの窒素原子への求核攻撃が起こりイソテルラゾール環を合成しているが、その収率は非常に低いものとなっている。またイナール類 **93** を基質として用いて5-置換イソテルラゾールの合成を試みているが、ニトリル **94** が得られ目的のイソテルラゾール **95** は得られていない。



F. Lucchesini (1983)

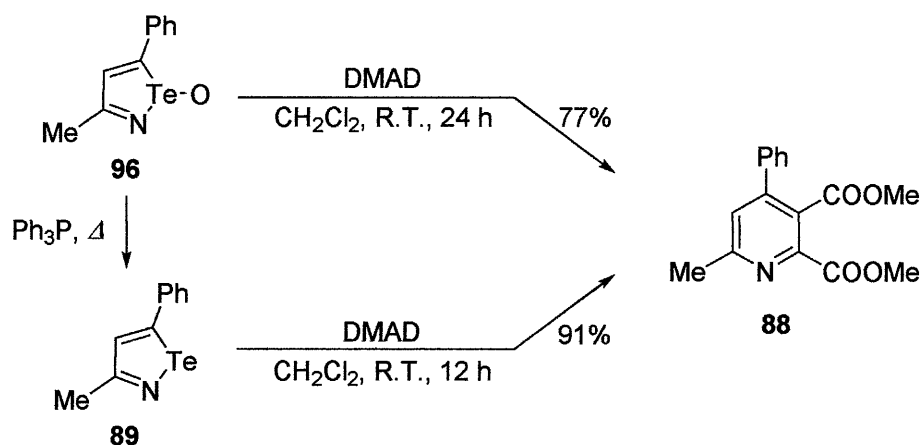
Scheme 1-27. Synthesis of isotellurazoles (**92**)

これに対し当研究室では Lucchesini らの合成法の改良法として 3 段階での合成を報告している³²⁾。本手法では、ビス(*N,N*-ジメチルカルバモイル)ジテルリド類 **101** に対して水素化ホウ素ナトリウムを作用させることにより発生するテルロカルバメートイオンをイノン誘導体 **102** へマイケル付加させることにより *Te*-アルケニルテルロカルバメート類 **103** へ変換し、引き続きヒドロキシルアミン-*O*-スルホン酸を作用させることによりイソカルコゲナゾール環の構築を行い、イソテルラゾール *Te*-オキシドが良好な収率で得られることを見出した。さらに高温条件下トリフェニルホスフィンで還元することによりイソテルラゾール **105** が得られたが、置換基によって芳香環を持たない基質では脱酸素反応が進行しない。



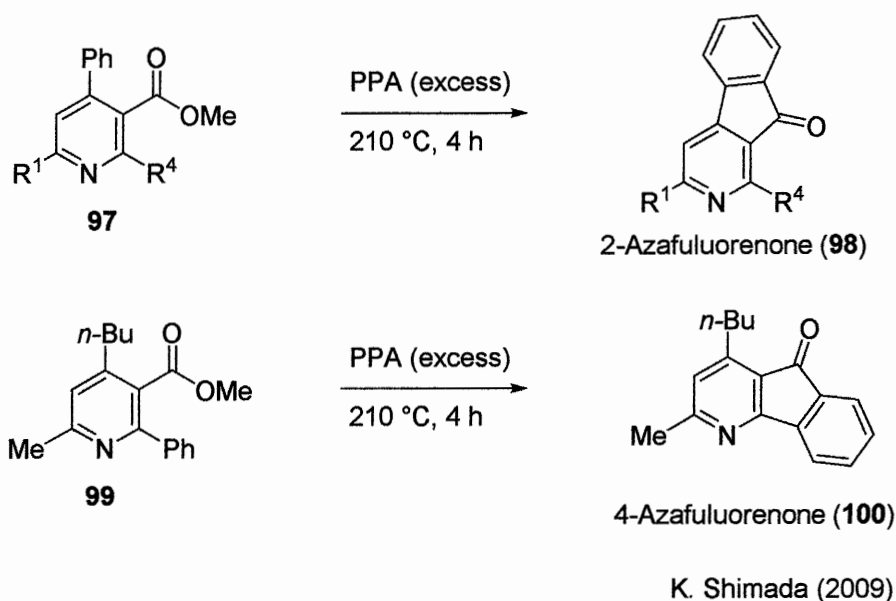
Scheme 1-28. Synthesis of isotellurazoles (**105**)

さらに前述したようにヘテロ Diels-Alder 反応による多置換ピリジン骨格の構築法³¹⁾を見出している。しかし本手法の鍵反応であるヘテロ Diels-Alder 反応においてイソテルラゾール Te-オキシド **96** を用いると反応が複雑になり、収率が低下するために、脱酸素反応によってイソテルラゾール **89** に変換してから反応に用いる必要があるが、置換基によって脱酸素反応が進行しない基質があるため、ピリジン誘導体に効率的に導入できる置換基に非常に制限があり、アルキル基を有するピリジン誘導体の合成は困難であった。



Scheme 1-29. Hetero Diels-Alder reaction of isotellurazole Te-oxides **96**

さらに多置換ピリジン誘導体から縮環アルカロイドの合成へ展開しており、4位にフェニル基を有する生成物をポリリン酸で処理したところ、Friedel-Crafts 環化が進行して 2-アザフルオレノンが収率良く得られることを明らかにしている。また、2位にフェニル基を有する化合物に対しても同様に 4-アザフルオレノンが得られている。しかし、イソテルラゾールに導入できる置換基に制限があるため実際の天然物の合成には至っていなかった。



Scheme 1-29. Friedel-Crafts cyclization of substituted pyridines

1-3-2 本研究の目的と概要

本研究では本手法の合成化学的可能性の拡張として、イソテルラゾール *Te*-オキシド体の脱酸素反応の再検討により今まで合成不可能であったアルキル基を有するイソテルラゾールの合成と得られた新規イソテルラゾールを用いた実際の天然物の合成を目的とした。また他のアルカロイド骨格構築に関する検討は十分に行われていないため、種々のジエノフィルとの組みあわせを変えることによってアザフェナントレンキノニン骨格の合成を行うことを目的とした。

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とアセチレン系ジエノフィルのヘテロ Diels-Alder 反応によって多置換ピリジンが高収率かつ高選択的に得られること、さらに引き続く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*-オキシドからイソテルラゾール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 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 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 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、4-アザフェナントレンキノンや 2-アザフェナントレンキノ

ンが得られることを見出した。

第5章では、結論を述べ、本論文の総括を行った。本研究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や異なる縮環ピリジン骨格合成にも有用となることを示した。本反応は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。

第2章

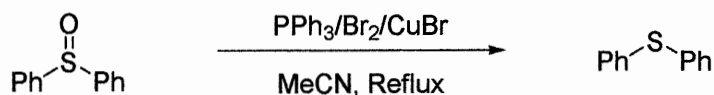
イソテルラゾール *Te*-オキシドの 脱酸素反応

第2章 イソテルラゾール Te-オキシドの脱酸素反応

2-1 序論

2-1-1 カルコゲノキシド類の脱酸素反応

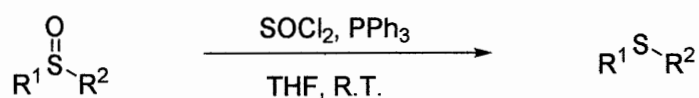
カルコゲノキシドの脱酸素反応の過去の研究例をいくつか紹介する。Bahramiらは2007年トリフェニルホスフィンと臭素、臭化銅を用いたスルホキシドの脱酸素反応を報告している⁶⁸⁾。



K. Bahrami (2007)

Scheme 2-1. Deoxygenation of sulfoxides using PPh₃/Br₂/CuBr System

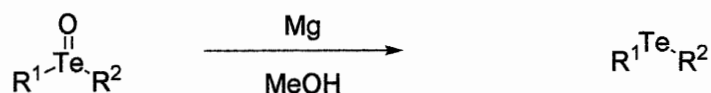
また Jeon らは2013年に塩化チオニルとトリフェニルホスフィンを作用させることによりスルホキシドの脱酸素反応を報告している⁶⁹⁾。



H. B. Jeon (2013)

Scheme 2-2 Deoxygenation of sulfoxides using SOCl₂ and PPh₃

テルロキシドの脱酸素反応は2007年に Khurana らによって、メタノール中マグネシウムで処理する手法が報告されている⁷⁰⁾。



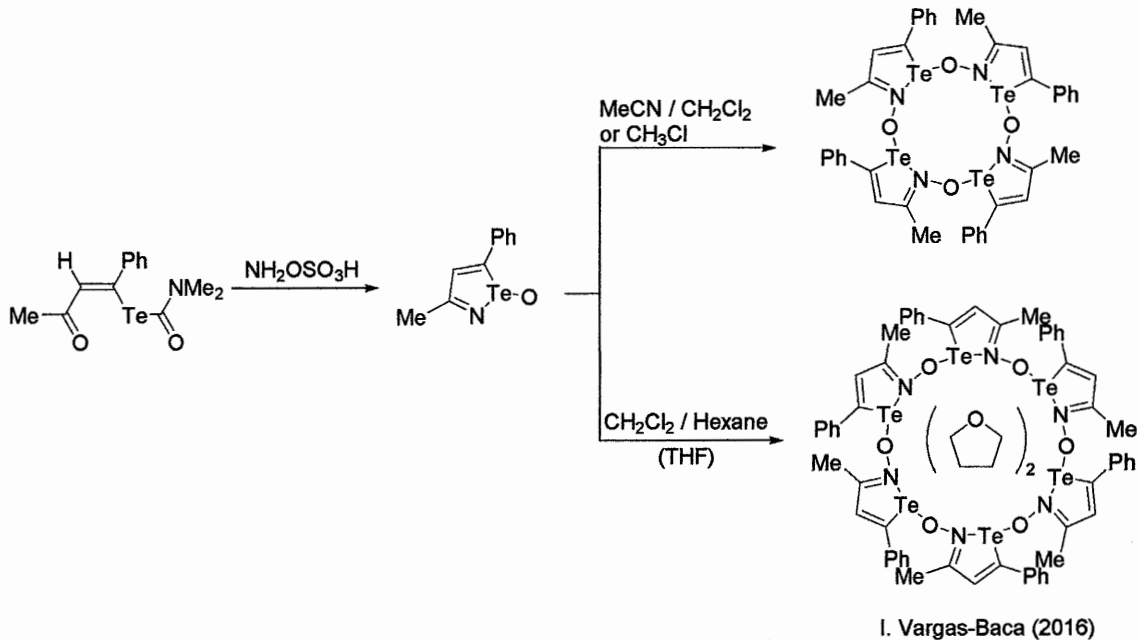
J. M. Khurana (2007)

Scheme 2-3 Deoxygenation of telluroxides using Mg in MeOH

前述したようにカルコゲノキシドの脱酸素反応は多数報告されており、イソテルラゾール Te-オキシドに関してもより効率的な脱酸素反応の検討を行うことを目的とした。

2-1-2 イソテルラゾールオキシドの構造

イソテルラゾール Te-オキシドの構造に関して 2016 年に Vargas-Baca らによって X 線結晶構造解析が行われ、異なる溶媒から再結晶することによって 4 量体や 6 量体の結晶が単離されることが報告されている^{36), 37), 67)}。

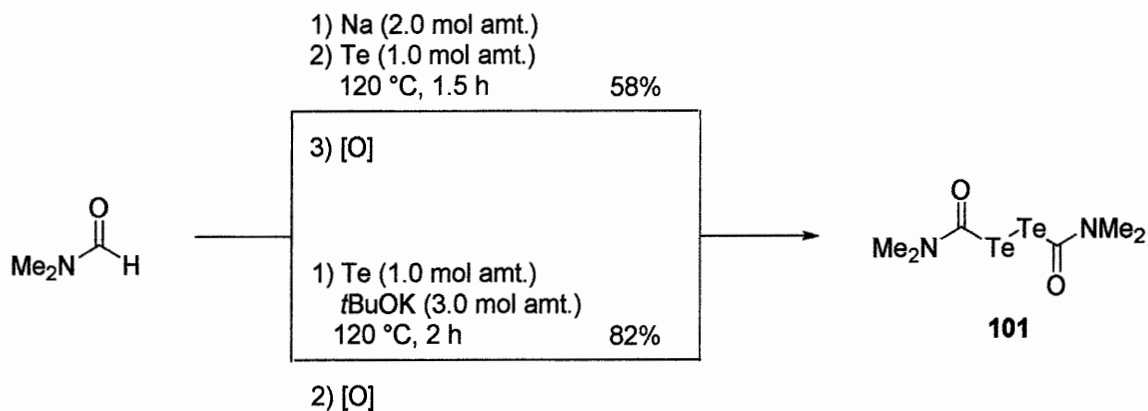


Scheme 2-4. Structure of Isotellurazole Te-oxide

2-2 イソテルラゾール類の合成

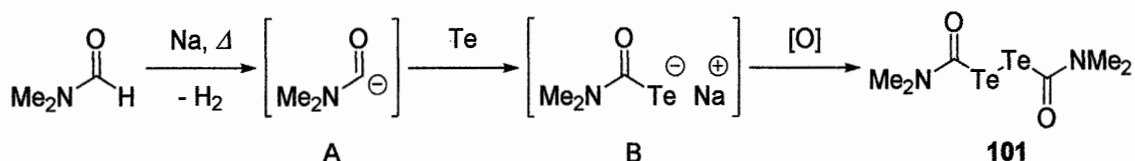
2-2-1 *Bis*(*N,N*-dimethylcarbamoyl) ditelluride (101)の合成

はじめに以前当研究室で報告した手法に従い、加熱条件下で DMF に対して金属ナトリウム、粉末テルルを順次作用させることにより発生したテルロカルバメートを空気酸化することにより、*Bis*(*N,N*-dimethylcarbamoyl) ditelluride (101) を収率 58% で合成した³³⁾(Scheme 2-2)。本手法では反応溶液が粘稠になりスケールを大きくすると収率が低下するため、小スケールで何回も合成する必要がある。これに対し別法として、DMF 中粉末テルルに対して *t*BuOK を作用させ、引き続き空気酸化を行うことにより *Bis*(*N,N*-dimethylcarbamoyl) ditelluride (105) を比較的高収率で合成する手法を見出した。本手法を用いると反応溶液は粘稠にならず、大スケールでの反応でも収率の変化は見られない。



Scheme 2-5. Preparation of *Bis(N,N-dimethylcarbamoyl) ditelluride (101)*

*Bis(N,N-dimethylcarbamoyl) ditelluride (101)*が生成する反応機構は、明らかにはなっていないが当研究室で提唱している機構を **Scheme 2-6** に示す³³⁾。DMF に対して金属ナトリウム、粉末テルルを高温で作用させた後、引き続きアルキル化剤で処理すると *N,N*-ジメチルテルロカルバメートイオン **B** のテルルの先がアルキル化された生成物が得られることが報告されている。この結果はテルロカルバメートイオン **B** が系中で生成していることを示している。



Scheme 2-6. Plausible formation mechanism of *Bis(N,N-dimethylcarbamoyl) ditelluride (101)* through the reaction of DMF with sodium metal and tellurium.

2-2-2 イノン類とイナール類の合成

はじめに、3,5-二置換イソテルラゾール類の基質となるイノン類の合成を行った。既知の手法に基づいて、種々の置換基を有する末端アセチレンに対して、トリメチルシリル化を行った。その結果を **Table 2-1** に示す。THF 中、末端アセチレン誘導体に対してエチルマグネシウムブロミドとトリメチルシリルクロリドを順次作用させることにより、トリメチルシリル化した生成物をそれぞれ中程度から高収率で得た。

Table 2-1. Preparation of trimethylsilyl acetylene derivatives **107**

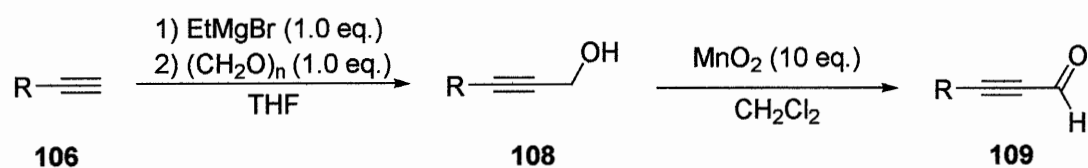
$R^1\text{-}\equiv$ 106	EtMgBr (1.1 eq.) TMSCl (1.1 eq.) THF	$R^1\text{-}\equiv\text{-TMS}$ 107
R^1	Yield (%)	
Ph	84	
ⁿ Bu	82	
^t Bu	42	

続いて、得られたアセチレン誘導体(**107**)は、ジクロロメタン溶媒中酸塩化物と塩化アルミニウムを作用させる **Friedel-Crafts** 型アシル化反応によってイノン類 **102** へと誘導した。結果は **Table 2-2** に示した。どの置換基を用いても収率よくイノン類が得られた。

Table 2-2. Preparation of ynones **102**

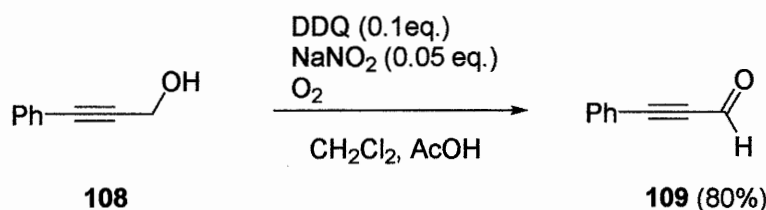
$R^1\text{-}\equiv\text{-TMS}$ 107	$\text{Cl-C(=O)-R}^2, \text{AlCl}_3$ CH ₂ Cl ₂ , R.T., 30 min.	$R^1\text{-}\equiv\text{-C(=O)-R}^2$ 102
R^1	R^2	Yield (%)
Ph	Me	79
Ph	Ph	79
ⁿ Bu	Me	77
^t Bu	Me	57

続いて、5 位置換イソテルラゾールの基質となるイナール誘導体の合成を行った。既知の手法に基づいて、種々の置換基を有する末端アセチレンに対して THF 中エチルマグネシウムブロマイドとパラホルムアルデヒドを順次作用させ、プロパルギルアルコール **108** を調製した。その後、プロパルギルアルコール **108** は酸化マンガンを用いて酸化することによりイナール **109** を合成した。

Table 2-3. Preparation of ynal derivatives **109**

R	Yield of 108 (%)	Yield of 109 (%)
Ph	85	50
ⁿ Bu	68	67
Me	-	75

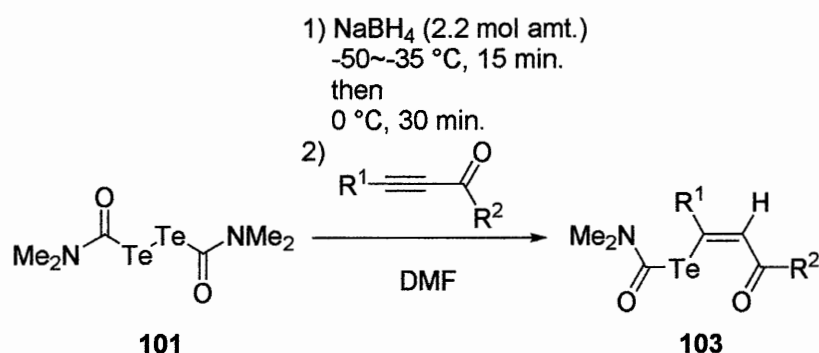
また置換基がフェニル基の場合は酸化マンガンを用いると生成物の分離が困難なためジクロロメタンと酢酸の混合溶媒中、酸素雰囲気酸化で DDQ と亜硝酸ナトリウムを用いて酸化を行った。

Scheme 2-7. Preparation of ynal derivatives **109**

2-2-3 Te-アルケニルテルロカルバメート類 (103)の合成

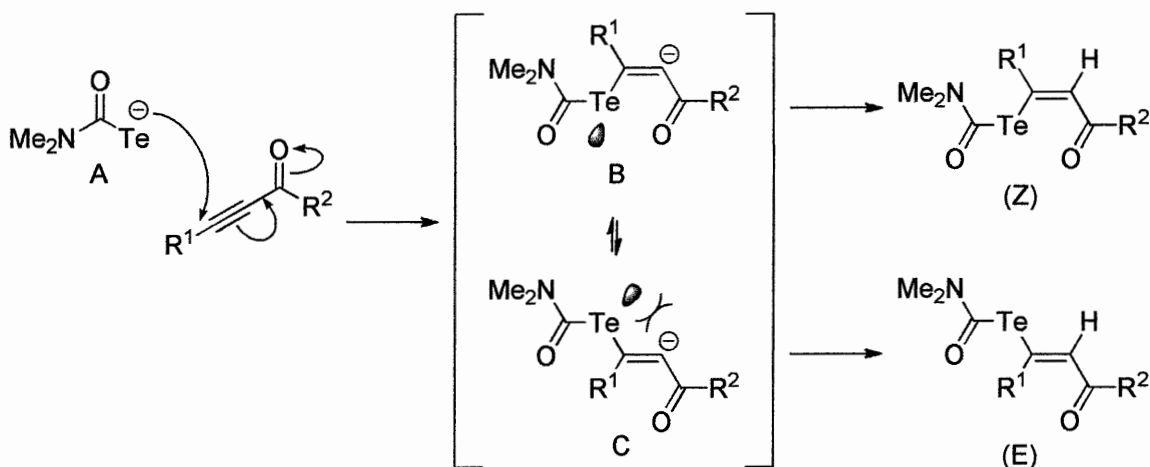
Te-アルケニルテルロカルバメート類は DMF 中 Bis(*N,N*-dimethylcarbamoyl) ditelluride (101)を水素化ホウ素ナトリウムで還元し、発生したテルロカルバメートイオンを種々の置換基を有するイノン類またはイナール類へ Michael 付加させることによって合成した(Table 2-3.)。得られた Te-アルケニルテルロカルバメート類は Z 体選択的に得られた。イナール類を用いた反応では溶媒として DMF を用いると複雑な混合物となり低収率となり、メタノールを用いた場合にはメタノールがイナールに対して Michael 付加した副生成物が主生成物として得られた。エタノールを溶媒とするとエタノールの付加反応は起こらず、テルロカルバメートイオンが付加した生成物(Z)-Te-アルケニルテルロカルバメート(103)が良好な収率で得られた。

Table 2-4. Preparation of (Z)-Te-alkenyl tellurocarbamates 103

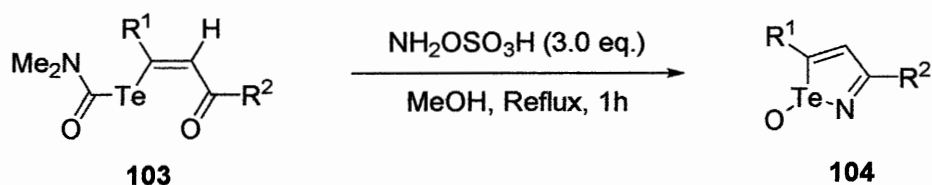


R ¹	R ²	Solvent	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)
Ph	Me	DMF/EtOH	R.T.	7	94
Ph	Ph	DMF/EtOH	R.T.	7	54
ⁿ Bu	Me	DMF/EtOH	R.T.	7	75
ⁿ Bu	Ph	DMF/EtOH	R.T.	7	51
^t Bu	Me	EtOH	0	3	92
Ph	H	EtOH	-50	1	69
ⁿ Bu	H	EtOH	-50	1	91
Me	H	EtOH	-50	1	93

(Z)-Te-アルケニルテルロカルバメート類が生成する反応機構を Scheme 2-8 に示した。はじめテルロカルバメートアニオン A がイノン類に対して Michael 付加することによって、中間体 B または C が形成されると考えられる。この時テルル原子上の孤立電子対はビニル位にある電子と立体反発するために Z 体のみが生成するものと考えている。

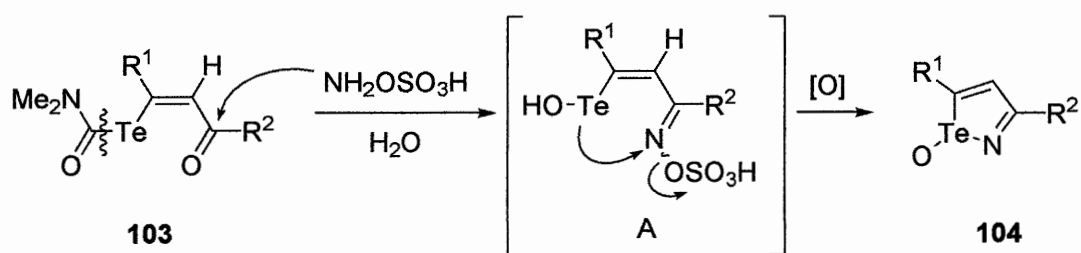
Scheme 2-8. Plausible formation mechanism of (*Z*)-*Te*-alkenyl tellurocarbamates2-2-4 イソテルラゾール *Te*-オキシドの合成

続いてイソテルラゾール *Te*-オキシド類の合成を行った。メタノール中 *Te*-アルケニルテルロカルバメート類 **103** に対してヒドロキシルアミン *O*-スルホン酸を作用させることでイソテルラゾール *Te*-オキシド類 **104** を良好な収率で得た。また、ESI-MS 測定を行うことによって1から10程度の分子が会合している分子量のピークが観測された。それぞれのピークは同位体ピークを良く表していたため溶液中においても多量体を形成していると考えられる。

Table 2-5. Preparation of isotellurazole *Te*-oxides **104**

R ¹	R ²	Yield (%)
Ph	Me	81
Ph	Ph	81
ⁿ Bu	Me	74
^t Bu	Me	98
Ph	H	75
ⁿ Bu	H	46
Me	H	64

以下に現段階で予想されているイソテルラゾール *Te*-オキシドの生成機構を示す(Scheme 2-9)。はじめヒドロキシルアミン-*O*-スルホン酸が *Te*-アルケニルテルロカルバメート **103** と反応することによりオキシムが形成すると同時に、酸性条件下であるためテルロカルバメート部分が加水分解して、テルレン酸 **A** が系中に生成する。続いてテルル原子が求核的に窒素原子を攻撃することにより環化し、*Te*-オキシド **105** が生成すると考えられる。



Scheme 2-9. Plausible formation mechanism of isotellurazole *Te*-oxide **104**

2-2-5 イソテルラゾール Te-オキシドの脱酸素反応

引き続き、イソテルラゾール Te-オキシド **104** に対してトリフェニルホスフィンを作用させ、イソテルラゾールへの還元を試みた(**Table 2-6**)。溶媒を変えて反応温度変えることにより、アリール基を有する基質では中程度の収率で生成物を与えた。より沸点の高い溶媒を用いると反応が早く進行するが基質が分解したため収率改善には至らなかった。また、アリール基を有しない 3,5-ジアルキルイソテルラゾールを基質として用いると反応は全く進行せず基質が回収されるのみで、キシレンや四塩化炭素を溶媒とすると複雑な混合物が得られた。

Table 2-6. Deoxygenation of isotellurazole Te-oxides **104** using Ph_3P

R ¹	R ²	PPh ₃ (eq.)	Solvent	Time (h)	Yield (%)
Ph	H	1.3	1,2-Dichloroethane	12	41
Ph	Ph	2.2	Xylene	168	57
Ph	Me	2.2	Toluene	168	59
Ph	Me	2.2	Xylene	5	49
Ph	Me	2.0	CCl ₄	2	33
ⁿ Bu	Me	2.2	Toluene	48	0 ^{a)}
ⁿ Bu	Me	2.2	Xylene	24	0 ^{b)}
ⁿ Bu	Me	2.0	CCl ₄	24	0 ^{b)}

a) Recovery of substrate. b) Complex mixture.

1,2-ジクロロエタンや四塩化炭素を溶媒として用いると比較的低温にもかかわらず反応が進行することから溶媒とトリフェニルホスフィンから生成するホスホニウムカチオン種が脱酸素反応を促進しているが反応温度が高いために複雑な混合物となっていると考えられる。そこでトリフェニルホスフィンのほかにスホニウムカチオン種をより低温で生成するような添加剤を加えることによって脱酸素反応について検討を行った。まず脱酸素可能であったアリール基を有する基質に対して様々な反応条件の検討を行ったところ、トリフェニルホスフィンのほかに四臭化炭素やヨウ素を添加することによって 0 °C、という温和な条件下、2 時間で反応は進行し、目的の脱酸素体が得られた。また、トリフェニルホスフィンの量を 2 当量に増やすことによって生成物の収率は 74% まで改善した。また、添加剤として三フッ化ホウ素や四塩化チタン等のルイス酸

を用いたところ三フッ化ホウ素では反応は進行せず基質の回収となり、四塩化チタンでは中程度の収率で生成物を与えた。さらに脱酸素不可能であった 3,5-ジアルキルイソテルラゾールを用いても 0 °C という温和な条件下3時間反応を行うことにより 91%という良い収率で生成物を与える結果となった。

Table 2-7. Deoxygenation of isotellurazole *Te*-oxides **104** using Ph_3P and additives

R^1	R^2	PPh_3 (eq.)	Additive (eq.)	Time (h)	Yield (%)
Ph	Me	1.2	CBr_4 (1.2)	1	48
Ph	Me	2.0	CBr_4 (1.0)	2	16
Ph	Me	1.2	I_2 (1.2)	2	50
Ph	Me	2.4	I_2 (1.2)	2	74
Ph	Me	3.6	I_2 (1.2)	2	60
Ph	Me	2.0	I_2 (1.0)	2	82
Ph	Me	2.0	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.0)	2	0 ^{a)}
Ph	Me	2.0	TiCl_4 (1.0)	1	51
ⁿ Bu	Me	1.2	CBr_4 (1.0)	1	43
ⁿ Bu	Me	2.0	I_2 (1.0)	3	91

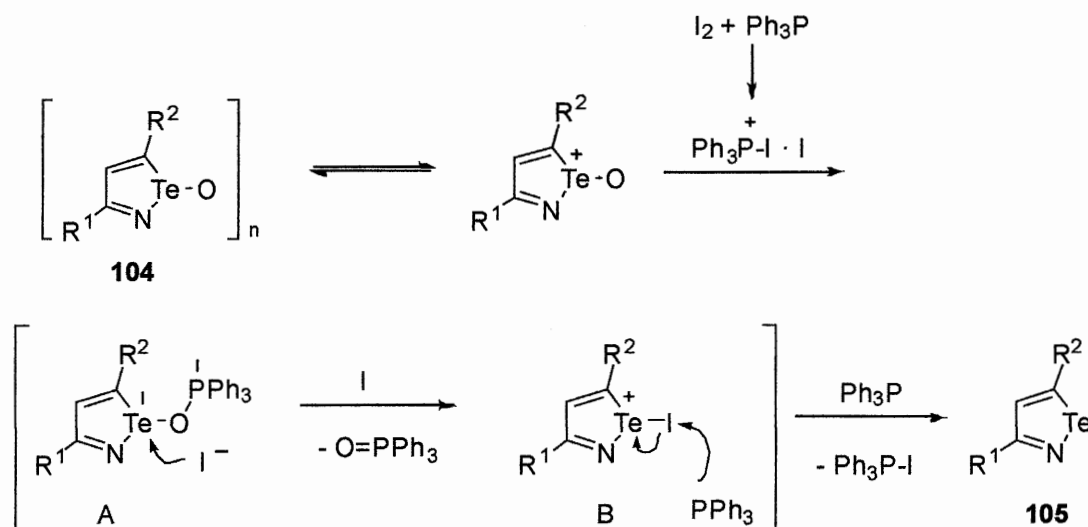
^{a)} Recovery of substrate.

続いてヨウ素 1 当量とトリフェニルホスフィン 2 当量を用いる条件を用いてほかの脱酸素が不可能であった置換基を有するイソテルラゾール *Te*-オキシドの脱酸素反応の検討を行った。3,5-ジアルキルイソテルラゾールに加えて、5位のみが置換したイソテルラゾールについても反応は容易に進行し、良い収率でイソテルラゾールを与えた。これは 5-置換イソテルラゾール効率的な合成法の初めての例となる。

Table 2-8. Deoxygenation of isotellurazole Te-oxides **104** using Ph₃P and iodine

R ¹	R ²	Solvent	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)
Ph	Me	CH ₂ Cl ₂	0	2	82
ⁿ Bu	Me	CH ₂ Cl ₂	0	3	91
^t Bu	Me	CH ₂ Cl ₂	R, T.	12	73
Ph	H	CH ₂ Cl ₂	0	2	69
ⁿ Bu	H	CH ₂ Cl ₂	-50	0.5	66
Me	H	CHCl ₃	0	1	80

イソテルラゾール Te-オキシド **104** の脱酸素反応で予想される反応機構を以下に示す (Scheme 2-10)。イソテルラゾールオキシドははじめ多量体で存在し平衡で単量体へと開裂する。ヨウ素とトリフェニルフォスフィンから生成するフォスフォニウム塩との反応で中間体 **A** が生成する。トリフェニルフォスフィンオキシドが脱離することにより中間体 **B** となりこれがもう一当量のトリフェニルフォスフィンによって還元されることにより目的のイソテルラゾール **105** を与える。

Scheme 2-10. Plausible mechanism of deoxygenation of **104**

2-3 結言

本章ではイソテルラゾール Te-オキシドの簡便な脱酸素反応を開発を検討することにより、トリフェニルホスフィン 2 当量とヨウ素 1 当量を作用させることで従来脱酸素反応が困難であったアルキル基を有するイソテルラゾールの合成が温和な条件下で可能となることを見出した。また本手法を適用することにより 5 位置換イソテルラゾールが効率的に合成できることも明らかとした。また、ESI-MS の測定を行うことにより、イソテルラゾール Te-オキシドは溶液中でオリゴマーを形成していることを明らかとした。イソテルラゾールにアルキル基を導入することが可能になったためピリジン環にアルキル基を有する実際の天然物の合成に応用することが可能であると考えられる。

2-3 実験項

この章にて用いた試薬と溶媒、分析機器を以下に示す。

<試薬>

- ・酸化マンガン(IV)(粉末)(純正化学)：市販品をそのまま使用
- ・マグネシウム(ナカライテスク)：市販品をそのまま使用
- ・ブロモエタン(和光純薬)：市販品をそのまま使用
- ・塩化アセチル(東京化成)：市販品をそのまま使用
- ・塩化アルミニウム(和光純薬)：市販品をそのまま使用
- ・塩化ベンゾイル(和光純薬)：市販品をそのまま使用
- ・DMF(関東化学)：市販品をそのまま使用
- ・水素化ホウ素ナトリウム(ナカライテスク)：市販品をそのまま使用
- ・テルル(ナカライテスク)：市販品をそのまま使用
- ・トリフェニルホスフィン(ナカライテスク)：市販品をそのまま使用
- ・トリメチルシリルクロリド(ALDRICH)：市販品をそのまま使用
- ・ナトリウム(関東化学)：市販品をそのまま使用
- ・ヒドロキシルアミン O-スルホン酸(東京化成)：市販品をそのまま使用
- ・フェニルアセチレン(東京化成)：市販品をそのまま使用
- ・1-ヘキシン(東京化成)：市販品をそのまま使用
- ・3,3-ジメチル-1-ブチン(東京化成)：市販品をそのまま使用
- ・2-ブチン-1-オール (和光純薬)：市販品をそのまま使用
- ・四塩化炭素 (和光純薬)：市販品をそのまま使用
- ・四臭化炭素 (和光純薬)：市販品をそのまま使用
- ・ヨウ素 (関東化学)：市販品をそのまま使用
- ・カリウム *tert*-ブトキシド (Sigma-Aldrich)：市販品をそのまま使用
- ・塩化アンモニウム (Sigma-Aldrich)：市販品をそのまま使用
- ・炭酸水素ナトリウム (ナカライテスク)：市販品をそのまま使用
- ・亜硫酸ナトリウム (Sigma-Aldrich)：市販品をそのまま使用
- ・シリカゲル(関東化学)：市販品をそのまま使用

<溶媒>

- ・アセトン (関東化学)：市販品をそのまま使用
- ・エタノール (ナカライテスク)：市販品をそのまま使用
- ・キシレン (関東化学)：市販品をそのまま使用
- ・ヘキサン (関東化学)：市販品をそのまま使用

- ・酢酸エチル (関東化学) : 市販品をそのまま使用
- ・ジエチルエーテル (関東化学) : 市販品をそのまま使用
- ・ジクロロメタン (関東化学) : 市販品をそのまま使用
- ・DMF (ナカライテスク) : 市販品をそのまま使用
- ・クロロホルム (関東化学) : 市販品をそのまま使用
- ・メタノール (関東化学) : 市販品をそのまま使用
- ・テトラヒドロフラン (関東化学) : 市販品をそのまま使用
- ・トルエン (関東化学) : 市販品をそのまま使用
- ・1,2-ジクロロエタン (関東化学) : 市販品をそのまま使用

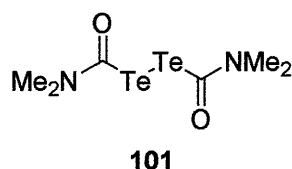
<分析機器>

- ・質量分析 : JEOL MS-700
- ・核磁気共鳴スペクトル : Bruker DRX-400P、Bruker AVANCE III 500
- ・赤外吸光スペクトル : JASCO FT/IR-7300
- ・融点測定装置 : Bransted International MEL-TEMP

●ジテルリドの合成

Bis(N,N-dimethylcarbamoyl) Ditelluride101 の合成

200 ml の三口フラスコを器具乾燥し、窒素置換を行った。無水 DMF(40 ml) を窒素置換したシリンジで加え、オイルバスで 90 °C まで加熱した。ナトリウム(2.162 g, 94.0 mmol, 4.4 eq)を細かく切り、少量だけ加えて様子を見た。反応溶液が黄色に変化し、反応開始を確認したら残りのナトリウムを加え、90 °C で 30 分攪拌した。次に、粉末テルル(3.000 g, 23.5 mmol)を加え、120 °C で 1 時間 30 分攪拌した。その後、反応器を氷浴に移して 0 °C に冷却し、水(20 ml)を加えて 1 時間 30 分空気酸化を行った。水を加えて反応を停止し、未反応のテルルを吸引濾過によって分離した後、クロロホルムで抽出を行った(抽出操作を何回も行うと良い)。得られた有機相を大量の水を用いて数回洗浄し(洗浄が不十分だと DMF が残ってしまう)、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、エバポレーターで溶媒の留去、真空下での乾燥を行うことにより黄緑色粉末の *bis(N,N-dimethylcarbamoyl)ditelluride* (1.745 g, 4.369 mmol, 収率 37%)を得た。



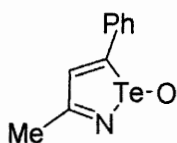
bis(N,N-dimethylcarbamoyl)ditelluride: Pale yellow needles; m.p. 121.5–122.0 °C (dec.); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.08 (6H, s), 3.11 (6H, s); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 36.1 (q), 40.6 (q), 145.4 (s).

Lit.)³³⁾

m.p. 121.0–122.0 °C (dec.); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.08 (6H, s), 3.12 (6H, s); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 36.1 (q), 40.6 (q), 145.4 (s).

●イソテルラゾール Te-オキシド類 **104** の合成

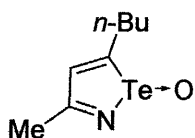
100 ml の三口フラスコに *bis*(*N,N*-dimethylcarbamoyl) ditellurie (**101**, 500 mg, 1.25 mmol)を加え、アルゴン置換し、EtOH(13 ml)を加え、反応器をメタノールバスに移し、 $-50\sim-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ まで冷却した。冷却後、EtOH (5 ml)に溶解させた水素化ホウ素ナトリウム(105 mg, 2.75 mmol, 2.2 mol amt.)をシリンジで滴下し、15分間攪拌する。その後、氷浴下に移して $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ で15分攪拌し、イノンまたはイナル(2.75 mmol, 2.2 mol amt.)をシリンジで滴下した。滴下が終わったら $-50\sim 0\text{ }^{\circ}\text{C}$ で1-7時間攪拌した。この時反応器はアルミホイルで遮光した。攪拌後、塩化アンモニウム水溶液で反応を停止し、クロロホルムで抽出を行った。得られた有機相を水で数回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、エバポレーターで溶媒の留去、真空下での乾燥を行うことにより粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Hexane:EtOAc=3:1)によって分離精製したところ Te-アルケニルテルロカルバメート類 **103** を得た。得られた Te-アルケニルテルロカルバメート類 **103** は MeOH(10 ml)に溶かしヒドロキシルアミン O-スルホン酸(3.0 eq.)を加え1時間加熱還流を行った。吸引ろ過で析出したテルルを分離し、炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止すると生成物が沈殿する。生じた沈殿を吸引ろ過し、減圧下で乾燥させることによりイソテルラゾール Te-オキシド類 **104** を得た。

**104a**

3-Methyl-5-phenylisotellurazole Te-oxide: Pale yellow powder; m.p. 210.5–211.4 $^{\circ}\text{C}$ (decomp.); IR (KBr) 1569, 1493, 1221, 1106, 927, 761, 713, 697, 616 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.65 (3H, s), 7.06 (1H, s), 7.26–7.28 (3H, m), 7.41–7.42 (2H, m); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 15.6 (q), 127.1 (d), 127.5 (d), 127.6 (d), 129.5 (d), 140.3 (s), 152.6 (s), 157.1 (s); ^{125}Te NMR (158 MHz, CDCl_3) δ 1612.

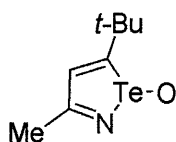
Lit.)³²⁾ m.p. 210.3–211.8 $^{\circ}\text{C}$ (dec.); MS (*m/z*) 289 (Mp; 10%, ^{130}Te), 287 (M^+ ; 13%, ^{128}Te), 285 (M^+ ; 9%, ^{126}Te), 273 (M^+-O ; 61%, ^{130}Te), 271 (M^+-O ; 60%, ^{128}Te), 269 (M^+-O ; 76%, ^{126}Te), 102 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_2\text{H}$; bp); IR (KBr) 3050, 2917, 1570, 1492, 1467, 1441, 1372, 1342, 1221, 1164, 1022, 925, 905, 868, 831, 758, 694, 616 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.68 (3H, s), 7.05 (1H, s), 7.24–7.28 (3H, m), 7.39–7.41 (2H, m); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 15.5 (q), 126.8 (d), 127.5 (d), 127.6 (d), 129.3 (d), 140.0 (s),

153.0 (s), 157.3 (s); **Calcd for C₁₀H₉NOTe**: C, 41.88; H, 3.16; N, 4.88%. **Found**: C, 41.47; H, 3.16; N, 4.61%.



104b

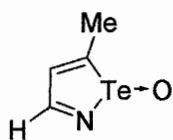
5-Butyl-3-methylisotellurazole Te-oxide: Yellow needles; **m.p.** 131.8–132.5 °C; **IR** (KBr) 2954, 2927, 2900, 2868, 2855, 1575, 1475, 1464, 1426, 1374, 1232, 1139, 1092, 887, 829, 718, 579 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 0.89 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.36 (2H, sext, *J* = 7.5 Hz), 1.62 (2H, quint, *J* = 7.5 Hz), 2.10 (3H, s), 2.80 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.09 (1H, s); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 14.1 (q), 16.0 (q), 22.5 (t), 34.1 (t), 36.1 (t), 124.8 (d), 155.7 (s), 156.9 (s); **¹²⁵Te NMR** (158 MHz, CDCl₃) δ 1607; **Calcd for C₈H₁₃NOTe**: C, 36.01; H, 4.91; N, 5.25%. **Found**: C, 36.00, H; 4.90; N, 5.28%.



104c

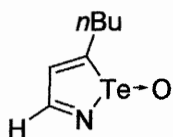
5-tert-Butyl-3-methylisotellurazole Te-oxide: Pale Yellow Powder; **m.p.** 217.0–217.5 °C (decomp.); **IR** (KBr) 2952, 2908, 2866, 1564, 1465, 1363, 1125, 967, 897, 697, 451 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 1.41 (s, 9H), 2.14 (s, 3H), 7.00 (s, 1H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 16.1 (q), 32.3 (q), 41.5 (s), 122.5 (d), 155.6 (s), 168.1 (s).

Lit.)³⁶⁾ **m.p.** 180–185 °C (decomposed); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 6.96 (1H, s), 2.17 (3H, s), 1.42 (9H, s); **¹³C DEPTq NMR** (125.8 MHz, CD₂Cl₂): δ 16.0, 32.1, 41.5, 122.7, 156.4, 168.9; **IR** (KBr): 2953, 2912, 2865, 1565, 1466, 1424, 1389, 1370, 1361, 1337, 1243, 1231, 1202, 1125, 1030, 1001, 967, 896, 842, 828, 794, 760, 756, 697 cm⁻¹; **HRMS** (*m/z*): [M-H]⁺ calcd. for C₈H₁₄ON¹²⁹Te, *m/z* 270.0138; found, *m/z* 270.0122.



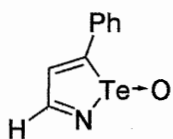
104d

5-Methylisotellurazole Te-oxide: Gray powder; **m.p.** 203.4–203.7 °C (decomp.); **IR** (KBr) 1563, 1479, 1139, 1103, 1037, 801, 732 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 2.55 (3H, s), 7.12 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 8.32 (1H, dd, $J = 3.5, 1.5$ Hz); **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3) δ 23.5 (q), 122.1 (d), 148.9 (d), 154.3 (s); **^{125}Te NMR** (158 MHz, CDCl_3) δ 1654; **HRMS** Calcd for $\text{C}_4\text{H}_5\text{ONTe}$: m/z 212.9433, found: m/z 212.942.,



104e

5-Butylisotellurazole Te-Oxide: Yellow oil; **MS** (m/z) 255 (M^+ ; bp, ^{130}Te), 253 (M^+ ; 92%, ^{128}Te), 251 (M^+ ; 56%, ^{126}Te), 250 (M^+ ; 22%, ^{125}Te), 249 (M^+ ; 14%, ^{124}Te), 247 (M^+ ; 7%, ^{122}Te); **IR** (neat) 2954, 2868, 2857, 1561, 1477, 1103, 1081, 744 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 0.90 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.38 (2H, sext, $J = 7.5$ Hz), 1.63 (2H, quint, 7.5 Hz), 2.86 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 8.31 (1H, d, $J = 4.0$ Hz); **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3) δ 14.1 (q), 22.4 (t), 34.1 (t), 36.3 (t), 120.9 (d), 148.3 (d), 159.8 (s); **^{125}Te NMR** (158 MHz, CDCl_3) δ 1639; **HRMS** Calcd for $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NOTe}$: m/z 254.9903, Found: m/z 254.9902.



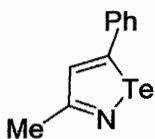
104f

5-Phenylisotellurazole Te-oxide: Pale yellow powder; **m.p.** 217.8–218.1 °C (decomp.); **IR** (KBr) 1658, 1618, 1399, 1305, 1098, 1021, 836, 718, 694 cm^{-1} ; **Calcd for $\text{C}_9\text{H}_7\text{NOTe}$:** C, 39.63; H, 2.59; N, 5.14%. Found : C, 39.62; H, 2.70; N, 5.13%.

^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{125}Te NMR は溶媒に不要のため測定不可能

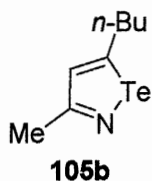
●脱酸素反応によるイソテルラゾール類 **105** の合成

50 ml のフラスコに対してヨウ素(89 mg, 0.349 mmol, 1.0 equiv.)、ジクロロメタン(4 ml)を加え氷浴で 0 °C まで冷却した。トリフェニルホスフィン(183 mg, 0.698 mmol, 2.0 equiv.)を加え 0 °C で 30 分攪拌した。攪拌後イソテルラゾール Te-オキシド(**104a**, 100 mg, 0.349 mmol)を加え 0 °C で 2 時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム水溶液で反応を停止し、反応溶液をクロロホルムで抽出した。有機相は水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過した後、エバポレーターで溶媒の留去、真空下での乾燥を行うことにより粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離精製したところ黄色結晶のイソテルラゾール(**105a**, 77 mg, 収率 82%)を得た。昇華しやすい化合物は昇華によりさらに精製した。

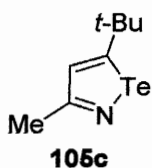
**105a**

3-Methyl-5-phenylisotellurazole: Pale yellow needles; **m.p.** 147.6–148.0 °C; **IR** (KBr) 1548, 1487, 1443, 1410, 1366, 1326, 1072, 831, 758, 717, 689 cm^{-1} ; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 2.52 (3H, s), 7.35–7.39 (3H, m), 7.42–7.45 (2H, m), 8.02 (1H, s); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl_3) δ 25.9 (q), 127.7 (d), 129.3 (d), 129.3 (d), 133.0 (d), 138.1 (s), 170.3 (s), 177.2 (s); **¹²⁵Te NMR** (158 MHz, CDCl_3) δ 1666.

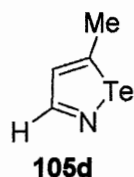
Lit.)³²⁾ **m.p.** 147.5–148.0 °C, **MS** (m/z) 273 (M^+ ; 67%, ^{130}Te), 271 (M^+ ; 63%, ^{128}Te), 269 (M^+ ; 63%, ^{126}Te), 268 (M^+ ; bp, ^{125}Te), 228 (88%); **IR** (KBr) 1551, 1314, 696 cm^{-1} ; **¹H NMR** (CDCl_3) δ 2.51 (3H, s), 7.36–7.38 (3H, m), 7.43–7.45 (2H, m), 8.01 (1H, s); **¹³C NMR** (CDCl_3) δ 25.7 (q), 127.5 (d), 129.1 (d), 129.2 (d), 132.8 (d), 137.9 (s), 170.2 (s), 177.0 (s); **¹²⁵Te NMR** (CDCl_3) δ 1676.



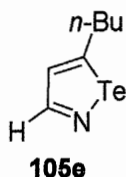
5-Butyl-3-methylisotellurazole: Pale yellow oil; **MS** (m/z) 253 (M^+ ; bp, ^{130}Te), 251 (M^+ ; 93%, ^{128}Te), 249 (M^+ ; 57%, ^{126}Te), 248 (M^+ ; 22%, ^{125}Te), 247 (M^+ ; 14%, ^{124}Te), 245 (M^+ ; 7%, ^{122}Te); **IR** (neat) 2954, 2862, 1552, 1454, 1328, 831 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 0.95 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.44 (2H, sext, $J = 7.5$ Hz), 1.66 (2H, quint, $J = 7.5$ Hz), 2.43 (3H, s), 2.96 (2H, td, $J = 7.5$ Hz, 1.0 Hz), 7.62 (1H, t, $J = 1.0$ Hz); **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3) δ 14.1 (q), 22.3 (t), 23.2 (q), 34.5 (t), 38.4 (t), 128.9 (d), 171.8 (s), 182.4 (s); **HRMS** Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}\text{Te}$: m/z 253.0110, Found: m/z 253.0110.



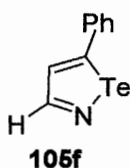
5-tert-Butyl-3-methylisotellurazole: Colorless needles; **m.p.** 55.5–56.0 $^\circ\text{C}$; **MS** (m/z) 253 (M^+ ; bp, ^{130}Te), 251 (M^+ ; 92%, ^{128}Te), 249 (M^+ ; 56%, ^{126}Te), 248 (M^+ ; 22%, ^{125}Te), 247 (M^+ ; 14%, ^{124}Te), 245 (M^+ ; 8%, ^{122}Te); **IR** (KBr) 2955, 2923, 2854, 1552, 1455, 1361, 1317, 833, 712, 565 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 1.39 (9H, s), 2.42 (3H, s), 7.60 (1H, s); **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3) δ 25.9 (q), 33.8 (q), 39.8 (s), 132.7 (d), 176.8 (s), 188.5 (s); **^{125}Te NMR** (158 MHz, CDCl_3) δ 1642; **HRMS** Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}\text{Te}$: m/z 253.0110, Found: m/z 253.0106.



5-Methylisotellurazole: Colorless needles; **m.p.** 99.0–99.5 $^\circ\text{C}$ (decomp.); **MS** (m/z) 198 ($M+\text{H}^+$; bp, ^{130}Te); **IR** (KBr) 1549, 1433, 1253, 1128, 796 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 2.75 (3H, d, $J = 1.0$ Hz), 7.62 (1H, dq, $J = 2.0, 1.0$ Hz), 9.68 (1H, d, $J = 2.0$ Hz); **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3) δ 22.0 (q), 137.1 (d), 168.1 (s), 168.4 (d); **^{125}Te NMR** (158 MHz, CDCl_3) δ 1712; **HRMS** Calcd for $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}\text{Te}$: m/z 197.9562 ($M+\text{H}^+$). Found: m/z 197.9563.



5-Butylisotellurazole: Colorless needles; m.p. 44.5–45.0 °C; **MS** (m/z) 239 (M^+ ; bp, ^{130}Te), 237 (M^+ ; 91%, ^{128}Te), 235 (M^+ ; 58%, ^{126}Te), 234 (M^+ ; 22%, ^{125}Te), 233 (M^+ ; 15%, ^{124}Te), 231 (M^+ ; 8%, ^{122}Te); **IR** (KBr) 2928, 2881, 2863, 1548, 1461, 1444, 1418, 1246, 792, 532 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 0.95 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.45 (2H, sext, $J = 7.5$ Hz), 1.68 (2H, quint, 7.5 Hz), 3.03 (2H, td, $J = 7.5, 1.0$ Hz), 7.64 (1H, dt, $J = 2.0, 1.0$ Hz), 9.71 (1H, d, $J = 2.0$ Hz); **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3) δ 13.9 (q), 22.4 (t), 36.0 (t), 36.5 (t), 134.8 (d), 168.5 (d), 176.9 (s); **^{125}Te NMR** (158 MHz, CDCl_3) δ 1677; **HRMS** Calcd for $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NTe}$: m/z 238.9954, Found: m/z 238.9953.



5-Phenylisotellurazole: Pale yellow Powder; m.p. 134.8–135.5 °C; **MS** (m/z) 259 (M^+ ; 71%, ^{130}Te), 257 (M^+ ; 66%, ^{128}Te), 232 ($M^+ - \text{HCN}$; 26%, ^{130}Te), 230 ($M^+ - \text{HCN}$, 24%, ^{128}Te); 102 ($M^+ - \text{HCNTe}$; bp); **IR** (KBr) 1534, 1441, 1420, 1261, 815, 751, 684, 565, 407 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39–7.41 (3H, m), 7.48–7.50 (2H, m), 8.03 (1H, s), 9.95 (1H, s); **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 127.9 (d), 129.4 (d), 129.5 (d), 132.2 (d), 138.1 (s), 169.3 (d), 173.1 (s); **^{125}Te NMR** (158 MHz, CDCl_3) δ 1671; **HRMS** Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NTe}$: m/z 253.0110, Found: 253.0106; **Calcd for $\text{C}_9\text{H}_7\text{NTe}$:** C, 42.10; H, 2.75; N, 5.46%. Found: C, 42.08; H, 2.90; N, 5.46%.

第 3 章
Onychine とその誘導体の全合成

第3章 Onychine とその誘導体の全合成

3-1 序論

3-1-1 Onychine の構造と生理活性

onychine (1)は1976年に De Aldeida¹⁾らによって *Onychopetalum amazonium* から初めて単離され、4-Methyl-1-azafluorenone **110** として構造決定されたアルカロイドである。その後、Koyama らの合成研究により onychine (1)は1-Methyl-4-azafluorenone と構造決定がなされた⁴⁹⁾。また、細胞毒性や抗真菌活性を持つことが知られており構造的な面や生理活性の面から合成化学的に非常に興味を持たれている。

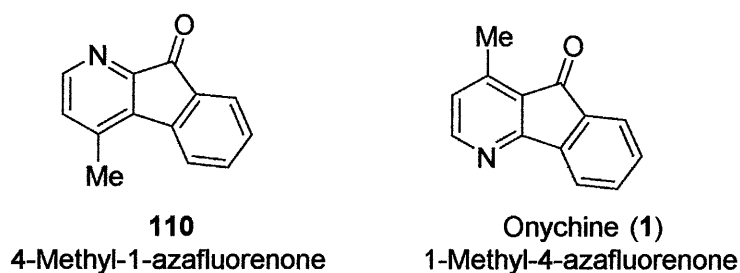
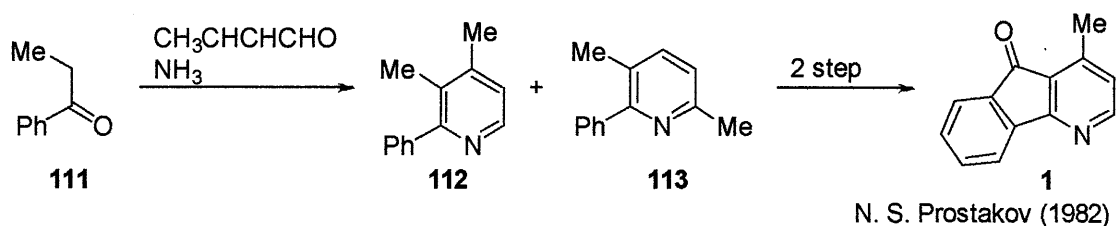


Figure 3-1. Structure of onychine (1)

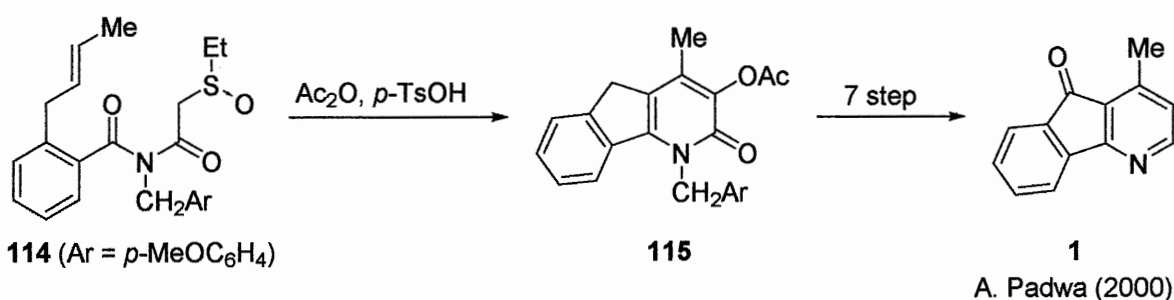
3-1-2 Onychine の過去の合成研究

Onychine(1)の合成は古くから盛んに研究されており、1982年には Prostakov らにより chichibabin 反応を用いた合成が報告されている⁵⁵⁾。多置換ピリジンを合成の際に二つの異性体が生成してしまうため、低収率であった。



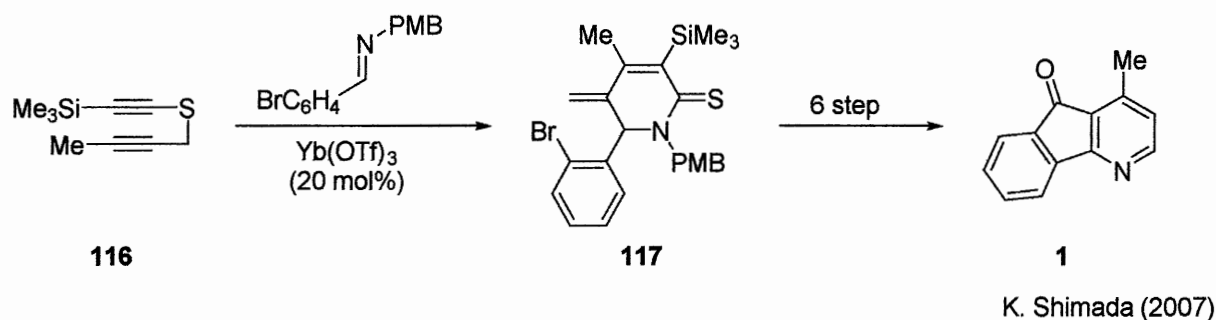
Scheme 3-1. Synthesis of onychine (1) by Chichibabin reaction

また Padwa らは 2000 年に Pummerer 反応と付加環化のカスケード反応を鍵反応として用い、その後 7 段階の化学変換による合成法を報告している²¹⁾。本手法を用いると縮環ピリジン骨格を効率的に構築できるが onychine への誘導に多段階の反応が必要となる。



Scheme 3-2. Synthesis of onychine (1) by cascade reaction of Pummerer reaction and cycloaddition

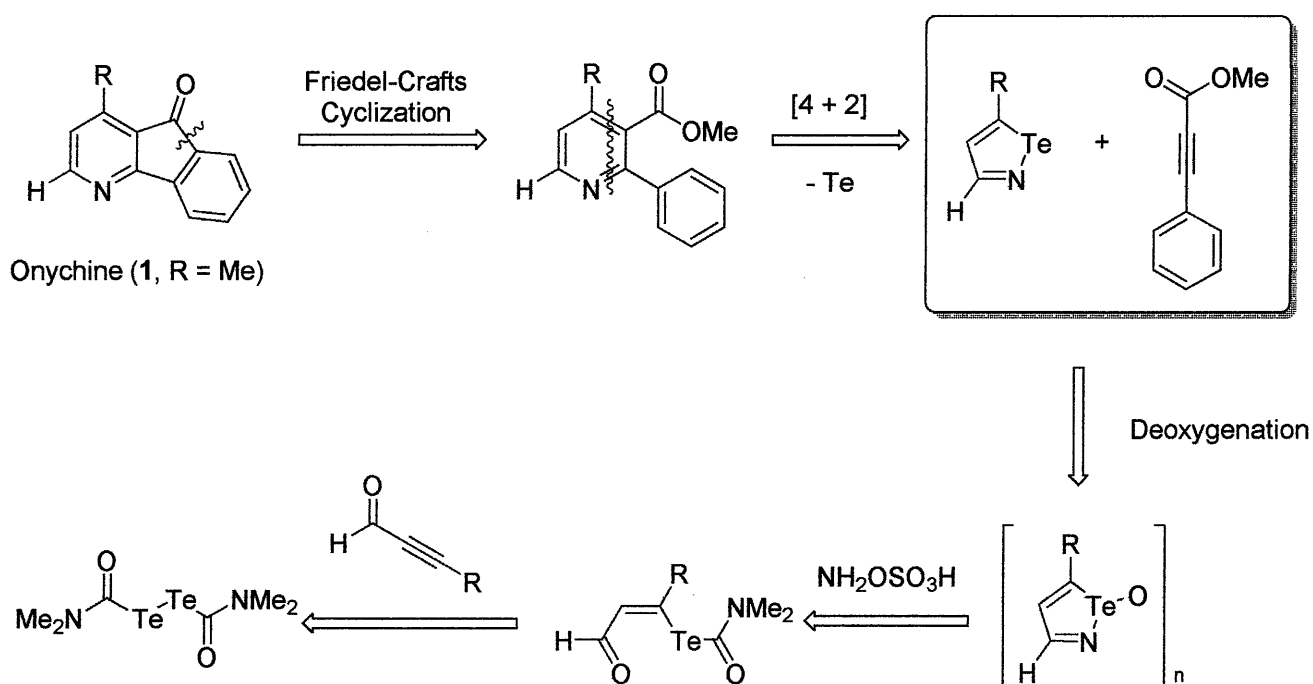
当研究室においても 2007 年にアルキニルプロパルギルスルフィドの 3,3 シグマトロピー転位を鍵反応として用いた合成法を報告している⁵⁶⁾。しかし、これらの合成法は多段階が必要となることが問題であり、より短段階での合成法が望ましい。



Scheme 3-3. Synthesis of onychine (1) by [3,3]-sigmatropic rearrangements of alkyne propargyl sulfides 116

3-1-3 Hetero Diels-Alder 反応を用いた Onychine (1)の合成戦略

脱酸素反応の条件の検討により得られた 5-置換イソテルラゾールを用いることで Onychine (1)やその誘導体の短段階での合成が可能になると考えられる。以下に逆合成解析を示す(Scheme 3-4)。Onychine (1)は Friedel-Crafts 反応により多置換ピリジン誘導体から誘導でき、このピリジン誘導体はイソテルラゾールとフェニルプロピオール酸メチルのヘテロ Diels-Alder 反応によって合成できると考えられる。イソテルラゾールは適当な置換基を有するイノン誘導体から 3 段階で調整可能であるため、本手法を用いることにより 5 段階でのオニチンの短段階合成が可能となる。

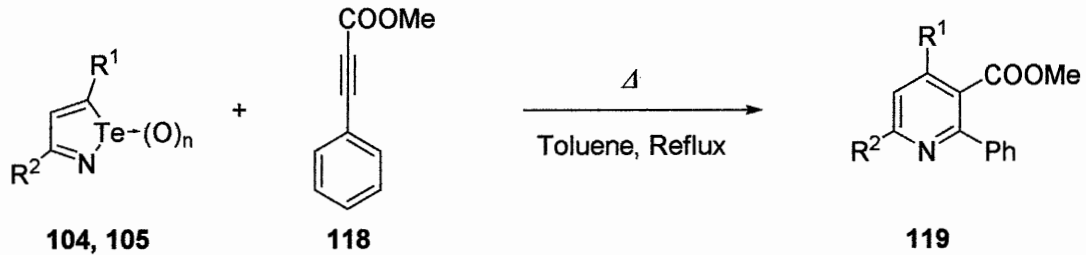


Scheme 3-4. Retrosynthesis of onychine (1) and its derivatives.

3-2 イソテルラゾール類の Hetero Diels-Alder 反応

はじめにイソテルラゾールまたは酸化体に対してフェニルプロピオール酸メチル(**118**)を作用させることにより、ヘテロ Diels-Alder 反応の検討を行った。イソテルラゾール *Te*-オキシド **104** を用いた場合はジエノフィルを 5 当量用いても収率は低く複雑な混合物となった。イソテルラゾール **105** を用いた場合には比較的良い収率でピリジン誘導体 **119** が得られた。しかし、**onychine (1)** の前駆体である 5-メチルイソテルラゾールまたはその酸化体を用いた場合はどちらの場合も収率は 10%程度となり、更なる検討が必要となった。

Table 3-1. Hetero Diels-Alder reaction of isotellurazoles **105** and isotellurazole *Te*-oxides **104** with methyl phenylpropiolate **118**



R ¹	R ²	n	Dienophile (eq.)	Time (h)	Yield (%)
Me	Ph	1	5.0	24	42
Me	Ph	0	5.0	48	96
Me	ⁿ Bu	1	5.0	48	25
Me	ⁿ Bu	0	1.5	48	61
H	Me	1	5.0	24	13
H	Me	0	1.5	24	10
H	ⁿ Bu	0	1.5	24	80
H	Ph	0	1.5	24	99

3-3 5-メチルイソテルラゾールの Hetero Diels-Alder 反応

そこで初めに、5-メチルイソテルラゾール **4** とフェニルプロピオール酸メチルの組み合わせを変えずに反応条件の検討を行った。溶媒を変えることにより反応温度を変化させると THF を用いた場合収率が 51% まで向上した。しかし反応速度が遅かったため、無溶媒条件下でジエノフィルを 5 当量用い 60 °C、70 °C、80 °C と温度を変えて反応させたところ、80 °C で反応を行うことにより、56% まで収率が改善しました。さらにより反応しやすいと考えられる DMAD を用いて反応を行ったところ室温 2 時間で反応は進行し、78% の収率で生成物が得られた。そこで、フェニルプロピオール酸メチルよりも反応性が高くなると予想されるジエノフィルを用いての検討を行った。電子吸引基としてシアノ基やアルデヒド基を有するジエノフィルを用いると、ピリジン誘導体がそれぞれ 80%、68% の収率で得られ、シアノ基を有するジエノフィルが最も良い結果を与えた。

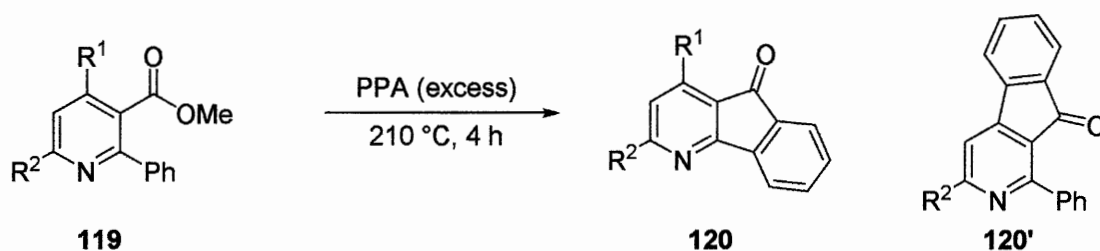
Table 3-2. Hetero Diels-Alder reaction of 5-methylisotellurazole **105d** with acetylenic dienophiles

Reaction scheme: 5-methylisotellurazole (**105d**) reacts with an acetylenic dienophile (**118**) under heat (Δ) to form a pyridine derivative (**119**), with the loss of tellurium ($-\text{Te}$).

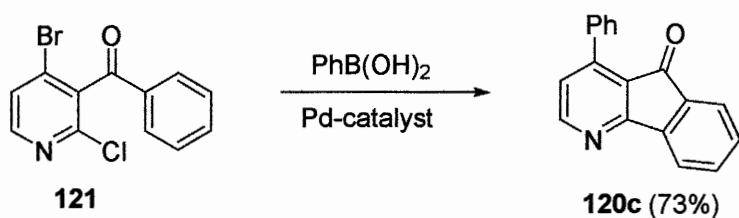
EWG	118 (eq.)	Solvent (M)	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)
COOMe	1.5	Toluene (0.1)	Reflux	24	10
COOMe	1.5	THF (0.1)	Reflux	72	51
COOMe	5.0	neat	80	2	56
COOMe	5.0	neat	70	2	55
COOMe	5.0	neat	60	6	34
CN	1.5	Toluene (0.1)	Reflux	5	80
CHO	1.5	Toluene (0.1)	Reflux	9	68

3-4 Onychine (1)とその誘導体の合成

続いて得られたピリジン誘導体 **119** を過剰量のポリリン酸中で加熱することにより、Friedel-Crafts 環化を経るアザフルオレノン **120** の合成を試みた。種々の置換基を有する基質を用いても良好な収率で生成物を与えた。また、ピリジン環の4位にフェニル基を有する基質では1対6の比率で2種類の化合物が得られた。このうち少量生成した化合物は、過去に Mongin らによって別の経路で合成された化合物との各種スペクトルデータの一致から4-アザフルオレノン **120** であると決定した。これに対して主生成物は質量分析において化合物 **120** と同じ分子量であることから2-アザフルオレノン **120'** と決定した。2-アザフルオレノンが4-アザフルオレノンよりも優先的に生成するのはピリジン環の2位にあるフェニル基が4位のフェニル基よりも電子不足であるために、4位のフェニル基からの求核攻撃が起こりやすいためであると考えられる。また得られた Onychine (**1**)は各種スペクトルデータが天然物と一致することを確認し、生成を確認した。

Table 3-3. Synthesis of onychine (**1**) and its analogues via Friedel-Crafts ring closure

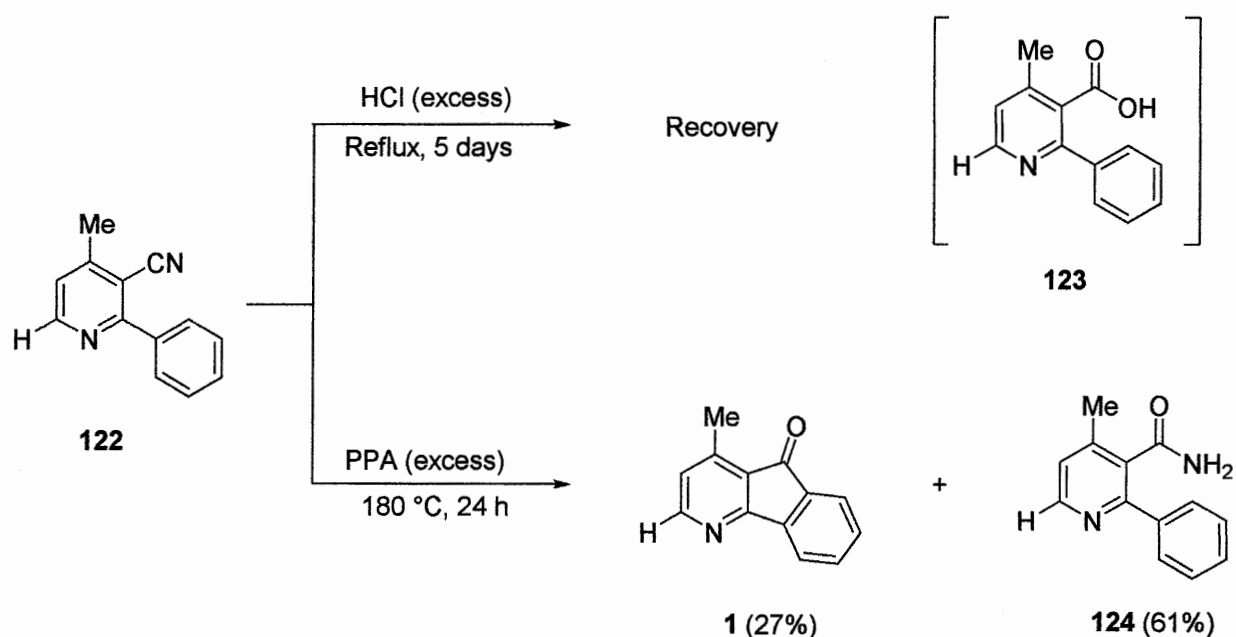
Substrate		Yield (%)	
R ¹	R ²	120	120'
ⁿ Bu	Me	72	-
Ph	H	10	66
ⁿ Bu	H	70	-
Me	H	77 (1)	-



F. Mongin (2012)

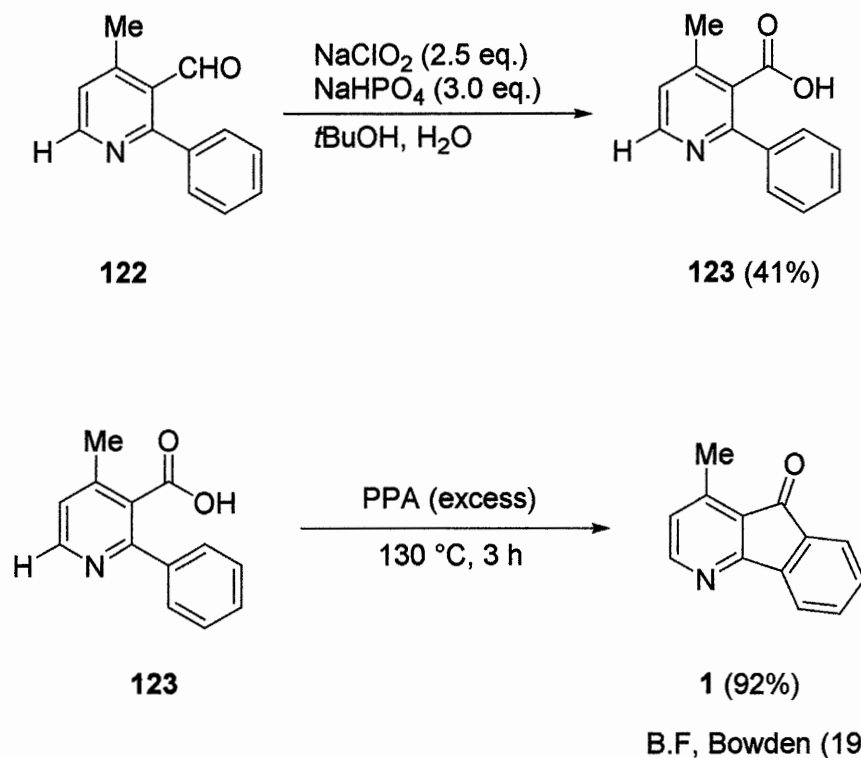
Scheme 3-5. Synthesis of 4-azafluorenone **120c**

また、ヘテロ Diels-Alder 反応において最も収率の良かったシアノ基を有するピリジン誘導体 **122** を用いて onychine (**1**) への変換を試みた。シアノ基はカルボン酸へ変換することによって、その後 Friedel-Crafts 環化することが可能と考えられるため、塩酸を用いてシアノ基のカルボンさんへの加水分解を検討したが基質が回収されるのみでカルボン酸誘導体 **123** は得られなかった。次に過剰量のポリリン酸を用いてピリジン誘導体 **122** の環化反応を試みたところ、オニチン **1** が 27% と低収率ながら得られ、主生成物としてはアミド **124** が 61% の収率で得られた。



Scheme 3-6. Attempts for hydrolysis and ring closure of nitrile **122**

また、アルデヒド基を有するピリジン誘導体 **122** の酸化によるカルボン酸 **123** への変換を試みた。亜塩素酸ナトリウム、リン酸に水素ナトリウムを *t*BuOH と水の混合溶媒中で反応させたところ、木庭のカルボン酸誘導体 **123** は 41% の収率で得られた。またカルボン酸誘導体 **123** の Friedel-Crafts 環化反応は Bowden らによって高収率で進行することが報告されており、アルデヒドの酸化を経る Onychine の形式全合成が達成された。しかし酸化反応の収率改善にはいたらなかった。



Scheme 3-7. Attempts for the alternative synthesis of onychine (**1**) from aldehyde **122**

3-5 結言

以上の結果より、脱酸素反応を行ったイソテルラゾールを用いることでより効率的に様々置換基導入可能になったため、メチルエステル基を有するピリジン誘導体を経て、実際の天然物である **onychine (1)** の効率的な合成に成功した。これよ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。

3-6 実験項

この章にて用いた試薬と溶媒、分析機器を以下に示す。

<試薬>

- ・フェニルアセチレン (東京化成) : 市販品をそのまま使用
- ・パラホルムアルデヒド(関東化学) : 市販品をそのまま使用
- ・2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-*p*-ベンゾキノン(関東化学) : 市販品をそのまま使用
- ・亜硝酸ナトリウム(ナカライテスク) : 市販品をそのまま使用
- ・DMAD (東京化成) : 市販品をそのまま使用
- ・ポリリン酸(ナカライテスク) : 市販品をそのまま使用
- ・塩酸(関東化学) : 市販品をそのまま使用
- ・塩化アンモニウム(Sigma-Aldrich) : 市販品をそのまま使用
- ・炭酸水素ナトリウム(ナカライテスク) : 市販品をそのまま使用
- ・シリカゲル(関東化学) : 市販品をそのまま使用

<溶媒>

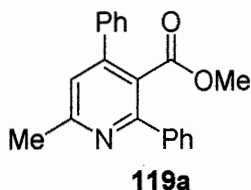
- ・アセトン (関東化学) : 市販品をそのまま使用
- ・エタノール (ナカライテスク) : 市販品をそのまま使用
- ・キシレン (関東化学) : 市販品をそのまま使用
- ・ヘキサン (関東化学) : 市販品をそのまま使用
- ・酢酸エチル (関東化学) : 市販品をそのまま使用
- ・ジエチルエーテル (関東化学) : 市販品をそのまま使用
- ・ジクロロメタン (関東化学) : 市販品をそのまま使用
- ・DMF (ナカライテスク) : 市販品をそのまま使用
- ・クロロホルム (関東化学) : 市販品をそのまま使用
- ・メタノール (関東化学) : 市販品をそのまま使用
- ・テトラヒドロフラン (関東化学) : 市販品をそのまま使用
- ・トルエン (関東化学) : 市販品をそのまま使用

<分析機器>

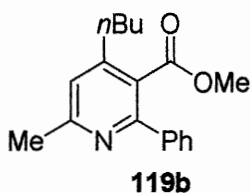
- ・質量分析 : JEOL MS-700
- ・核磁気共鳴スペクトル : Bruker DRX-400P、Bruker AVANCE III 500
- ・赤外吸光スペクトル : JASCO FT/IR-7300
- ・融点測定装置 : Bransted International MEL-TEMP

●ピリジン誘導体 **119** の合成

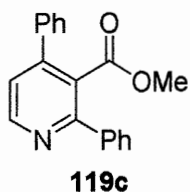
50 ml の二口フラスコにイソテルラゾール **105**(0.5 mmol)と Toluene (5 ml)、フェニルプロピオール酸メチル(0.75 mmol, 1.5 equiv.)を順次加え、24 時間加熱還流を行った。基質の消失を確認したら、濾過で析出したテルルを分離した。エバポレーターで溶媒を留去して減圧下で乾燥を行い粗生成物を得た。粗生成物はシリカゲルクロマトグラフィーで分離を行い生成物を得た。



Methyl 6-Methyl-2,4-diphenylpyridine-3-carboxylate: Colorless needles; m.p. 107.1–107.9 °C; IR (KBr) 3029, 2947, 1732, 1585, 1540, 1446, 1263, 1208, 1111, 1058, 770, 702, cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.66 (3H, s), 3.42 (3H, s), 7.15 (1H, s), 7.36–7.44 (8H, m), 7.60–7.62 (2H, m); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 24.6 (q), 52.0 (q), 122.2 (d), 125.5 (s), 127.8 (d), 128.2 (d), 128.3 (d), 128.5 (d), 128.5 (d), 128.6 (d), 138.3 (s), 139.8 (s), 148.7 (s), 156.3 (s), 159.0 (s), 169.1 (s); HRMS Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: m/z 303.1259. Found: m/z 303.1270.

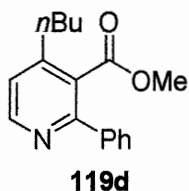


Methyl 4-Butyl-6-methyl-2-phenylpyridine-3-carboxylate: Orange Oil; IR (neat) 2955, 1727, 1585, 1449, 1382, 1270, 1189, 1081, 400 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.93 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.33–1.42 (2H, m), 1.56–1.64 (2H, m), 2.65 (5H, m), 3.59 (3H, s), 7.01 (1H, s), 7.36–7.42 (3H, m), 7.54–7.57 (2H, m); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 13.7 (q), 22.5 (t), 24.5 (q), 32.6 (t), 32.7 (t), 52.0 (q), 122.0 (d), 128.1 (d), 128.2 (d), 128.4 (d), 136.3 (s), 140.2 (s), 150.3 (s), 156.2 (s), 158.8 (s), 169.6 (s); HRMS Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: m/z 283.1572, found: m/z 283.1577.

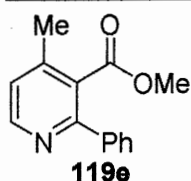


Methyl 2,4-Diphenylpyridine-3-carboxylate: Colorless needles, **m.p.** 95.6–96.0 °C; **IR** (KBr) 3055, 2999, 2945, 1721, 1583, 1569, 1541, 1493, 1450, 1435, 1400, 1316, 1285, 1258, 1131, 1064, 1026, 866, 856, 839, 808, 766, 744, 699, 647, 618, 584, 526 cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (500 MHz, CDCl_3) δ 3.47 (3H, s), 7.29 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 7.39–7.46 (8H, m), 7.62–7.64 (2H, m), 8.75 (1H, d, $J = 5.0$ Hz); **$^{13}\text{C NMR}$** (126 MHz, CDCl_3) δ 52.3 (q), 122.8 (d), 128.0 (d), 128.3 (s), 128.4 (d), 128.5 (d), 128.7 (d), 128.8 (d), 128.9 (d), 138.1 (s), 139.7 (s), 148.7 (s), 150.0 (d), 156.9 (s), 169.1 (s).

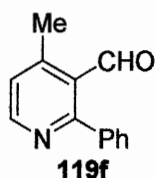
Lit.)⁵⁰ Yellowish oil; **$^1\text{H NMR}$** (500 MHz, CDCl_3): δ 3.49 (s, 3H), 7.31 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.34–7.52 (m, 8H), 7.56–7.70 (m, 2H), 8.77 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H); **$^{13}\text{C NMR}$** (126 MHz, CDCl_3): δ 52.2, 122.7, 127.9, 128.2, 128.3, 128.4, 128.6, 128.7, 128.8, 138.0, 139.6, 148.6, 149.9, 156.8, 168.9; **IR** (ATR): 3056, 2926, 2854, 1731, 1569, 1458, 1439, 1397, 1286, 1252, 1127, 1062, 806, 759, 745, 669 cm^{-1} ; **MS** (APCI): m/z 290.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 258.1 (26), 230.1 (22), 202.1 (1); **HRMS** (TOFESI+): $m/z=290.1186$, calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_2$: m/z 290.1176.



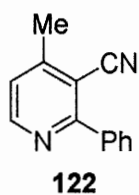
Methyl 4-Butyl-2-phenylpyridine-3-carboxylate: Colorless oil; **IR** (neat) 2955, 2932, 2871, 1729, 1583, 1571, 1560, 1461, 1440, 1404, 1308, 1287, 1270, 1237, 1132, 1112, 1059, 835, 766, 700, cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (500 MHz, CDCl_3) δ 0.94 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.39 (2H, sext, $J = 7.5$ Hz), 1.60–1.66 (2H, m), 2.69 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.64 (3H, s), 7.16 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 7.38–7.44 (3H, m), 7.58–7.60 (2H, m), 8.61 (1H, d, $J = 5.0$ Hz); **$^{13}\text{C NMR}$** (126 MHz, CDCl_3) δ 13.9 (q), 22.6 (t), 32.7 (t), 32.9 (t), 52.3 (q), 122.7 (d), 128.3 (d), 128.5 (d), 128.7 (d), 128.8 (s), 140.1 (s), 149.9 (d), 150.3 (s), 156.7 (s), 169.4 (s); **HRMS** Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: m/z 269.1416, found: m/z 269.1420.



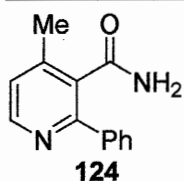
Methyl 4-methyl-2-phenylpyridine-3-carboxylate: Colorless oil; IR (neat) 1729, 1584, 1572, 1461, 1440, 1401, 1309, 1275, 1241, 1189, 1132, 1107, 1078, 1065, 832, 765, 700, 593 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 2.42 (3H, s), 3.66 (3H, s), 7.15 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 7.38–7.45 (3H, m), 7.57–7.60 (2H, m), 8.59 (1H, d, $J = 5.0$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 19.6 (q), 52.4 (q), 123.7 (d), 128.3 (d), 128.5 (d), 128.8 (d), 129.0 (s), 140.1 (s), 145.7 (s), 149.9 (d), 156.7 (s), 169.4 (s); HRMS Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2$: m/z 227.0946, found: m/z 227.0946.



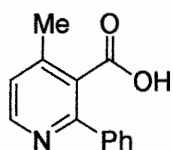
4-Methyl-2-Phenylpyridine-3-carboxaldehyde: Pale yellow needles; m.p. 47.0–47.5 $^\circ\text{C}$; IR (KBr) 1691, 1567, 1461, 1441, 1375, 1261, 891, 793, 755, 705 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 2.68 (3H, s), 7.22 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 7.45–7.56 (5H, m), 8.67 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 10.0 (1H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 21.0 (q), 125.7 (d), 128.6 (d), 128.9 (s), 129.5 (d), 130.5 (d), 138.1 (s), 149.5 (s), 151.8 (d), 163.3 (s), 193.7 (d); HRMS Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}$: m/z 197.0841, found: m/z 197.0837.



4-Methyl-2-phenylpyridine-3-carbonitrile: Pale yellow oil; IR (neat) 3059, 2223, 1571, 1460, 1440, 1396, 837, 794750, 698, 591, 430 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 2.65 (3H, s), 7.25 (1H, dd, $J = 5.0, 0.5$ Hz), 7.50–7.54 (3H, m), 7.86–7.89 (2H, m), 8.70 (1H, d, $J = 5.0$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 20.8 (q), 108.5 (s), 116.6 (s), 123.0 (d), 128.6 (d), 129.0 (d), 130.0 (d), 137.6 (s), 151.7 (d), 152.7 (s), 161.6 (s); HRMS Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2$: m/z 194.0844, found: m/z 194.0843.



4-Methyl-2-Phenylpyridine-3-carboxamide: Colorless needles; **m.p.** 171.2–171.5 °C; **IR** (KBr) 3330, 3085, 3059, 1673, 1620, 1588, 1430, 1370, 1147, 1132, 1068, 881, 829, 801, 749, 700, 685, 634, 597, 448 cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (500 MHz, CDCl_3) δ 2.45 (3H, s), 5.56 (1H, s), 5.83 (1H, s), 7.14 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 7.40–7.43 (3H, m), 7.68–7.71 (2H, m), 8.51 (1H, d, $J = 5.0$ Hz); **$^{13}\text{C NMR}$** (126 MHz, CDCl_3) δ 19.4 (q), 124.0 (d), 128.6 (d), 128.8 (d), 129.0 (d), 131.5 (s), 139.3 (s), 145.9 (s), 149.7 (d), 155.2 (s), 170.7 (s); **HRMS** Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$: m/z 212.0950, found: m/z 212.0956.

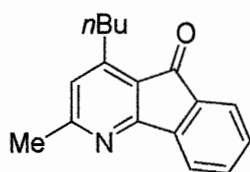


4-Methyl-2-phenylnicotinic acid: Colorless Solid; **m.p.** 204–205 °C; **$^1\text{H NMR}$** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.37 (3H, s), 7.34 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 7.42–7.47 (3H, m), 7.61–7.64 (2H, m), 8.56 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

Lit.)⁷⁸⁾ Colorless needles; **m.p.** 214–216 °C; **MS** (m/z) 213 (44), 196 (20), 195 (24), 169 (56), 168 (34), 153 (100); **IR** (KBr) 3250, 2700, 2650, 2300, 2080, 1820, 1715, 1592, 1573, 1560 cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (DMSO-d_6) δ 2.42 (3H, s), 7.28 (1H, d), 7.37–7.85 (5H, m), 8.60 (1H, d), 9.7 (1H, s); (Found: C, 73.0; H, 5.1; N, 6.3, $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ requires C, 73.2; H, 5.2; N, 6.6%).

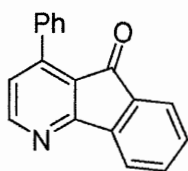
●アザフルオレノン **120** の合成

100 ml のフラスコにピリジン誘導体 **119**(200 mg)とポリリン酸(5 g)を加え 210 °C で 4 時間攪拌した。攪拌後、室温まで冷却し炭酸水素ナトリウム水溶液を気泡が出なくなるまでゆっくりと加えた。ジクロロメタンで抽出をして得られた有機相は水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過した後、エバポレーターで溶媒を留去し減圧下で乾燥して粗生成物を得た。粗生成物はカラムクロマトグラフィーで分離することによって生成物を得た。



120b

1-Butyl-3-methyl-4-azafluoren-9-one: Pale yellow needles; m.p. 63.4–64.3 °C; IR (KBr) 2938, 2364, 1711, 1566, 1386, 1170, 741 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.95 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.36–1.45 (2H, m), 1.56–1.64 (2H, m), 2.56 (3H, s), 2.94 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 6.08 (1H, s), 7.36 (1H, td, *J* = 7.5, 0.5 Hz), 7.51 (1H, td, *J* = 7.5, 1.0 Hz), 7.63 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.80 (1H, d, *J* = 7.5 Hz); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 13.7 (q), 22.4 (t), 24.6 (q), 30.5 (t), 31.9 (t), 120.5 (d), 123.1 (s), 123.3 (d), 123.7 (d), 130.4 (d), 134.5 (d), 135.2 (s), 143.0 (s), 152.4 (s), 163.1 (s), 165.4 (s), 192.7 (s); Calcd for C₁₆H₁₅NO: C, 80.98; H, 6.37; N, 5.90%. Found: C, 80.98; H, 6.49; N, 5.83%.



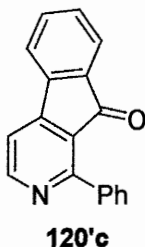
120c

(Minor)

1-Phenyl-4-azafluoren-9-one: Pale yellow Powder; m.p. 168.8–169.2 °C (Lit.² 178 °C); IR (KBr) 1713, 1604, 1585, 1552, 1450, 1383, 1347, 1177, 919, 855, 760, 743, 695, 684, 620, 540, 424 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.15 (1H, d, *J* = 5.5 Hz), 7.43 (1H, td, *J* = 7.5, 1.0 Hz), 7.49–7.50 (3H, m), 7.59–7.62 (3H, m), 7.68 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.89 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 8.59 (1H, d, *J* = 5.5 Hz); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 120.9 (d), 124.0 (d), 124.2 (s), 124.9 (d), 128.4 (d), 129.2 (d), 129.8 (d), 131.2 (d), 134.9 (s), 135.0 (s), 135.3 (d), 143.0 (s), 149.2 (s), 153.4 (d), 166.2 (s), 191.3 (s).

Lit.)⁵¹ m.p. 178 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.17 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz), 7.44 (ddd, 1H, *J* = 1.0, 7.4 and 7.4 Hz), 7.48–7.52 (m, 3H), 7.59–7.65 (m, 3H), 7.69 (ddd, 1H, *J* = 1.0, 1.0 and 7.4 Hz), 7.91 (br d, 1H, *J* = 7.4 Hz), 8.60 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 121.2 (CH), 124.1 (CH), 124.3 (C), 125.0 (CH), 128.4 (2 CH), 129.2 (2 CH), 129.9 (CH), 131.3 (CH), 134.9 (C), 134.9 (C), 135.3 (CH), 142.7 (C), 149.5 (C), 153.0 (CH), 165.9 (C), 191.2 (C); HRMS (ASAP) :

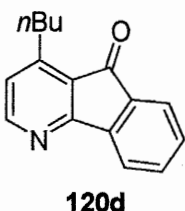
calcd for C₁₈H₁₂NO ([M+H]⁺) *m/z* 258.09189, found: *m/z* 258.0919.



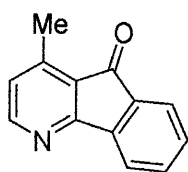
(Major)

1-Phenyl-2-azafluoren-9-one: Pale yellow Plates; **m.p.** 156.1–156.5 °C; **MS** (*m/z*) 257 (M⁺, bp); **IR** (KBr) 1716, 1604, 1583, 1572, 1469, 1435, 1344, 1182, 912, 859, 819, 769, 756, 698, 620, 440, 413 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.44–7.46 (2H, m), 7.48–7.51 (3H, m), 7.58 (1H, td, *J* = 7.5, 1.0 Hz), 7.65 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.70 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.86–7.88 (2H, m), 8.79 (1H, d, *J* = 5.0 Hz); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 114.0 (d), 121.4 (d), 124.6 (s), 124.6 (d), 128.0 (d), 129.8 (d), 129.9 (d), 131.6 (d), 133.9 (s), 134.9 (d), 136.9 (s), 141.3 (s), 153.8 (s), 155.2 (d), 157.8 (s), 192.1 (s); **Calcd for C₁₈H₁₁NO:** C, 84.03; H, 4.31; N, 5.44%. Found: C, 84.08; H, 4.58; N, 5.40%.

(major:minor = 6 : 1)



1-Butyl-4-azafluoren-9-one: Pale yellow needles; **m.p.** 44.8–45.0 °C; **IR** (KBr) 2951, 2927, 2861, 1712, 1596, 1562, 1461, 1450, 1389, 1353, 1290, 1258, 1174, 1093, 916, 905, 879, 832, 755, 682, 638, 512 cm⁻¹; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 0.96 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.42 (2H, sext, *J* = 7.5 Hz), 1.61–1.67 (2H, m), 3.04 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 6.99 (1H, d, *J* = 5.0 Hz), 7.42 (1H, td, *J* = 7.5, 0.5 Hz), 7.58 (1H, td, *J* = 7.5, 1.0 Hz), 7.69 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.83 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 8.44 (1H, d, *J* = 5.0 Hz); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 14.0 (q), 22.6 (t), 30.7 (t), 32.1 (t), 120.8 (d), 123.8 (d), 124.8 (d), 125.6 (s), 130.9 (d), 135.0 (s), 135.1 (d), 143.2 (s), 152.7 (s), 153.1 (d), 165.5 (s), 193.2 (s); **Calcd for C₁₆H₁₅NO:** C, 80.98; H, 6.37; N, 5.90%. Found: C, 80.98; H, 6.49; N, 5.83%.



120e

Onychine: Pale yellow needles; **m.p.** 128.7–129.0 °C; **IR** (KBr) 1705, 1598, 1565, 1384, 920, 878, 829, 759, 681, 583, 505, 433 cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (500 MHz, CDCl_3) δ 1.61 (3H, s), 6.94 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.40 (1H, td, $J = 7.5, 1.0$ Hz), 7.56 (1H, td, $J = 7.5, 1.0$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 8.39 (1H, d, $J = 5.5$ Hz); **$^{13}\text{C NMR}$** (126 MHz, CDCl_3) δ 17.4 (q), 120.8 (d), 123.7 (d), 125.9 (d), 126.0 (s), 130.9 (d), 135.0 (s), 135.1 (d), 143.1 (s), 147.6 (s), 152.9 (d), 165.3 (s), 193.2 (s).

Spectral Data of Naturally Occurring Onychine (1)

Lit.⁵²⁾ Light yellow needles; **m.p.** 133–135 °C **sbl.** 90°C; **IR** (KCl) 1703, 1596, 1448, 1383, 920, 879, 831, 760, 681 cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (100 MHz, CDCl_3) δ 2.61 (3H, s), 6.96 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.40 (1H, td, $J = 7.0, 1.5$ Hz), 7.57 (1H, td, $J = 7.0, 1.5$ Hz), 7.67 (1H, apparent dt, $J = 7.0, 1.5, 1.0$ Hz), 7.81 (1H, apparent dt, $J = 7.0, 1.5, 1.0$ Hz), 8.39 (1H, d, $J = 5.5$ Hz); **MS** m/z 196 (15%, $M^+ + 1$), 195 (100, M^+), 167 (11), 166 (15), 140 (11), 139 (12); [**Found:** C, 80.26; H, 4.80; N, 7.30; M^+ m/z 195.0678. requires: C, 79.98; H, 4.65; N, 7.17; M^+ m/z 195.0684].

Spectral Data of Synthesized Onychine (1)

Lit.⁵³⁾ Pale yellow solid; **m.p.** 127–129 °C; **IR** (neat) 2935, 1703, 1600, 1565, 920 cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ 2.52 (s, 3H), 6.75 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz), 7.00–7.90 (4H, m), 8.29 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz); **Anal.** Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}$: C, 79.98; H, 4.65; N, 7.17. **Found:** C, 79.75; H, 4.61; N, 7.19.

Lit.⁵⁴⁾ **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ 17.2, 120.6, 123.5, 125.8, 130.6, 134.7, 134.9, 143.0, 125.6, 147.1, 152.7, 165.1, 192.7.

第4章

アザフェナントレンキノン 骨格構築への応用

第4章 アザフェナントレンキノン骨格構築への応用

4-1 序論

4-1-1 アザフェナントレンキノン骨格を有する化合物

アザフェナントレンキノン骨格やアザフェナントレン骨格を有する化合物は数多く報告されており、その一例を Figure 4-1 に示す。125 は昆虫の催奇活性⁷²⁾、エウポラウラミン(2)は抗腫瘍活性⁷³⁾、ピラゾールが縮環した化合物 126 は抗抗酸菌活性⁷⁴⁾を示すことが知られている。を有するため興味深い化合物群である。

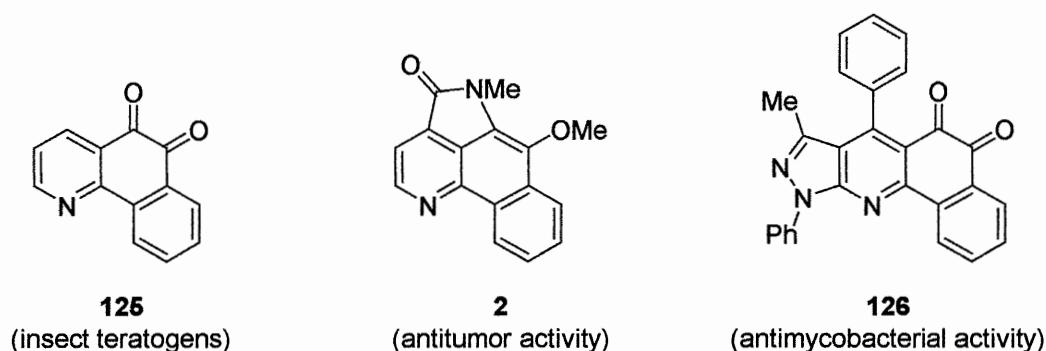
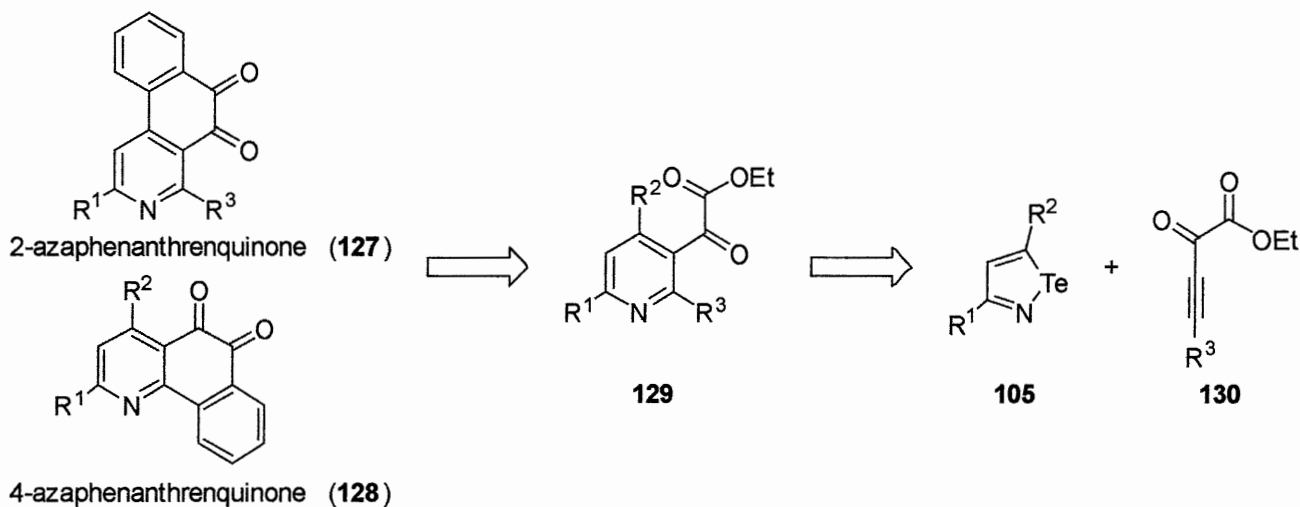


Figure 4-1. Compounds having azaphenanthrenequinone skeleton

4-1-2 アザフェナントレンキノン骨格の合成戦略

前章までの検討によりイソテルラゾールを用いた環化付加反応は多置換ピリジンや縮環ピリジン骨格の合成に有用であることが示された。引き続き本反応の適応範囲を拡大示すため 2-アザフェナントレンキノン、4-アザフェナントレンキノン骨格構築を検討した。ジエノフィルとしてグリオキシル酸エステル誘導体 130 を用いることにより、イソテルラゾール 105 からヘテ Diels-Alder 反応と Friedel-Crafts 環化を経る 2 段階での合成が可能となると考えられる。

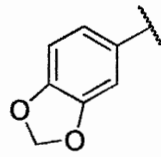


Scheme 4-1. Retrosynthetic pathway of azaphenanthrenequinones.

4-2 ジエノフィルの調製

はじめに、アザフェナントレンキノン骨格合成のためのジエノフィルの合成を行った。既知の手法に基づき⁷⁵⁾末端アルキン **131** とモノオキサリルクロリド **132** を基質として銅触媒によるクロスカップリング反応によってジエノフィル **130** を合成した。また、得られた化合物は各種スペクトルデータの一致から構造を決定した。

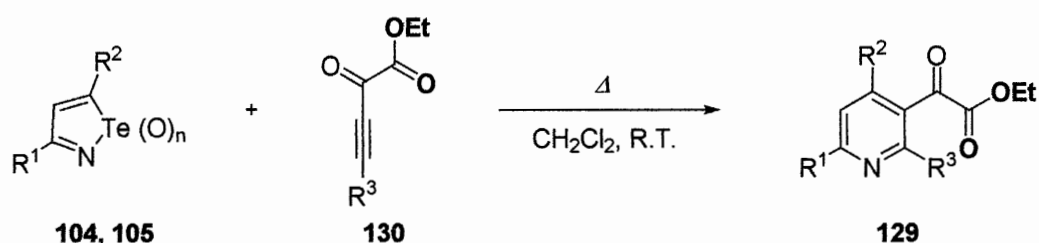
Table 4-1. Preparation of dienophiles for azaphenanthrenequinone skeleton

$\text{R}^1\text{—}\equiv + \text{Cl—C(=O)—C(=O)—OEt} \xrightarrow[\text{THF, R.T., 12 h}]{\text{Et}_3\text{N (2 eq), CuI (0.05 eq)}} \text{R}^1\text{—}\equiv\text{C(=O)—C(=O)—OEt}$		
131	132	130
	R ¹	Yield (%)
	<i>n</i> -Bu	2
	<i>t</i> -Bu	58
	Ph	42
	Tol	25
		44

4-3 イソテルラゾール類とジエノフィルの反応

続いて、合成したイソテルラゾール **105** と各種ジエノフィルとのヘテロ Diels-Alder 反応を試みた (Table 4-2)。室温で速やかに反応が進行し高収率かつ高選択的に単一のピリジン誘導体 **129** を与えた。また、アルキル基を有するイソテルラゾール *Te*-オキシドを反応に用いると複雑な混合物が得られたが、イソテルラゾールを用いることによって高収率でピリジン誘導体 **129** を与えた。

Table 4-2. Hetero Diels-Alder reaction of isotellurazoles **105** and isotellurazole *Te*-oxides **104** with dienophile **130**



104, 105			Dienophile	Time (h)	Yield (%)
R^1	R^2	n	R^3		
Me	Ph	0	n Bu	24	83
Me	Ph	0	t Bu	24	79
Me	Ph	0		240	99
Me	n Bu	1	Ph	24	18
Me	n Bu	0	Ph	24	97
Me	n Bu	1	Tol	36	^{a)}
Me	n Bu	0	Tol	48	95
Me	n Bu	0		48	99

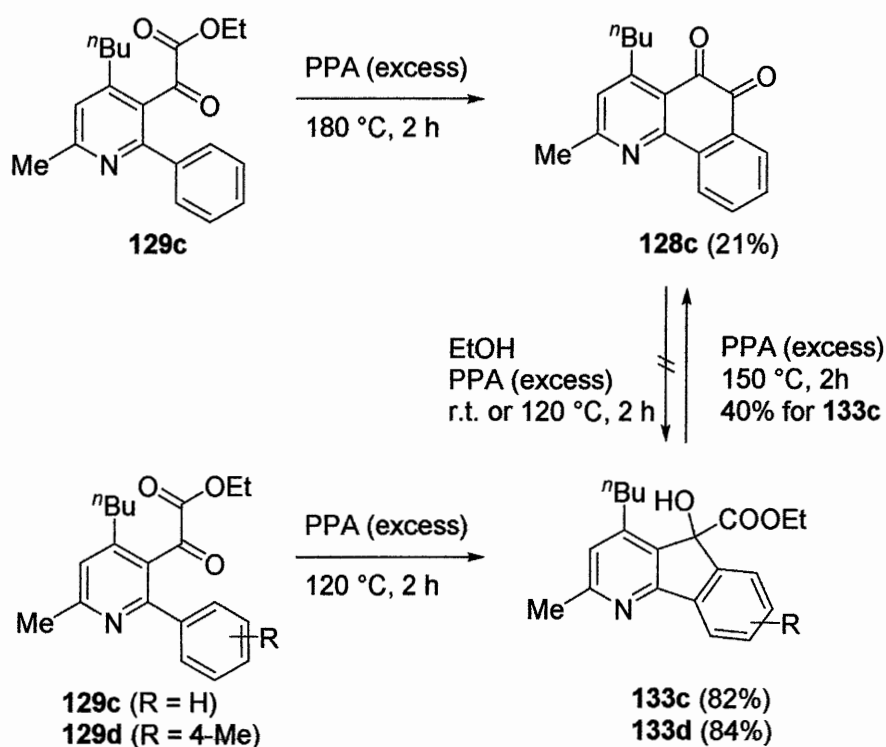
^{a)} Complex mixture.

また位置選択性については、以前当研究室では非対称ジエノフィルから得られるピリジン誘導体を X 線結晶構造解析することによって 3 位に電子求引基が導入されることを明らかとしており⁴⁸⁾、この位置選択性は、イソテルラゾールとジエノフィルの反応が協奏的な付加環化で進行する場合に予想できる選択性と一致している。そのため今回の反応においても電子求引基はピリジン環の三

位に選択的に導入されていると考えられる。

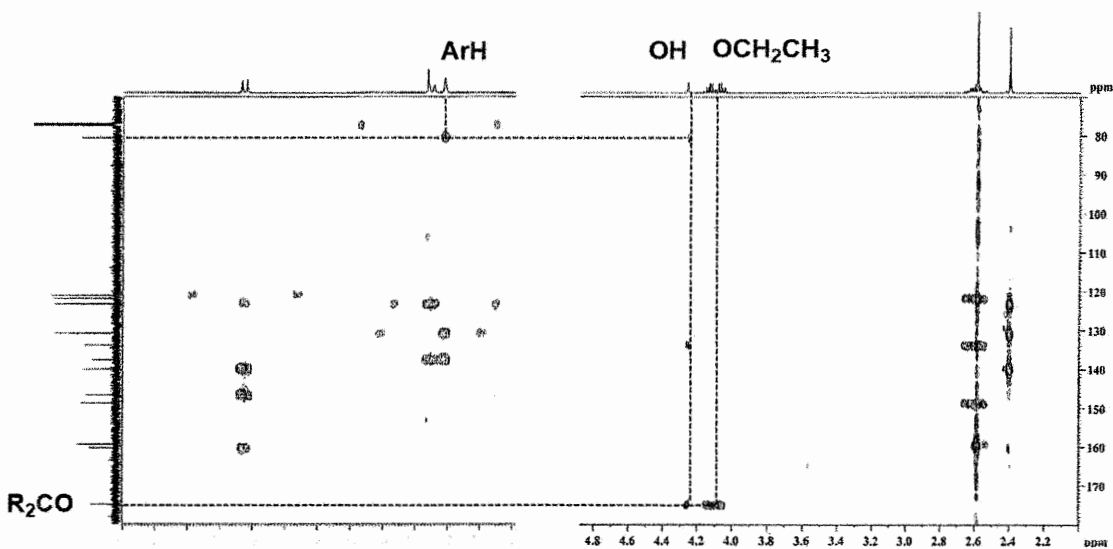
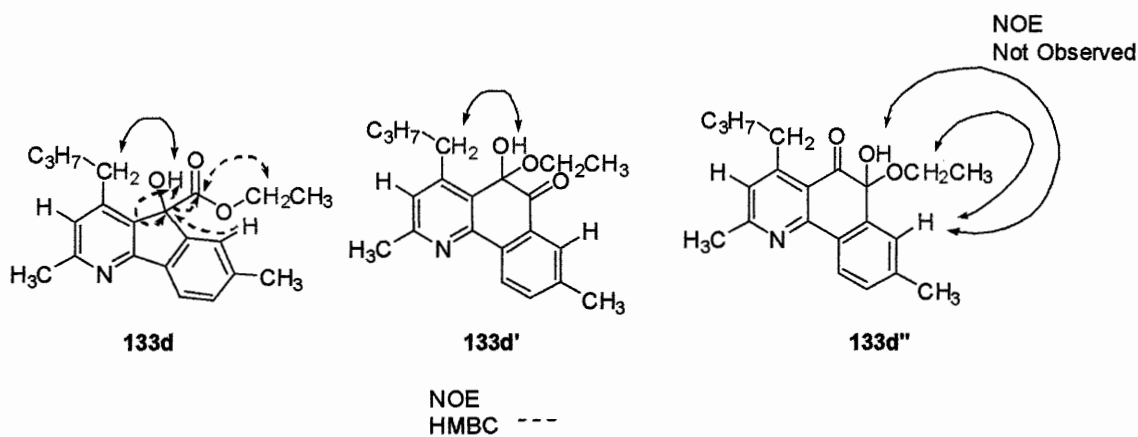
4-4 4-アザフェナントレンキノン類の合成

はじめ **Friedel-Crafts** 環化によって 4-アザフェナントレンキノン骨格の構築を試みた。多置換ピリジン誘導体 **129c** に対して過剰量のポリリン酸を加えて $180\text{ }^{\circ}\text{C}$ で 2 時間加熱したところ低収率ながら 4-アザフェナントレンキノン **128d** が得られた。得られた化合物は $^1\text{H NMR}$ スペクトルから芳香族領域のシグナルはオルト 2 置換ベンゼンにみられるパターンを示し、質量分析でも分子イオンピークが観測されることから 4-アザフェナントレンキノン骨格を有していると推定している。さらに $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ で 2 時間加熱した場合には目的物とは異なる化合物 **133c** が 82% で得られた。**133c** は $^1\text{H NMR}$ より芳香環の水素数が減少していることから環化していることが考えられるが、エトキシ基をとヒドロキシ基を有していた。さらに化合物 **113c** を過剰量の PPA と $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ で処理することにより 40% の収率で **128c** を与えた。また、ピリジン誘導体 **129d** についても同様に **133d** を 84% の収率で与えた。得られた化合物 **128c** は PPA 中でエタノールとの反応を試みたが基質の回収となった。



Scheme 4-2. Synthesis of 4-azaphenanthrenequinone

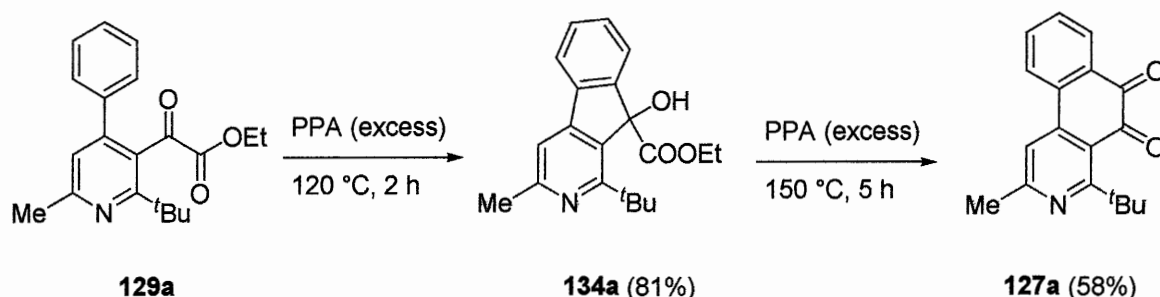
化合物 113 の構造は Scheme 4-3 に示すようにの 3 種類が考えられるが、ブチル基のメチレン水素とヒドロキシ基の水素の間に NOE が観測されたことから **133d''** の構造ではないと考えられる。さらに HMBC によってもエトキシ基のメチレン水素とヒドロキシ基からカルボニル炭素への相関が観測されたこと、さらにヒドロキシ基の水素と芳香環上の水素から四級炭素への相関が観測されたことから α ヒドロキシエステルを有する **133d** の構造であると推定した。



Scheme 4-3. Structure of Intermediate 133

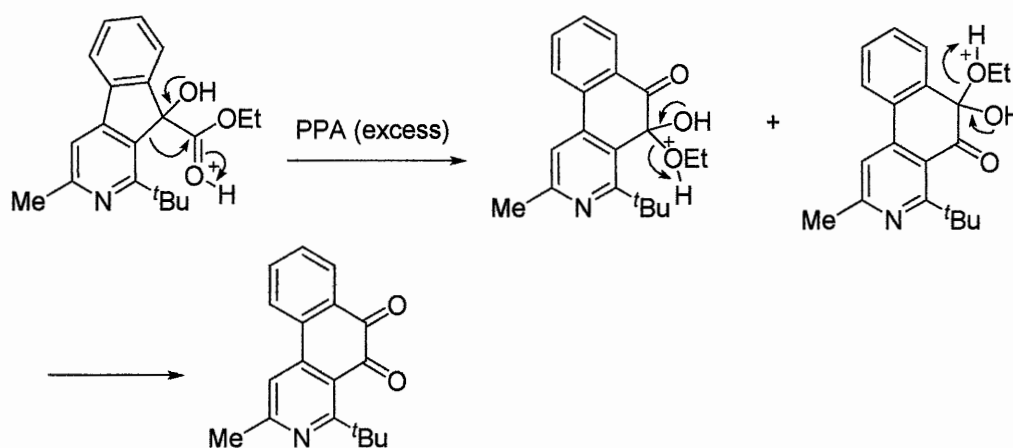
4-5 2-アザフェナントレンキノン類の合成

続いて、ピリジン誘導体 **129a** に対し $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ でポリリン酸を加えて処理したところ、目的の環化体は得られなかったが、化合物 **134a** が **81%** の収率で得られた。さらに過剰量のポリリン酸と $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ で加熱することにより、2-アザフェナントレンキノン **127a** が **58%** の収率で得られた。



Scheme 4-4. Synthesis of 2-azaphenanthrenequinone

予想される反応機構を Scheme 4-5 に示した。酸によってエステル基が活性化され、転移によって環拡大し、引き続きへミアセタールからエタノールが脱離することによってアザフェナントレンキノン骨格が形成すると考えられる。



Scheme 4-5. Plausible reaction mechanism

4-6 結言

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見出された。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、4-アザフェナントレンキノンや 2-アザフェナントレンキノンが見出された。

4-7 実験項

この章にて用いた試薬と溶媒、分析機器を以下に示す。

<試薬>

- ・ポリリン酸 (ナカライテスク) : 市販品をそのまま使用
- ・*p*-アニスアルデヒド (ナカライテスク) : 市販品をそのまま使用
- ・ヨウ化銅(Ⅰ) (関東化学) : 市販品をそのまま使用
- ・トリエチルアミン (ナカライテスク) : 市販品をそのまま使用
- ・フェニルアセチレン (東京化成) : 市販品をそのまま使用
- ・*p*-エチニルトルエン (和光純薬) : 市販品をそのまま使用
- ・*p*-エチニルアニソール (和光純薬) : 市販品をそのまま使用
- ・1-ヘキシシン (東京化成) : 市販品をそのまま使用
- ・3,3-ジメチル 1-ブチン (東京化成) : 市販品をそのまま使用
- ・エチルクロログリオキシラート (東京化成) : 市販品をそのまま使用
- ・シリカゲル(関東化学) : 市販品をそのまま使用

<溶媒>

- ・アセトン (関東化学) : 市販品をそのまま使用
- ・エタノール (ナカライテスク) : 市販品をそのまま使用
- ・ヘキサン (関東化学) : 市販品をそのまま使用
- ・酢酸エチル (関東化学) : 市販品をそのまま使用
- ・ジエチルエーテル (関東化学) : 市販品をそのまま使用
- ・ジクロロメタン (関東化学) : 市販品をそのまま使用
- ・DMF (ナカライテスク) : 市販品をそのまま使用
- ・クロロホルム (関東化学) : 市販品をそのまま使用
- ・メタノール (関東化学) : 市販品をそのまま使用
- ・テトラヒドロフラン (関東化学) : 市販品をそのまま使用

<その他>

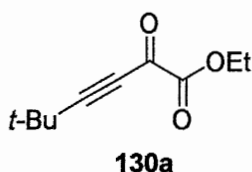
- ・炭酸水素ナトリウム

<分析機器>

- ・質量分析 : JEOL MS-700T
- ・核磁気共鳴スペクトル : ¹H NMR (400 MHz) BRUKER DRX-400P
- ・赤外吸光スペクトル : JASCO FT/IR-7300
- ・融点測定装置 : Bransted International MEL-TEMP

● ジエノフィルの合成

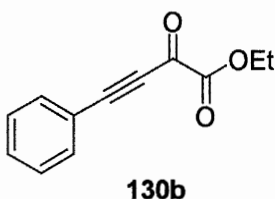
100 ml の三口フラスコを器具乾燥し窒素置換した。溶媒として THF(50 ml)を加え、続けてヨウ化銅(I)(116 mg, 0.609 mmol, 0.05 eq)とトリエチルアミン(2.463 g, 24.3 mmol, 2.0 eq)を順次加えた。溶液の色が透明に変化したら末端アルキン(12.2 mmol)を加えて、エチルクロログリオキシレート(1.995 g, 14.6 mmol, 1.2 eq)を加え、室温で12時間攪拌した。攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えジエチルエーテルで抽出した。得られた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、エバポレーターで溶媒を留去し真空下で乾燥し、粗生成物を得た。得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離を行い生成物を得た。



Ethyl 5,5-dimethyl-2-oxo-3-hexynoate: Pale yellow oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.34 (9H, s), 1.39 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.35 (2H, q, $J = 7.2$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 14.0 (q), 28.4 (s), 29.8 (q), 63.2 (t), 78.4 (s), 109.5 (s), 159.4 (s), 170.1 (s).

Lit.)⁷⁶⁾

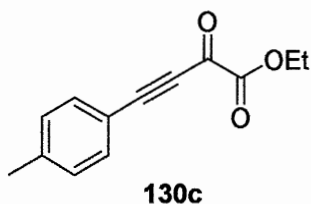
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.33 (9H, s), 1.38 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.34 (2H, q, $J = 7.2$ Hz);



Ethyl 4-phenyl-2-oxo-3-butynoate: Pale yellow solids; IR (KBr) 2203, 1740, 1678 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.41 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.43 (2H, m), 7.53 (1H, tt, $J = 7.0, 1.5$ Hz), 7.67-7.68 (2H, m); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 169.4, 159.0, 133.6, 131.6, 128.6, 118.8, 97.8, 87.0, 63.1, 13.8.

Lit.)⁷⁵⁾

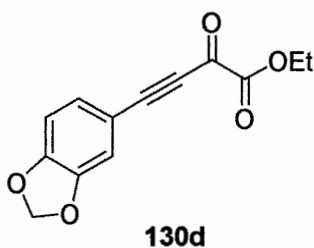
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.39 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 4.38 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 7.39 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.50 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.64 (d, $J = 7.8$ Hz, 2 H); **¹³C NMR** (75.4 MHz, CDCl₃) δ 13.8, 63.1, 87.0, 97.8, 118.8, 128.6, 131.6, 159.0, 169.4.



Ethyl 4-(4-methylphenyl)-2-oxo-3-butynoate: Pale yellow solids; **IR** (KBr) 2190, 1725, 1680 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 1.41 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.40 (3H, s), 4.39 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.55 (2H, d, $J = 7.7$ Hz); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 13.9, 21.8, 63.2, 87.3, 98.9, 115.9, 129.6, 133.8, 142.9, 159.3, 169.5.

Lit.)⁷⁷⁾

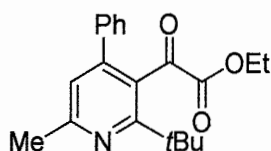
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.41 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.40 (3H, s), 4.39 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.55 (2H, d, $J = 7.7$ Hz); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 13.92, 21.80, 63.17, 87.26, 98.87, 115.90, 129.60, 133.84, 142.91, 159.31, 169.50.



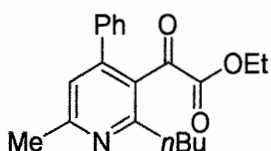
Ethyl 4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2-oxo-3-butynoate: Yellow Needles; **MS** (m/z) 173 ($M^+ - CO_2Et$; bp), 246 (M^+ ; 11%); **IR** (KBr) 2181; 1732, 1661 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 1.42 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.40 (2H, q, $J = 7.2$), 6.06 (2H, s), 6.75 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.27 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 14.1 (q), 63.3 (t), 87.2 (s), 99.4 (s), 102.2 (t), 109.1 (d), 112.1 (s), 113.2 (d), 130.6 (d), 148.0 (s), 151.4 (s), 159.4 (s), 169.4 (s); **HRMS** Calcd for C₁₃H₁₀O₅: m/z 246.0528 (M^+). Found m/z 246.0532.

●ピリジン誘導体 **129** の合成

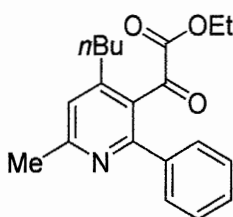
ナスフラスコにイソテルラゾール(0.369 mmol)、溶媒としてジクロロメタン(3.7 ml)を加えて完全に溶解させた。続いてジエノフィル(1.5 eq)を加えて反応が終わるまで室温で攪拌した。攪拌後、濾過によって析出してきたテルルを分離し、エバポレーターで溶媒を留去し真空下で乾燥したところ、粗生成物を得た。得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離を行いピリジン誘導体を得た。

**129a****Ethyl 2-(2-(tert-butyl)-6-methyl-4-phenylpyridin-3-yl)-2-oxoacetate:**

Colorless solids; **MS** (m/z) 252 ($M^+ - CO_2Et$; bp), 326.1 (M^+ , 17%); **IR** (KBr) 3477, 2958, 1725, 1603, 1298, 1251, 1163, 1076, 760 cm^{-1} ; **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.99 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.37 (9H, s), 2.59 (3H, s), 3.89 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.96 (1H, s), 7.16–7.19 (2H, m), 7.36–7.37 (3H, m); **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 13.8 (q), 24.8 (q), 31.0 (q), 39.6 (s), 62.5 (t), 120.9 (d), 128.1 (s), 128.6 (d), 128.7 (d), 129.7 (d), 137.7 (s), 148.7 (s), 157.8 (s), 160.5 (s), 165.5 (s), 192.1 (s); **HRMS** Calcd for $C_{20}H_{24}NO_3$: m/z 326.1756. Found: m/z 326.1755.

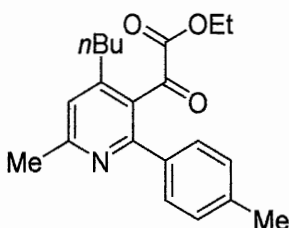
**129b****Ethyl 2-(2-butyl-6-methyl-4-phenylpyridin-3-yl)-2-oxoacetate:**

Colorless Solids; **MS** (m/z) 326 (M^+ ; 91%), 308 (M^+ ; bp); **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.92 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 0.99 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.40 (2H, quint, $J = 7.4$ Hz), 1.65–1.72 (2H, m), 2.64 (3H, s), 2.85 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.81 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.06 (1H, s), 7.27–7.29 (2H, m), 7.41–7.43 (3H, m); **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 13.7 (q), 14.0 (q), 22.9 (t), 24.9 (q), 33.0 (t), 36.0 (t), 62.4 (t), 121.3 (d), 127.5 (s), 129.1 (d), 129.2 (d), 129.3 (d), 137.7 (s), 150.0 (s), 160.3 (s), 161.5 (s), 161.6 (s), 190.2 (s); **HRMS** Calcd for $C_{20}H_{24}NO_3$: 326.1756. Found m/z 326.1761.



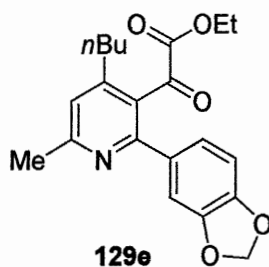
129c

Ethyl 2-(4-butyl-6-methyl-2-phenylpyridin-3-yl)-2-oxoacetate: Colorless Solids; **MS** (m/z) 325 (M^+ ; 14%), 252 ($M^+ - \text{COOEt}$; bp); **IR** (KBr) 2927, 2857, 2361, 1713, 1596, 1568 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 0.92 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 0.98 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.34–1.40 (2H, m), 1.55–1.60 (2H, m), 2.65 (3H, s), 2.70 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.79 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.11 (1H, s), 7.40–7.43 (3H, m), 7.46–7.48 (2H, m); **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl_3) δ 13.7(q), 14.0(q), 22.7(t), 24.9(q), 32.5(t), 33.3(t), 62.4(t), 123.2(d), 128.0(s), 128.9(d), 129.4(d), 130.1(d), 139.7(s), 153.2(s), 158.3(s), 160.4(s), 161.7(s), 189.4(s); **HRMS** Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ m/z 325.1678. Found: m/z 325.1690.



129d

Ethyl 2-(4-butyl-6-methyl-2-p-tolylpyridin-3-yl)-2-oxoacetate: Pale Yellow Oil; **IR** (neat) 2957, 2867, 2360, 1730, 1699, 1580, 1218, 1022, 827 cm^{-1} ; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 0.92 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 0.97 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.37 (2H, sext, $J = 7.5$ Hz), 1.54–1.61 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.70 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.81 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 7.08 (1H, s), 7.22 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.36 (2H, d, $J = 8.0$ Hz); **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3) δ 13.6 (q), 13.9 (q), 21.3 (q), 22.6 (t), 24.8 (q), 32.5 (t), 33.3 (t), 62.3 (t), 122.9 (d), 127.8 (s), 129.5 (d), 130.0 (d), 136.9 (s), 139.4 (s), 153.1 (s), 158.3 (s), 160.3 (s), 161.7 (s), 189.3 (s); **HRMS** Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ m/z 339.1834. Found: m/z 339.1846.



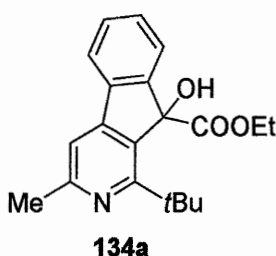
Ethyl

2-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-6-methyl-4-phenylpyridin-3-yl)-2-oxoacetate:

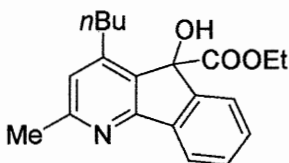
Pale Yellow Oil; IR (neat) 2958, 2872, 1731, 1697, 1581, 1448, 1235, 1032, 816 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0.92 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 0.97 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.37 (2H, sext, $J = 7.5$ Hz), 1.54–1.61 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.70 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.81 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 7.08 (1H, s), 7.22 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.36 (2H, d, $J = 8.0$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 13.8 (q), 13.9 (q), 22.7 (t), 24.8 (q), 32.5 (t), 33.3 (t), 62.4 (t), 101.5 (t), 108.2 (d), 110.0 (d), 123.0 (d), 124.9 (d), 127.7 (s), 134.1 (s), 148.4 (s), 149.0 (s), 153.3 (s), 157.7 (s), 160.4 (s), 161.7 (s), 189.0 (s); HRMS Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ m/z 369.1576. Found: m/z 369.1582.

●ヒドロキシエステルの合成

ナスフラスコにピリジン誘導体(0.292 mmol)とポリリン酸(2 g)を順次加えて120°Cまで昇温し2時間攪拌した。攪拌後反応器が室温になるまで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を気泡が出なくなるまでゆっくり加えた。気泡の発生がおさまったら分液ロートに移し、ジクロロメタンで抽出した。得られた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、エバポレーターで溶媒の留去、真空下での乾燥を行うことにより粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製を行うことにより生成物を得た。

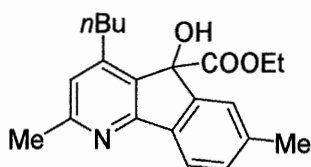
**Ethyl****1-(tert-butyl)-9-hydroxy-3-methyl-9H-indeno[2,1-c]pyridine-9-carboxylate:**

Colorless Plates; **MS** (m/z) 325.2 (M^+ ; 22%), 252.2 ($M^+ - C(OH)OEt$; bp); **IR** (KBr) 3477, 2958, 1725, 1603, 1298, 1251, 1163, 1076, 460 cm^{-1} ; **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.01 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.43 (9H, s), 2.60 (3H, s), 4.08 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.18 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.35-7.43 (3H, m), 7.66-7.68 (1H, m); **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 13.8 (q), 25.0 (q), 30.3 (q), 39.4 (s), 62.8 (t), 83.6 (s), 112.5 (d), 121.0 (d), 122.6 (d), 129.8 (d), 130.0 (d), 131.8 (s), 138.0 (s), 146.7 (s), 151.5 (s), 158.1 (s), 165.3 (s), 175.5 (s); **HRMS** Calcd for $C_{20}H_{23}NO_3$: m/z 325.1678 (M^+). Found: m/z 325.1675.

**Ethyl 4-butyl-5-hydroxy-2-methyl-5H-indeno[1,2-b]pyridine-5-carboxylate:**

Colorless needles; **IR** (KBr) 3483, 2957, 1733, 1585 cm^{-1} ; **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.95 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.02 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.40 (2H, sext, $J = 12.8, 8.4, 7.2$ Hz), 1.53 (1H, dtt, $J = 12.8, 8.4, 7.2$ Hz), 1.66 (1H, dtt, $J = 12.8, 8.4, 7.2$ Hz), 2.60 (3H, s), 2.54-2.69 (2H, m), 4.09 (2H, qd, $J = 7.2, 1.2$ Hz), 4.31 (1H, br.

s), 7.36 (1H, td, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 7.40 (1H, br. d, $J = 7.6$ Hz), 7.45 (1H, td, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 7.94 (1H, br. d, $J = 7.6$ Hz); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 13.9 (q), 14.1 (q), 22.9 (t), 24.6 (q), 30.8 (t), 31.8 (t), 62.9 (t), 80.7 (s), 121.3 (d), 122.3 (d), 122.7 (d), 129.7 (d), 130.0 (d), 134.0 (s), 140.4 (s), 146.5 (s), 148.9 (s), 160.0 (s), 160.2 (s), 174.8 (s).



133d

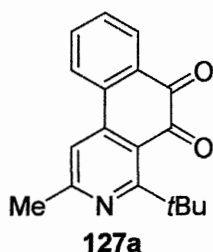
Ethyl

4-butyl-5-hydroxy-2,7-dimethyl-5H-indeno[1,2-b]pyridine-5-carboxylate:

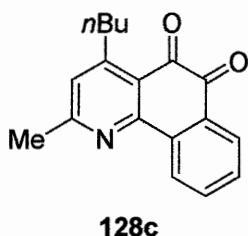
Colorless needles; IR (KBr) 3486, 2960, 1742, 1595 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.95 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.02 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.40 (2H, sext, $J = 12.8, 8.4, 7.2$ Hz), 1.53 (1H, dtt, $J = 12.8, 8.4, 7.2$ Hz), 1.66 (1H, dtt, $J = 12.8, 8.4, 7.2$ Hz), 2.60 (3H, s), 2.54–2.69 (2H, m), 4.09 (2H, qd, $J = 7.2, 1.2$ Hz), 4.31 (1H, br. s), 7.36 (1H, td, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 7.40 (1H, br. d, $J = 7.6$ Hz), 7.45 (1H, td, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 7.94 (1H, br. d, $J = 7.6$ Hz); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 13.5 (q), 13.8 (q), 21.3 (q), 22.6 (t), 24.8 (q), 32.5 (t), 33.3 (t), 62.3 (t), 80.5 (s), 127.8 (s), 129.5 (d), 130.0 (d), 136.9 (s), 139.4 (s), 153.1 (s), 158.3 (s), 160.3 (s), 161.7 (s), 178.3 (s);

●アザフェナントレンキノンの合成

ナスフラスコに **133** (0.120 mmol) とポリリン酸(2 g) を順次加えて 150°C まで昇温し 2 時間攪拌した。攪拌後反応器が室温になるまで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を気泡が出なくなるまでゆっくり加えた。気泡の発生がおさまったら分液ロートに移し、ジクロロメタンで抽出した。得られた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、エバポレーターで溶媒の留去、真空下での乾燥を行うことにより粗生成物を得た。得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離することにより生成物を得た。

**4-(tert-butyl)-6-ethoxy-6-hydroxy-2-methylbenzo[f]isoquinolin-5(6H)-one:**

Colorless Plates; IR (KBr) 2923, 1706, 1604, 1552, 753 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.48 (9H, s), 2.60 (3H, s), 7.21 (1H, s), 7.41 (1H, td, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 7.52 (1H, td, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 7.56 (1H, br. d, $J = 7.6$ Hz), 7.67 (1H, br. d, $J = 7.6$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 25.7 (q), 28.6 (q), 38.8 (s), 112.9 (d), 120.7 (d), 123.0 (s), 124.3 (d), 131.1 (d), 134.3 (d), 141.6 (s), 154.9 (s), 163.7 (s), 168.7 (s), 193.3 (s).



4-butyl-2-methylbenzo[h]quinoline-5,6-dione: Colorless Solids; MS (m/z) 278 ($[\text{M}+1]^+$; 3%), 251 (bp); IR (KBr) 2927, 2857, 2361, 1713, 1596, 1568 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0.95 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.42 (2H, sext, $J = 7.5$ Hz), 1.59–1.66 (2H, m), 2.59 (3H, s), 2.98 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 6.85 (1H, s), 7.39 (1H, td, $J = 7.5, 1.0$ Hz), 7.55 (1H, td, $J = 7.5, 1.0$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 7.5$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 22.9 (t), 24.6 (q), 30.8 (t), 31.8 (t), 80.7 (s), 121.3 (d), 122.3 (d), 122.7 (d), 129.7 (d), 130.0 (d), 134.0 (s), 140.4 (s), 146.5 (s), 148.9 (s), 160.0 (s), 160.2 (s), 185.2 (s).

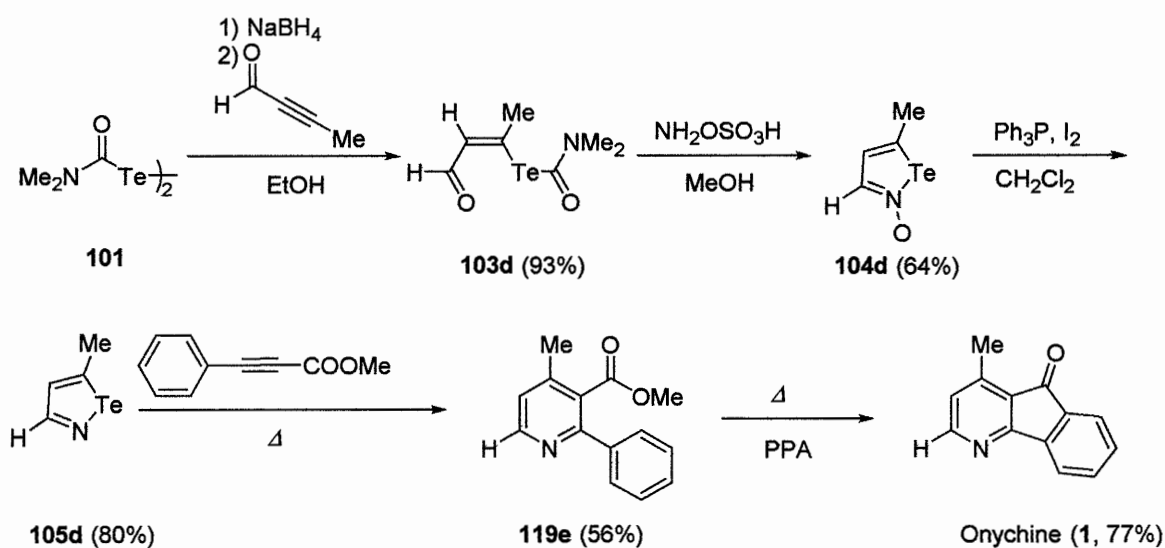
第 5 章

総括

第5章 総括

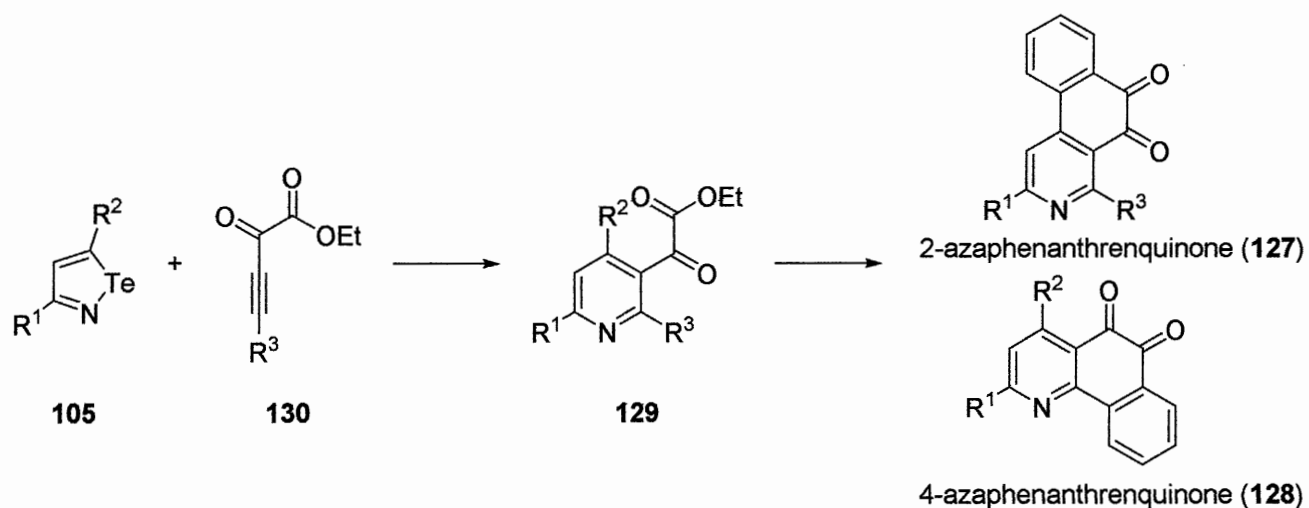
5-1 本研究の総括

本研究では、イソテルラゾールの脱酸素反応の検討を行うことによってアルキル基を有する新規なイソテルラゾールの合成に成功した。様々な条件検討の結果、ヨウ素 1 当量とトリフェニルホスフィン 2 当量作用させることにより 0 °C という温和な条件下で反応はすみやかに進行し、今まで脱酸素不可能であったアルキル基を有する 3,5-二置換イソテルラゾールや 5-置換イソテルラゾールの合成に成功した。



Scheme 5-1. Total synthesis of onychine (1)

さらに得られた 5-メチルイソテルラゾールを用いて実際の天然物である Onychine の全合成に成功した。Bis(N,N-dimethylcarbamoyl) ditelluride を出発原料として、イノン誘導体への Michael 付加、ヒドロキシルアミンによる環化反応、脱酸素反応、フェニルプロピオール酸メチルとのヘテロ Diels-Alder 反応、PPA による Fiedel-Crafts 環化の 5 段階で最終生成物を得ており、過去の合成研究に比べてより短段階での合成が可能となった。また、異なる置換基を有する 5-置換イソテルラゾールを用いてオニチンの誘導体の合成も行った。



Scheme 5-2. Synthesis of azaphenanthrenquinone skeletons

またジエノフィルの組み合わせを変えることにより、アザフェナントレンキノン骨格の合成も行った。これにより、本反応の適応範囲が拡大された。

以上のことから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天然に存在する様々な縮環ピリジン類の合成にも有用となることを示した。

- 1) De Almeida, M. E. L.; Braz, R.; Bülow, V. V.; Gottlieb, O. R.; Maia, J. G. S. *Phytochemistry*, **1976**, *15*, 1186–1187.
- 2) Prachayasittikul, S.; Manam, P.; Chinworrungsee, M.; Isarankura-Na-Ayudhya, C.; Ruchirawat, S.; Prachayasittikul, V. *Molecules*, **2009**, *14*, 4414–4424.
- 3) Bowden, B.; Ritchie, E.; Taylor, W. *Aust. J. Chem.* **1972**, *25*, 2659–2669.
- 4) Waterman, P. G.; Muhammad, I. *Phytochemistry*, **1985**, *24*, 523–527..
- 5) Chaves, M. H.; Santos, L. A.; Lago, J. H.; Roque, N. F. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 240–242.
- 6) Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, *215*, 1–82.
- 7) Singer, A.; McElvain, S. M. *Org. Synth. Coll.* **1943**, *2*, 214–216.
- 8) Bossert, F.; Vater, W. *Chem. Abstr.* **1969**, *70*, 96641.
- 9) Potts, K. T.; Cipullo, M. J.; Ralli, P.; Theodoridis, G. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3027–3038.
- 10) Cooke, J. W.; Coleman, M. J.; Caine, D. M.; Jenkins, K. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7965–7966.
- 11) Wiley, R. H.; Slaymaker, S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2393–2398.
- 12) Cohen, M. A.; Kidd, M. A.; Brown T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4409–4410.
- 13) Shiao, M. J.; Chia, W. L.; Peng, C. J.; Shen, C. C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3162–3164.
- 14) Fier, P. S.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10139–10147.
- 15) Nakamura, I.; Zhang, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7884–7886.
- 16) Lay N. S. Y.; Singh, A.; Xu, X.; Park, C. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2212–2216.
- 17) Neely, J. M.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2735–2738.
- 18) Lei, C. H.; Wang, D. X.; Zhao, L.; Zhu, J.; Wang, M. X. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4708–4711.
- 19) Xie, L.; Shaaban, S.; Chen, X.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12864–12867.
- 20) Stark, D.; ORioran, T. J. C.; Smith, A. D. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6496–6499.
- 21) Padwa, A.; Heidelbaugh, T. M.; Kuethe, J. T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2368–2378.
- 22) Hoarau, C.; Couture, A.; Cornet, H.; Deniau, E.; Grandclaoudon, P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8064–8069.
- 23) Choshi, T.; Kumemura, T.; Nobuhiro, J., Hibino, S. *Tetrahedron Lett.* **2008**,

-
- 49, 3725–3728.
- 24) Kuttruff, C. A.; Zipse, H.; Trauner, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1402–1405.
- 25) Usui, I.; Lin, D. W.; Masuda, T.; Baran, P. S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2080–2083.
- 26) Lu, J.-Y.; Arndt, H.-D. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4205–4212.
- 27) Boger, D. L. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 781–793.
- 28) Alajarin, M.; Cabrera, J.; Pastor, A.; Andrada, P. S.; Bautista, D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5328–5339.
- 29) Kobayashi, T.; Nitta, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 152–157.
- 30) Bryce, M. R.; Acheson, R. M.; Rees, A. J. *Heterocycles*, **1983**, *20*, 489–495.
- 31) Shimada, K.; et al. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6651–6653.
- 32) Shimada, K.; et al. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 567–577.
- 33) Shimada, K.; Oikawa, S.; Nakamura, H.; Moro-oka, A.; Kikuchi, M.; Maruyama, A.; Suzuki, T.; Kogawa, H.; Inoue, Y.; Gong, Y.; Aoyagi, S.; Takikawa, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78*, 899–905.
- 34) Lucchesini, F.; Bertini, V. *Synthesis* **1983**, 824–827.
- 35) Sadekov, I.; Minkin, V. *Arkivoc* **2001**, *9*, 125–136.
- 36) Ho, P. C.; Szydowski, P.; Sinclair, J.; Elder, P. J.; Kübel, J.; Gendy, C.; Lee, L. M.; Jenkins, H.; Britten, J. F.; Morim, D. R.; Vargas-Baca, I. *Nature Comm.* **2016**, *7*, 11299.
- 37) Kübel, J.; Elder, P. J.; Jenkins, H. A.; Vargas-Baca, I. *Dalton Trans* **2010**, *39*, 11126–1128.
- 38) Kikuchi, S.; Konishi, H.; Tetrahedron, H.-Y. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3587–3591.
- 39) Mai, K.; Patil, G. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3545–3548.
- 40) Stefan, H. A.; Cella, R.; Dorr, F. A.; de Pereira, C. M. P.; Gomes, F. P.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2001–2003.
- 41) Cahiez, G.; Gager, O.; Buendia, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1278–1281.
- 42) Hoover, J. M.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 16901–16910.
- 43) Haptmann, H.; Mander, M. *Synthesis*, **1978**, 307.
- 44) Sladkov, A. M. *Zh. Org. Khim.* **1967**, *3*, 1338.
- 45) Alonso, D. A.; Najera, C.; Pacheco, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1615–1619.
- 46) Yashina, O. G.; *Zh. Org. Khim.* **1967**, *3*, 219–220.
- 47) 高田 勇吉、修士論文、**2008**.
- 48) 大崎 佑、修士論文、**2009**.
- 49) Irie, H.; Koyama, J.; Sugita, T.; Suzuta, Y. *Heterocycles* **1979**, *12*, 1017–
-

1019.

50) Mikusek, J.; Matous, P.; Matousova, E.; Janousek, M.; Kunes, J.; Pour, M. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2912–2922.

51) Marquise, N.; Dorcet, V.; Chevallier, F.; Mongin, F. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 8138–8141.

52) De Almeida, M. E. L.; Branz F^o, R.; von Bülow, M. V.; Gottlieb, O. R.; Maia, J. G. S. *Phytochemistry* **1976**, *15*, 1186–1187.

53) Padwa, A.; Heidelbaugh, T. M.; Kuethe, J. T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2368–2378.

54) Hufford, C. D.; Liu, S.; Clark, A. M.; Oguntimein, B. O. *J. Nat. prod.* **1987**, *50*, 961–964.

55) Prostakov, N. S.; Soldatenkov, A. T.; Radzhan, P. K.; Fedorov, V. O.; Fomichev, A. A.; Rezakov, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1982**, *18*, 390–394.

56) Aoyagi, S.; Ohata, S.; Shimada, K.; Takikawa, Y. *Synlett* **2007**, 615–616

57) Shintani, R.; Hayashi, T.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2071–2073.

58) Boger, D. L. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 781–793.

59) Alajarin, M.; Cabrera, J.; Pastor, A.; Andrada, P. S.; Bautista, D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5328–5339.

60) Kobayashi, T.; Nitta, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 152–157.

61) Bryce, M. R.; Acheson, R. M.; Rees, A. J. *Heterocycles*, **1984**, *40*, 931.

62) Punner, F.; Schieven, J.; Hilt, G. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4888–4891.

63) Guo, M.; Li, D.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10172–10174.

64) Aristov, S. A.; Vasilev, A. V.; Fukin, G. K.; Rudenko, A. P. *Zh. Org. Khim.* **2007**, *43*, 691–705.

65) Aristov, S. A.; Vasilev, A. V.; Fukin, G. K.; Rudenko, A. P. *Zh. Org. Khim.* **2007**, *43*, 691–705.

66) Shiao, M. J.; Liu, K. H.; Lin, P. Y. *Heterocycles* **1993**, *36*, 507–518.

67) Ho, P.; Lee, L.; Jenkins, H.; Britten, J. *Can. J. Chem.* **2016**, *94*, 453–457.

68) Bahrami, K.; Khodaei, M.; Khedri, M. *Chemistry letters* **2007**, *36*, 1324–1325.

69) Jang, Y.; Tae, K.; Kim, Bae Jeon H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6328–6331.

70) Khurana, JM; Sharma, V; *Tetrahedron, C.-S. Tetrahedron*, **2007**, *63*, 966.

71) Marquise, N.; Chevallier, F.; Nassar, E.; Frédérich, M.; Ledoux, A.; Halauko, Y.; Ivashkevich, O.; Matulis, V.; Roisnel, T.; Dorcet, V.; Mongin, F. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 825–836.

72) Walton, B. T.; Ho, C.; Ma, C. Y.; O'Neill, E. G.; Kao, G. L. *Science* **1983**, *222*, 422–423.

-
- 73) Lúcio, A.; Almeida, J.; Barbosa-Filho, J.; Pita, J.; Branco, M.; Diniz, M.; Agra, M.; Da-Cunha, E. V.; Silva, M.; Tavares, J. *Molecules* **2011**, *16*, 7125–7131.
- 74) Quiroga, J.; Diaz, Y.; Bueno, J.; Insuasty, B.; Abonia, R.; Ortiz, A.; Noguerras, M.; Cobo, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *74*, 216–224.
- 75) Guo, M.; Li, D.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10172–10174.
- 76) Haptmann, H.; Mander, M. *Synthesis*, **1978**, 307.
- 77) Aristov, S. A.; Vasilev, A. V.; Fukin, G. K.; Rudenko, A. P. *Zh. Org. Khim.* **2007**, *43*, 691–705.
- 78) Bowden, B. F.; Picker, K.; Ritchie, E.; Taylor, W. C. *Aust. J. Chem.* **1975**, *28*, 2681–2701.
-

原著論文

(1) A Convenient Synthesis of Isotellurazoles *via* Deoxygenation of Isotellurazole Te-Oxide Oligomers by Using a Combination of $\text{Ph}_3\text{P}/\text{I}_2$

Yusuke Taneichi, Kazuaki Shimada,* Toshinobu Korenaga, *Heterocycles* **2017**, *94*, 1931–1939.

(2) Short-step Synthesis of Onychine and the Related 4-Azafluorenones *via* Hetero Diels-Alder Reaction of 5-Substituted Isotellurazoles

Yusuke Taneichi, Kazuaki Shimada,* Toshinobu Korenaga,
Heterocycles, in press

本論文に記載した内容の一部は以下に示す学会において発表している。

(1) 日本化学会第 96 春季年会(2016 年 3 月 26 日、京田辺)

講演番号：3F6-07

講演題目：イソテルラゾールのヘテロ環化付加反応をキーステップとする Onychine の全合成

発表者：嶋田和明, ○種市祐介, 是永敏伸

(2) 13th International Conference on the Chemistry of Selenium and Tellurium (ICCST-13), (2016 年 5 月 26 日、岐阜)

講演番号：P4-22

講演題目：Total Synthesis of Onychine *via* Hetero Diels-Alder Reaction of Isotellurazole

発表者：Kazuaki Shimada, ○Yusuke Taneichi, Toshinobu Korenaga

(3) 平成 28 年度化学系学協会東北大会(2016 年 9 月 11 日、いわき)

講演番号：2P066

講演題目：Total Synthesis of Onychine and Its Derivatives *via* Hetero Diels-Alder Reaction of Isotellurazoles

発表者：嶋田和明, ○種市祐介, 是永敏伸

(4) 第 43 回有機典型元素討論会(2016 年 12 月 8 日、仙台)

講演番号：O-03

講演題目：イソテルラゾールの Hetero Diels-Alder 反応を鍵反応とするオニシンとその誘導

体の合成

発表者：○種市祐介, 嶋田和明, 是永敏伸

(5) 平成 29 年度化学系学協会東北大会(2017 年 9 月 16 日、盛岡)

講演番号：1P052

講演題目：Short-Step Construction of Fused Pyridine Alkaloid Skeletons *via* Hetero Diels-Alder Reaction of Isotellurazoles

発表者：○種市祐介, 嶋田和明, 是永敏伸

(6) 第 47 回 複素環化学討論会(2017 年 10 月 28 日、高知)

講演番号：3O-06

講演題目：イソテルラゾールのヘテロ環化付加反応を用いるオニチンとその誘導体の短段階合成

発表者：○Yusuke Taneichi, Kazuaki Shimada, Toshinobu Korenaga

これまでに参加した学会のうち以下の 1 件でポスター賞を受賞した。

(1) 平成 28 年度化学系学協会東北大会(2016 年 9 月 11 日、いわき)

講演番号：2P066

講演題目：Total Synthesis of Onychine and Its Derivatives *via* Hetero Diels-Alder
Reaction of Isotellurazoles

発表者：嶋田和明, ○種市祐介, 是永敏伸

謝辞

本研究の遂行および本論文の作成にあたり、丁寧で熱心なご指導ご配慮をしていただきました主任指導教員の岩手大学大学院工学研究科嶋田和明教授に謹んで心からの感謝を申し上げます。

また、博士後期課程論文審査において、副査としてご指導と貴重なご意見を賜りました岩手大学大学院工学研究科小川智教授、大石好行教授に厚く御礼を申し上げます。

お世話になった教職員、先輩、同級生に深く御礼申し上げます。本当にありがとうございました。

最後に、9年間の学生生活を支えてくれた家族に感謝を致します。

平成30年3月
種市 祐介