

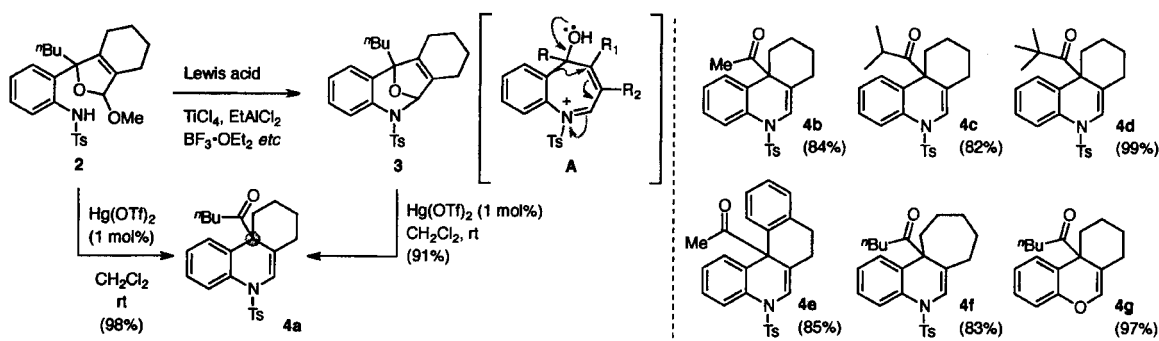
学位論文題名

水銀トリフラート触媒的複素環構築法の開発と
Lapidilectine B の全合成研究への展開

学位論文内容の要旨

複雑な分子の触媒的合成法の開発は多くの合成化学者の関心を集めている。近年、特に Pd、Rh、Ru、Pt、Au などの遷移金属触媒を用いた合成反応は多くの研究が展開され、医薬品、農薬、電子材料、有機材料などの物質創製において活用されている。また、申請者が所属する有機化学第二研究室において水銀トリフラートを触媒とした様々な合成反応が開発されてきた。申請者は、水銀トリフラートを用いた新規触媒反応の開発を行うとともに、水銀トリフラート触媒反応を基軸とする lapidilectine B(1)の全合成研究を展開した。

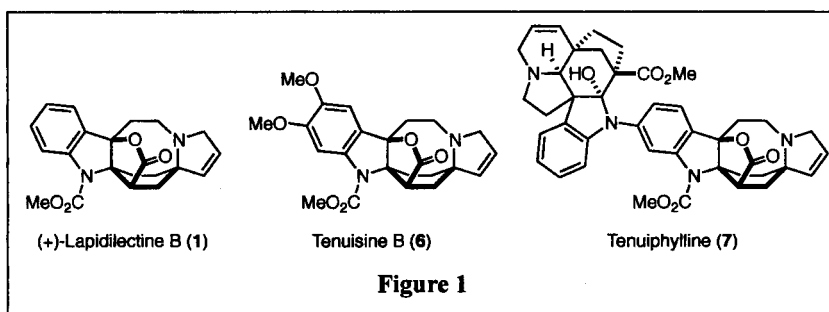
最近、所属研究室では水銀トリフラート触媒的オレフィン環化反応を用いて *N*-トシルアニリノメチルビニルエーテルから 1,4-ジヒドロキノリン誘導体の合成を報告している。しかし、本環化反応はトルエン中で還流を行っても円滑には進行しなかった。同様に、1,4-ジヒドロキノリン誘導体合成の報告例はわずかしかない。そこで、申請者は環状アセタール **2** に対してルイス酸触媒を作用させると、7員環のイミニウムカチオン中間体を経由した vinylogous セミ-ピナコール型の転位反応が進行し核間位 4 級炭素を有するキノリン誘導体 **4a** を与えると期待した (Scheme 1)。しかし、**2** を種々のルイス酸で処理したところ、ヘミアミナール **3** を与えるのみで転位反応は全く進行しなかった。一方、**2** に 1mol% の水銀トリフラートを作用させたところ、望む転位反応が円滑に進行し **4a** を高収率で与えることを見出した。また、**3** の水銀トリフラート処理によって転位体 **4a** が高収率で得られたことから、本転位反応が水銀触媒に特有のものであることが明らかとなった。次に基質適用範囲の検討を行ったところ、様々な基質においても対応するキノリン誘導体を良好な収率で与えた。また、フェノール誘導体においても、同様の転位反応が円滑に進行し、核間位 4 級炭素を有するベンゾピラン誘導体を高収率で与えた。



Scheme 1

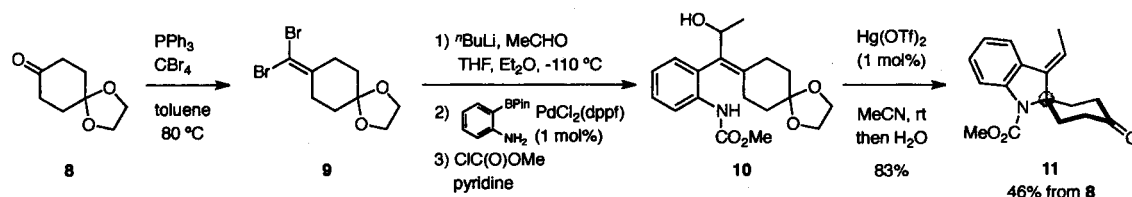
(+)-Lapidilectine B (1)は 1992 年に Awang らによりマレーシアに自生するキョウチクトウ

科 *Kopsia* 属 *Lapidilecta* 単離・構造決定された *Kopsia* アルカロイドである (Figure 1)。*Kopsia* アルカロイドはリウマチ、浮腫、扁桃炎、高血圧などの治療薬として



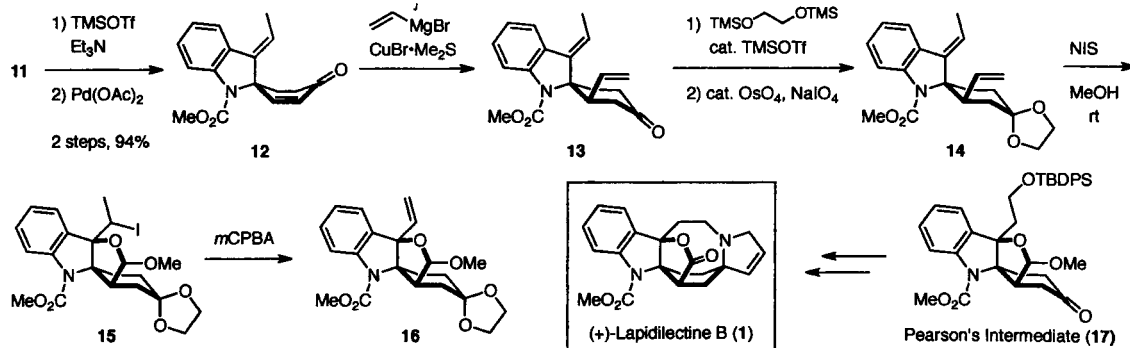
で使用されている。特に、(+)-lapidilectine B (1)はピンクリスチン耐性 KB ガン細胞に対して薬剤耐性を無効化する活性があり、tenuisine B (6)はアドリマイシン耐性 P388 に対して細胞毒性を示し、tenuiphylline (7)はヒト白血病細胞 HL-60 に対して細胞毒性を示すことが報告されている。1 は 6 環性インドリン骨格、8 員環アミン、2つのスピロ型含窒素四置換炭素、3連続不斉中心などを構造上の特徴としている。申請者は水銀トリフラート触媒的オレフィン環化反応を含窒素スピロ環構築に適用することで、1 に対応する 4 環性骨格の立体選択的構築に成功した。

市販の 8 を既知法により 9 とした後、リチオ化に続くアセトアルデヒドへの付加、鈴木-宮浦クロスカップリング、メチルカルバメートの導入を順次行い環化前駆体 10 を得た。10 をアセトニトリル中室温で 1 mol%の水銀トリフラートで処理したところ、望むスピロ環化反応が円滑に進行し、含窒素四置換炭素を有する 11 が収率良く得られた (Scheme 2)。



Scheme 2

次にケトン 11 を伊藤-三枝酸化によりエノン 12 へと収率良く変換した。次いで、エノン 12 に対してビニル基の立体選択的 1,4-付加反応、ケタールへの変換、酸化的開裂を行い、アルデヒド 14 へと導いた後、MeOH 中 NIS を作用させて望みのヨードアセタール 15 を得た。さらに、脱ヨウ化水素化により 1 に対応する 4 環性化合物 16 の構築に成功した。なお、16 のヒドロホウ素化酸化により得られる既知化合物 17 は Pearson らの全合成中間体に相当する。



Scheme 3

学位論文審査の要旨

主 査	教 授	谷 野 圭 持
副 査	教 授	鈴 木 孝 紀
副 査	教 授	坂 口 和 靖
副 査	准教授	難 波 康 祐

学 位 論 文 題 名

水銀トリフラート触媒的複素環構築法の開発と Lapidilectine B の全合成研究への展開

博士学位論文審査等の結果について（報告）

複雑な構造を有する有機分子の触媒的合成法の開発は、現代の有機化学における最重要課題のひとつである。近年、Pd、Rh、Ru、Pt、Auなどの遷移金属触媒を用いた合成反応は発展著しく、医薬品、農薬、電子材料、有機材料などの物質創製において広く活用されている。一方、水銀塩を用いる反応は古くから知られ、ユニークな化学変換を可能とするにも関わらず、その毒性に対する懸念から開発が遅れてきた。

このような背景の下、著者は他の水銀塩より遥かに高い反応性を示す水銀トリフラートに着目し、これを触媒とするジヒドロキノリン誘導体合成法を新たに開発すると共に、その類似反応を鍵とするアルカロイド **Lapidilectine B** の全合成研究を展開した。本博士論文は、その成果を3章にわたってまとめたものである。まず序章では、有機金属を含む触媒反応について概観し、触媒としての水銀塩の位置付けと、特異な活性を示す水銀トリフラート触媒の使用例について紹介している。

第1章では、アセタール部位を有する *N*-トシルアニリン誘導体の水銀トリフラート触媒的環化反応を検討する過程で、核間位4級炭素を有するジヒドロキノリン誘導体が生成する新反応を見出した経緯を述べている。他の金属触媒との比較の結果、本反応は水銀触媒に特有のものであり、高活性な水銀トリフラートの使用量は1mol%まで低減可能であることを

見出している。さらに本反応の機構を詳細に検討し、7員環イミニウムカチオン中間体を経由した vinylogous セミピナコール型転位反応であることを明らかにしている。

第2章では、キョウチクトウ科の植物から単離されたアルカロイド Lapidilectine B の全合成研究を行っている。Lapidilectine B は、ビンクリスチン耐性 KB ガン細胞に対して薬剤耐性を無効化する興味深い活性を示す。その分子構造は、6 環性インドリン骨格、8 員環アミン、2 つのスピロ型含窒素四置換炭素、3 連続不斉中心を含むユニークかつ複雑なものである。著者は、水銀トリフラート触媒的オレフィン環化反応を含窒素スピロ環構築に適用し、分子内ハロエーテル化反応を経てその 4 環性骨格の立体選択的構築に成功している。

これを要するに著者は、水銀トリフラートを用いた新規触媒反応の開発を行うとともに、水銀トリフラート触媒反応を基軸とする Lapidilectine B の全合成研究を展開した。これらの成果は、含窒素複素環化合物の独創的合成法として高く評価されると共に、広範なアルカロイドの全合成に道を拓くものと期待され、精密有機合成化学に対して貢献するところ大なるものがある。

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