

## 学位論文題名

# Practical Synthesis of Tropinone Derivatives and Its Application to the Synthesis of Calyciphylline F

(トロピノン類の実用的合成とカリシフィリンFの合成への応用)

## 学位論文内容の要旨

自然界には複雑な構造を有する天然有機化合物が数多く存在し、それらの合成研究が新規反応開発を中心とする有機合成化学の発展を促してきた。トロパンアルカロイドは 8-azabicyclo[3.2.1]octane (トロパン骨格) を共通構造とする天然物であり、興味深い生物活性を示すことから高い関心を集めている (Figure 1)。アトロピン(1)は、3-ヒドロキシ-2-フェニルプロピオニル基を有するトロパンアルカロイドで、有機リン中毒に対する解毒剤として臨床で広く用いられている化合物である。またステモフォリン(2)、カリシフィリンF(3)は、トロパン骨格を含む複雑な構造を有するアルカロイドであり、その特異な構造と興味深い生物活性との関連に多くの合成化学者の注目を集めている。トロパン骨格は、この他にも非常に多くのアルカロイドの共通構造であり、その骨格構築法の開発は有機合成化学上、重要な課題の一つである。

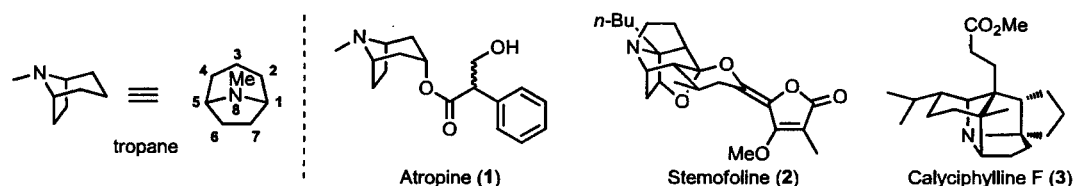
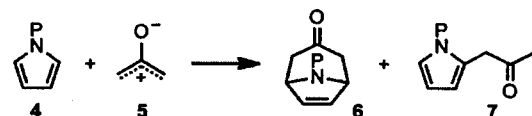


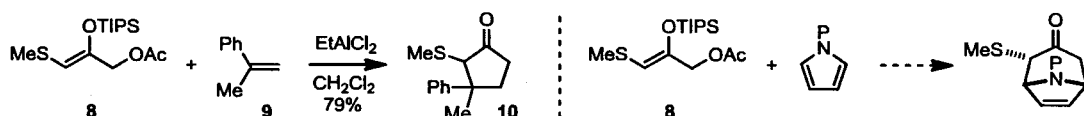
Figure 1. Basic Structure of Tropane Alkaloid and Natural Products having a Tropane Skeleton

トロパン骨格構築の最も効率的な手法として、ピロールの [4+3] 付加環化反応が期待される。即ち、ピロール(4)と2-オキシアリルカチオン(5)との付加環化反応により、対応するトロピノン(6)を与えるものである。しかしながら一般に、5 の [4+3] 付加環化反応はフランやシクロペンタジエンでは広く知られているものの、ピロールでは困難とされている。それは Friedel-Crafts 反応との競合が主な原因である (Scheme 1)。そのため、より実用的なピロールの [4+3] 付加環化反応の開発が強く望まれている。



Scheme 1. General [4+3] Cycloaddition Reaction of Pyrrole

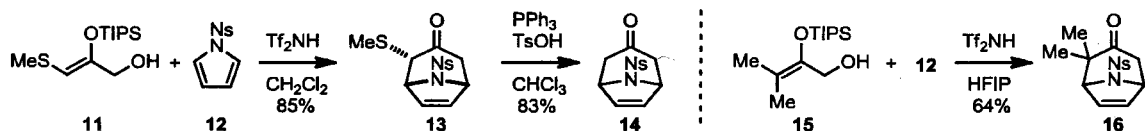
一方、申請者が所属する研究室では、硫黄で安定化したアリルカチオンを3炭素ユニットとした [3+2] 付加環化反応を既に報告している (Scheme 2)。即ち、EtAlCl<sub>2</sub> 存在下、3-メチルチオ-2-シリルオキシアリルアセテート(8)とアルケン(9)を反応させ、望むシクロペンタノン(10)を高収率かつ位置及び立体選択的に得るというものである。そこで、3炭素ユニット(8)をピロールの [4+3] 付加環化反応に適用することで、効率的な環化反応の



Scheme 2. [3+2] Cycloaddition Reaction

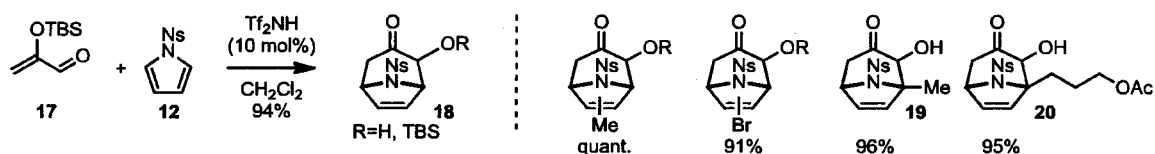
開発を目指すこととした。

4炭素ユニットとして、温和な条件下で除去可能なノシル基 (Ns) で保護したピロール(**12**)を設定した。**12**と3-メチルチオ-2-シリルオキシアルアセート(**8**)を同様の条件で反応させると、僅かながら望む環化体が得られた。種々条件の精査を行った結果、3炭素ユニットをアリルアルコール(**11**)とし、酸として  $\text{Ti}_2\text{NH}$  を用いる条件において、高収率で望む環化体(**13**)が得られることを見出した。本条件は広い基質適用範囲を示し、様々な置換トロピノンを経由して得ることが可能となった。また、得られた **13** のメチルチオ基は、トシル酸存在下トリフェニルホスフィンを経由して除去可能である。さらに、硫黄に代わり、**15** より生じる2つのアルキル基で安定化したアリルカチオンでも同様の反応が進行することを見出し、ケトンの  $\alpha$  位が4級炭素のトロピノン(**16**)を得ることに成功した。以上の反応の組み合わせにより、ケトンの  $\alpha$  位が無置換のものから4級炭素のものまで様々なトロピノンの合成が可能となった (Scheme 4)。



Scheme 4. [4+3] Cycloaddition Reaction of Pyrroles

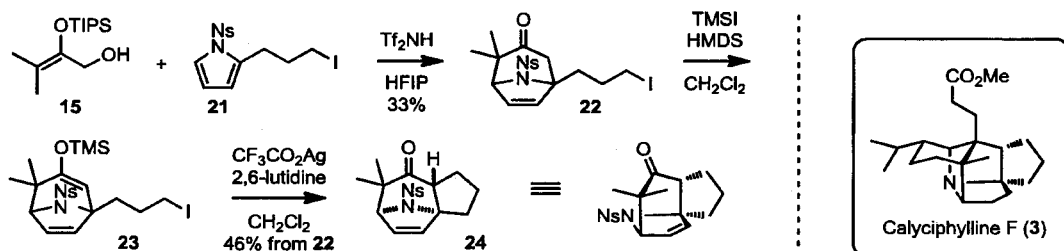
続いて、酸で安定化したアリルカチオンに興味を持ち、3炭素ユニットとして2-シリルオキシアクロレイン(**17**)を用いて環化反応を試みた。その結果、同様の条件で望むトロピノン(**18**)を高収率で与えることを見出した。さらなる条件の精査により、高収率で **18** が得られる触媒的條件の確立にも成功した。本手法は、様々な置換基を有する *N*-Ns ピロールにおいても収率良く環化体を与えた。さらに溶媒を変更することで2位に置換基を有するピロールとも高収率かつ高い位置選択性で対応するトロピノン(**19**, **20**)を与えることが明らかとなった (Scheme 5)。



Scheme 5. Catalytic [4+3] Cycloaddition Reaction of Pyrroles

続いて、本法を用いて Calyciphylline F(**3**)の合成研究を展開した。Calyciphylline F(**3**)は、北海道大学の小林らによってユズリハ科植物 *Daphniphyllum calycinum* から単離・構造決定されたアルカロイドである。**3**はトロパン骨格を含む高度に縮環したかご状5環性骨格、3つの4級炭素を含む7連続不斉中心などを構造上の特徴とし、新規の合成ターゲットとして高い関心を集めているがその全合成は報告されていない。そこで申請者は、独自に開発したピロールの [4+3] 付加環化反応を鍵とした **3** の合成研究に着手した。

4炭素ユニットとして2-ヨードプロピルピロール(**21**)、3炭素ユニットとして **15** を用いて環化反応を行ったところ、望む環化体(**22**)を33%の収率で与えた。得られた環化体(**22**)を、HMDS 存在下 TMSI を作用させ、対応するエノールシリルエーテル(**23**)へと変換した。**23** を、銀塩で処理することにより分子内アルキル化反応が進行し、Calyciphylline F(**3**)に対応する3環性骨格(**24**)の構築に成功した。



Scheme 6. Construction of Tricyclic System of Calyciphylline F

# 学位論文審査の要旨

|     |     |         |
|-----|-----|---------|
| 主 査 | 教 授 | 澤 村 正 也 |
| 副 査 | 教 授 | 谷 野 圭 持 |
| 副 査 | 教 授 | 大 熊 毅   |
| 副 査 | 准教授 | 難 波 康 祐 |

## 学 位 論 文 題 名

### Practical Synthesis of Tropinone Derivatives and Its Application to the Synthesis of Calyciphylline F

(トロピノン類の実用的合成とカリシフィリンFの合成への応用)

自然界には複雑な構造を有する天然有機化合物が数多く存在し、それらの合成研究が新規反応開発を中心とする有機化学の発展を促してきた。トロパンアルカロイドは、8-azabicyclo[3.2.1]octane (トロパン骨格) を共通構造として含む天然物であり、その多くが顕著な生物活性を示すことから関心を集めている。例えばアトロピンは、薬草の成分として古くから知られるトロパンアルカロイドであり、有機リン中毒に対する解毒剤として臨床で広く用いられている。したがって、効率的かつ選択的なトロパン骨格構築法の開発は、有機合成化学上の重要な課題の一つである。

こうした学術的背景のもと著者は、ピロール誘導体を4炭素ユニットとして用いる [4+3] 付加環化反応による新規なトロパン骨格構築法を開発すると共に、トロパンアルカロイド全合成への展開を行っている。本論文は、これらの成果を以下の3章にわたって述べたものである。

まず序章では、興味深い生理活性を示すトロパンアルカロイドの実例を紹介すると共に、従来のトロパン骨格構築法について概観している。また、5員環ジエンと2-オキシアリルカチオンの [4+3] 付加環化反応を比較し、シクロペンタジエンやフランとは対照的に、ピロールを4炭素ユニットとして用いる例が少ないという本研究の背景について解説している。

第1章では、独自の戦略に基づくピロールと2-オキシアリルカチオンの [4+3] 付加環化反応の開発について述べている。まず、メチルチオ基を導入した3炭素ユニットをカチオン前駆体として用い、トロパン骨格形成と競合する Friedel-Crafts 反応を抑制するための詳細な条件検討が行われた。その結果、ノシル基によりピロール窒素を保護することで、副反応が効果的に抑制されることを見出している。続いて、3炭素ユニットとして2位にシロキシ基を有するアリルアルコールまたはアクロレイン誘導体を用い、トリフル酸イミドを作用させて付加環化体を得る最適条件を確立している。この過程で、gem-ジメチル基を有する3炭素ユニットからも目的物が得られたことから、アリルカチオンの安定性が付加環化反応の成否を決定することが判明した。この反応条件は広範な基質に適用可能であり、様々な置換トロピノンの合成を達成している。

第2章では、本法を鍵とする Calyciphylline F の合成研究を展開している。このものは、北海道大学の小林らによってユズリハ科植物から単離・構造決定されたアルカロイドである。トロパン骨格を含む高度に縮環したかご状5環性骨格、3つの4級炭素を含む7連続不斉中心などを構造上の特徴とし、合成標的化合物として高い関心を集めているが、Calyciphylline F の全合成は報告されていない。著者は、ヨードプロピル側鎖を有するピロール誘導体の [4+3] 付加環化反応を行い、得られたトロ

パノン誘導体をエノールシリルエーテルに導いた後、銀塩を用いる分子内アルキル化反応を経て、かご状 5 環性骨格のうち 3 つの環を含む化合物の合成を達成している。

これを要するに著者は、Friedel-Crafts 反応との競合が問題となっていたピロールの [4+3] 付加環化反応において、窒素原子をノシル基で保護すると共に反応条件を精査することにより副反応を抑制し、効率的なトロパン骨格構築法を開発した。さらに、この反応を応用し、アルカロイド Calyciphylline F に含まれる 3 環性骨格の構築に成功している。これらの成果は、トロパン骨格の効率的な構築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有力な手法を提供するものであり、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。