

令和元年6月18日現在

機関番号：33919

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08183

研究課題名(和文) 3-aza-Cope-Mannich連続反応によるアルカロイドの網羅的構築法開発

研究課題名(英文) 3-aza-Cope-Mannich cascade reaction for the construction of alkaloid skeletons

研究代表者

坂井 健男 (Takeo, Sakai)

名城大学・薬学部・准教授

研究者番号：90583873

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：2種類の3-aza-Cope-Mannich連続反応の開発を行った。まず、TCCP塩を用いたイオン抽出法を基盤として、複雑なスピロ第4級ビニルアンモニウム塩を合成し、これを出発物質とする3-aza-Cope-Mannich反応へと展開、含窒素3環性骨格を一挙に収率よく得ることに成功した。さらに、第4級ビニルアンモニウム塩を中間体とする環化-転位-環化の3連続反応の開発へと展開し、市販の原料から3工程でCephalotaxinの骨格に相当する4環性化合物を得る方法を確立した。得られた知見はTCCPイオン抽出法のさらなる検討や、アルカロイド全合成に向けた研究へと展開中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

有機合成化学領域では取り扱いが困難であった第4級アンモニウム塩を出発原料し、3-aza-Cope-Mannich連続反応という前例のない連続反応で、複雑なアルカロイドの縮環骨格合成法を開発したことが、本研究課題の重要な学術的意義である。今後、本研究結果を用いたアルカロイド天然物の全合成研究や、従来困難であったビニル第4級アンモニウム塩を原料とする新規反応開発などへの展開が見込まれ、新たな知見を見出す鍵となる発見が行えたと考えている。

研究成果の概要(英文)： We developed two types of 3-aza-Cope-Mannich cascade reactions. Based on the ion-pair extraction using tetracyanocyclopentadienide (TCCP) salts, we first synthesized a complex quaternary vinyl ammonium salt which is a starting material of a 3-aza-Cope-Mannich reaction to afford Tricyclic alkaloid skeleton. Next, we examined a cascade reaction involving Gold catalyzed 5-exo-dig cyclization, 3-aza-Cope rearrangement of a spiro vinyl ammonium intermediate, and a Mannich reaction. We successfully obtained a tetracyclic compound including cephalotaxine skeleton. Further studies of the TCCP ion-pair extraction and studies toward the total synthesis of alkaloid natural products are ongoing in our laboratory based on the knowledges obtained by this project.

研究分野：化学系薬学

キーワード：3-aza-Cope Mannich 連続反応 イオン対抽出 第4級アンモニウム 転位反応 アルカロイド

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

Aza-Cope 転位は、有機合成化学における最も基本的なシグマトロピー転位の一つである。その有用性は、Overmann が得意とする 2-aza-Cope-Mannich 連続反応による複雑なアルカロイド合成により注目を浴びた。今でも多くの有機化学者を惹きつける魅力的な合成法であり、2-aza-Cope 転位が aza-Cope 転位の代表格のような位置づけになっていることは否めない。一方、3-aza-Cope 転位についても多くの基礎的研究が行われており、その反応性については多くの知見があるものの、原料となる 1)第 4 級ビニルアンモニウム塩の合成法が十分に確立されていなかったことや、2)3-aza-Cope 転位を開始反応とする連続反応が未開拓であったことから、有機合成化学的には、まだ未開拓な領域であった。

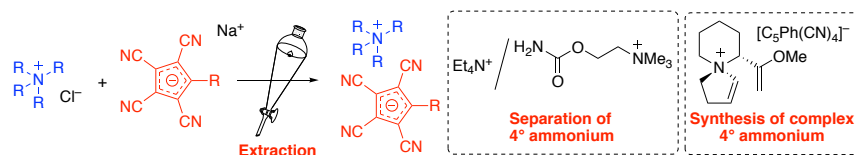
2. 研究の目的

上述の背景から、本研究課題においては、まず、基質である第 4 級ビニルアンモニウム塩の効率的な合成法を確立し、合成法を基盤としたビニルアンモニウム塩の単離や連続反応の開拓をを目指して検討を開始した。我々の研究室では以前より、超強酸共役塩基の一種であるテトラシアノシクロペンタジエニル塩(以下、TCCP 塩)を用いた研究を展開しており、TCCP 塩が高い脂溶性を有していることに注目していた。今回、第 4 級アンモニウム塩取り扱いの新たな手法として、TCCP 塩を第 4 級アンモニウム塩のイオン対抽出と含窒素縮環骨格構築へと応用した。

ついで、第 4 級ビニルアンモニウム塩を反応中間体を含む、金触媒を用いた 5-exo-dig 環化-3-aza-Cope 転位-Mannich 反応の三連続反応へと応用し、単純な単環性あるいは 2 環性化合物から一気に 3 つあるいは 4 つの環が縮環した構造を得る検討を実施し天然物合成研究へと応用した。

3. 研究の方法

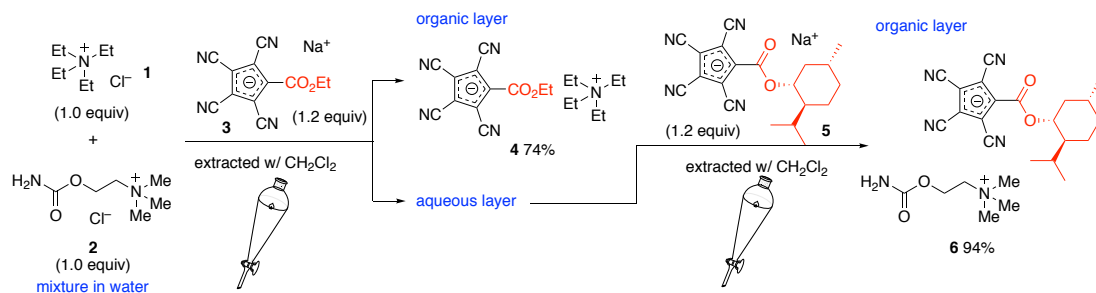
まず、ビニルアンモニウム合成に先立ち、イオン対抽出の傾向を調べるため、様々な第 4 級アンモニウム塩と既知の TCCP 塩を用いて、イオン対抽出



式 1 TCCP 塩による第 4 級アンモニウム塩のイオン対抽出

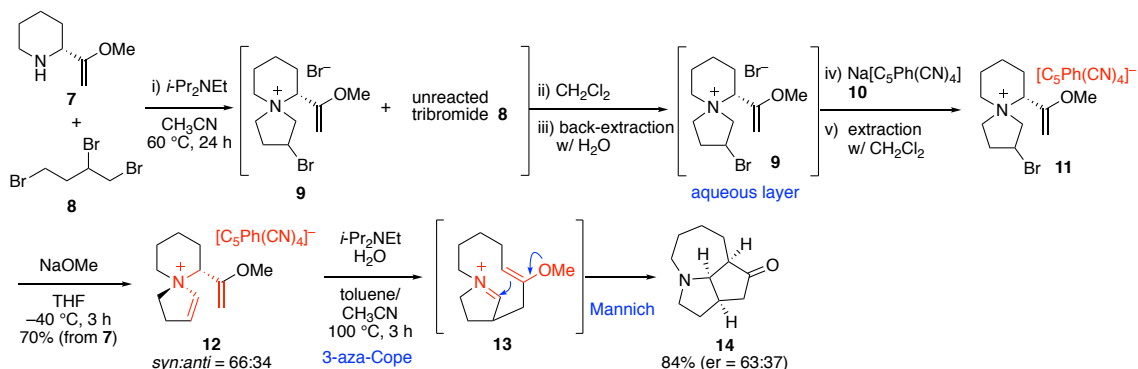
法の開発を行った(式 1)。すると、a)抽出溶媒としては、ジクロロメタンなどのハロゲン系の溶媒を用いたときに、第 4 級アンモニウム塩と TCCP 塩が 1:1 の高純度、好収率で抽出されることが明らかになった。また、TCCP 塩上の置換基 R の脂溶性が高いほど、より高極性の第 4 級アンモニウム塩を抽出可能なことを明らかにした他、抽出後のビニルアンモニウム塩をカラム精製する条件(DIOL シリカを用いた方法)も確立した。

TCCP 塩の脂溶性の差によって、抽出できる第 4 級アンモニウム塩が異なるという事実の発見は、抽出を用いた第 4 級アンモニウム塩の分離にもつながった(式 2)。すなわち、塩化テトラエチルアンモニウム(1)と塩化カルバコール(2)の混合水溶液を、エチルエステル部位を有する TCCP 塩 3 でイオン対抽出すると、テトラエチルアンモニウム塩 4 のみが有機相に抽出された。また、この水層にメンチルエステル部位を有する TCCP 塩 5 で抽出すると、カルバコール塩が好収率で抽出された。



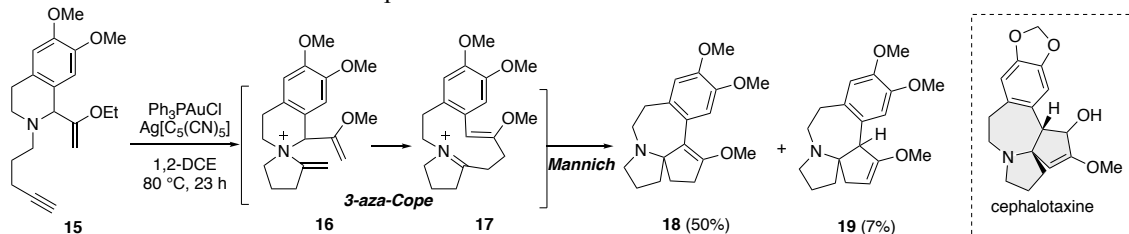
式 2 TCCP による第 4 級アンモニウム塩のイオン対抽出

また、ピペリジン 7 と 1,2,4-tribromobutane (8)の混合物をアセトニトリル中、塩基存在下加熱攪拌した(式 3)。すると、環化によるスピロ第 4 級アンモニウム 9 の生成が起こった。未反応の 8 を逆抽出で除いた後に、Na[C5Ph(CN)4] (10)を用いたイオン対抽出で、スピロアンモニウム塩を抽出して 11 とした。これを NaOMe で脱離させると、スピロ第 4 級ビニルアンモニウム 12 が得られ、その *syn:anti* 比は 66:34 であった。このように、開発した TCCP イオン対抽出法を用いると、不要な中性化合物を逆抽出で取り除きつつ、目的の第 4 級アンモニウム塩だけをうまく抽出可能であるということが明らかになった。12 を塩基存在下で加熱すると、3-aza-Cope 転位によるイミニウム 13 の生成と分子内 Mannich 環化が進行し、含窒素三環性ケトン 14 を得ることに成功した。



式3 複雑ビニルアンモニウム合成と 3-aza-Cope-Mannich 連続反応による 3 環性化合物合成への応用

また、基質であるビニルアンモニウム塩を中間体とした連続反応へも応用した。窒素の α 位に 1-アルコキシビニル基、窒素上に 4-ペンチン-1-イル基を有する環上アミン類に対し、種々の金触媒および銀触媒を試したところ、環化-転位-環化からなる 3 連続反応が進行し、含窒素縮環骨格が構築できることが明らかになった。例えば、市販の試薬から 2 工程で合成できる **15** を、 PPh_3AuCl と $\text{Ag}[\text{C}_5(\text{CN})_5]$ の触媒条件下、1,2-ジクロロエタン中加熱攪拌した(式 4)。すると、アミンの 5-*exo-dig* 環化により生じたスピロ環状第 4 級ビニルアンモニウム **16** が反応系中で生成し、これが 3-aza-Cope 転位を起こしてイミニウム **17** となり分子内 Mannich 反応が進行した結果、cephalotaxine の骨格として存在する四環性化合物 **18** および **19** が合計で 57% という良好な収率で得られることを見出した。Cephalotaxine のさらなる全合成研究は現在展開中である。



式4 5-*exo-dig* 環化-3-aza-Cope-Mannich の 3 連続反応による含窒素縮環骨格構築

4. 研究成果

今回、開発した TCCP イオン対抽出法を 3-aza-Cope-Mannich 連続反応の基質を合成し、転位、環化の連続反応へと応用した。TCCP イオン対抽出法自体に、置換基によって抽出範囲が異なるという興味深い知見を得ることができた。イオン対抽出自体は、古くから知られてはいるものの、抽出に使える脂溶性アニオンの種類が極めて少ないことや、その脂溶性の指標と抽出範囲との関係が全く明らかになっていないなど、まだまだ問題点が多く残されており、現在、置換基効果と抽出範囲について緻密な検討を行っている。一定の指標を作成し、アンモニウム塩のイオン対抽出の標準作成を目指したい。また、ビニルアンモニウム塩はそれ自体、非常に反応例が乏しいため、ビニルアンモニウム塩を用いた更なる反応開発も現在展開しており、世界に先駆けて様々な反応へと展開するのが目標である。一方、5-*exo-dig*-3-aza-Cope-Mannich 連続反応については、現在、この反応を組み込んだ cephalotaxine の全合成に向けて検討を行っている。また、さらに複雑なアルカロイド群の合成についても、目指す予定である。

このように、本研究を基盤とする様々な研究テーマを現在展開中である。また、本研究テーマに関する学会発表において、野田尚孝が第 43 回反応と合成の進歩シンポジウムで、藤本知彦が第 64 回日本薬学会東海支部総会・大会でそれぞれ学生優秀発表賞を受賞したのは、非常に喜ばしく、研究の協力者である研究室所属学生の成長にもつながっている。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 4 件)

1. Sakai, T.; Noda, N.; Fujimoto, C.; Ito, M.; Takeuchi, H.; Nishiwaki, M.; Mori, Y. Ion-Pair Extraction of Quaternary Ammoniums Using Tetracyanocyclopentadienides and Synthetic Application for Complex Ammoniums. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3081–3085. (査読有り)
<http://dx.doi.org/10.1021/acs.orglett.9b00686>
2. Sakai, T.; Hattori, M.; Tada, A.; Matsuoka, J.; Mori, Y. Nucleophilic Addition to *N*-Benzoylisoquinolinium Cation Catalyzed by Sodium Tetracyanocyclopentadienides. *Heterocycles* **2019**, *99*, 703–715. (査読有り)
[http://dx.doi.org/10.3987/com-18-s\(f\)39](http://dx.doi.org/10.3987/com-18-s(f)39)
3. Sakai, T.; Nagao, Y.; Nakamura, Y.; Mori, Y. Methanolysis of the Cyclic Acetal Function of NanoKid Catalyzed by NanoGoblin, the Pyridinium Salt of Tetracyanocyclopentadienide. *ACS*

Omega **2017**, 2, 8543–8549. (査読有り)

<http://dx.doi.org/10.1021/acsomega.7b01748>

4. Sakai, T.; Matsuoka, J.; Shintai, M.; Mori, Y. C_{Ar}-O Rotamers in 3,3'-disubstituted BINOL esters. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 3276–3283. (査読有り)

<http://dx.doi.org/10.1021/acs.joc.6b03035>

[学会発表] (計 21 件)

1. 長江紋加莉、神谷窓果、野田尚孝、坂井健男、森 裕二：環化-転位-環化の三連続カスケード反応による cephalotaxine の合成研究、日本薬学会第 139 年会 (千葉) 平成 31 年 3 月 21 日
2. 伊藤美穂、藤本知邑、坂井健男、森 裕二：テトラシアノシクロペンタジエニド塩を用いたアンモニウム塩の抽出、日本薬学会第 139 年会 (千葉) 平成 31 年 3 月 22 日
3. 坂井健男、新帯雅之、藤本知邑、尾方彩乃、大野義哲、森 裕二：機能性多置換シアノシクロペンタジエン類の合成と応用、第 44 回反応と合成の進歩シンポジウム (熊本) 平成 30 年 11 月 5 日
4. Ayano Ogata, Masayuki Shintai, Yoshinori Ohno, Takeo Sakai, Yuji Mori: Synthesis of Di- and Tricyanopentadienes: A New Type of Brønsted Acid. The 8th Nagoya/Nanjing/Shenyang Symposium of Pharmaceutical Sciences (Nanjing, China) 平成 30 年 10 月 25 日
5. Mayu Uemura, Chisato Fujimoto, Miho Ito, Takeo Sakai, Yuji Mori: Extraction of Quaternary Ammonium Salt Using Tetracyanocyclopentadienides. The 8th Nagoya/Nanjing/Shenyang Symposium of Pharmaceutical Sciences (Nanjing, China) 平成 30 年 10 月 25 日
6. Takeo Sakai, Yuji Mori: Synthesis and Application of Functionalized Tetracyanocyclopentadienides. The 8th Nagoya/Nanjing/Shenyang Symposium of Pharmaceutical Sciences (Nanjing, China) 平成 30 年 10 月 25 日
7. 新帯雅之、尾方彩乃、大野義哲、坂井健男、森 裕二：トリシアノシクロペンタジエニド類合成法の開発と官能基変換、日本プロセス化学会 2018 サマーシンポジウム (東京) 平成 30 年 7 月 27 日
8. 坂井健男、野田尚孝、神谷窓果、竹内晴美、森 裕二：3-aza-Cope 転位を組み込んだ連続反応による含窒素 3 環性骨格構築法の開発、第 48 回複素環化学討論会 (長崎)、平成 30 年 9 月 4 日
9. 神谷窓果、野田尚孝、坂井健男、森 裕二：環化-転位-環化のカスケード反応による含窒素三環性骨格の構築、第 64 回日本薬学会東海支部総会・大会 (名古屋) 平成 30 年 6 月 30 日
10. 藤本知邑、伊藤美穂、坂井健男、森 裕二：テトラシアノシクロペンタジエニド塩を用いたアンモニウム塩の抽出、第 64 回日本薬学会東海支部総会・大会 (名古屋) 平成 30 年 6 月 30 日
11. 野田尚孝、竹内晴美、神谷窓果、坂井健男、森 裕二：転位を含む連続反応による含窒素三環性骨格一挙構築法の開発、日本薬学会第 138 年会 (金沢) 平成 29 年 3 月 26 日
12. 新帯雅之、大野義哲、坂井健男、森 裕二：トリシアノシクロペンタジエニド類合成法の開発と官能基変換、日本薬学会第 138 年会 (金沢) 平成 29 年 3 月 28 日
13. 野田尚孝、竹内晴美、西脇萌里、坂井健男、森 裕二：3-aza-Cope-Mannich カスケード環化による含窒素三環性骨格構築法の開発、第 43 回反応と合成の進歩シンポジウム (富山) 平成 29 年 11 月 7 日
14. 竹内晴美、野田尚孝、西脇萌里、坂井健男、森 裕二：3-aza-Cope-Mannich 連続反応による含窒素縮環骨格構築法の開発、日本プロセス化学会 2017 サマーシンポジウム (大阪) 平成 29 年 8 月 4 日
15. 野田尚孝、竹内晴美、西脇萌里、坂井健男、森 裕二：3-aza-Cope-Mannich 連続反応による含窒素 3 環性骨格構築法の開発、第 63 回日本薬学会東海支部総会・大会 (岐阜) 平成 29 年 7 月 8 日
16. 大野義哲、坂井健男、森 裕二：トリシアノシクロペンタジエニド類の合成法の開発、第 63 回日本薬学会東海支部総会・大会 (岐阜) 平成 29 年 7 月 8 日
17. 坂井健男、松岡純平、新帯雅之、森 裕二：3,3'位置置換 BINOL エステルにおける C_{Ar}-O 結合を軸とする回転異性体、第 15 回次世代を担う有機化学シンポジウム (東京) 平成 29 年 5 月 27 日
18. 新帯雅之、松岡純平、坂井健男、森 裕二：3,3'位に置換基を持つ BINOL エステルの C_{Ar}-O ロータマー、日本薬学会第 137 年会 (仙台) 平成 29 年 3 月 27 日
19. 坂井健男、松岡純平、水野真利、新帯雅之、森 裕二：ビナフチル骨格を持つテトラシアノペンタジエニド塩を用いた反応開発、第 42 回反応と合成の進歩シンポジウム (静岡) 平成 28 年 11 月 8 日
20. 笠井聡美、福田愛弓、坂井健男、森 裕二：N-Cbz-アセトアミドカリウム塩の N-アルキル化反応—取り扱い容易な N-アセトアミドアニオン等価体—、日本プロセス化学会 2016 サマーシンポジウム (名古屋) 平成 28 年 7 月 29 日
21. 新帯雅之、松岡純平、坂井健男、森 裕二：BINOL エステルのロータマーの観測と回転障壁の測定、第 61 回日本薬学会東海支部総会・大会 (名古屋) 平成 28 年 7 月 9 日

[その他]

ホームページ

http://www-yaku.meijo-u.ac.jp/Research/Laboratory/mol_des/MoriLab/Top_Page.html

Research map

<https://researchmap.jp/takeosakai/>

ORCID

<https://orcid.org/0000-0002-9006-8249>

6. 研究組織

(2)研究協力者

研究協力者氏名：森 裕二

ローマ字氏名：Yuji Mori

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。