

平成 30 年 5 月 7 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K18842

研究課題名(和文) イナミドを用いた複雑な生理活性複素環の簡便合成法の開発と創薬展開

研究課題名(英文) Efficient synthesis of nitrogen-containing compounds with ynamides

研究代表者

山岡 庸介 (Yamaoka, Yousuke)

京都大学・薬学研究科・助教

研究者番号：60624723

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：イナミドに対し有機酸を作用させることによるケテンイミニウム形成をカギとする効率的環化反応の開発を検討した。エナミドを有するイナミドと様々な外部求核剤をもちいた連続的環化反応により、天然物や医薬品によくみられるスピロインドリン骨格を一挙構築することに成功した。また、一般的に合成困難な中員複素環合成も、適切な位置に求核部位を有するイナミドを用いることで合成することができた。得られた生成物の誘導により医薬品化合物への応用をおこなっていく予定である。

研究成果の概要(英文)：We have developed an efficient cyclization reaction with the formation of keteneiminium as a key intermediate by acid to ynamide. Succeeded in constructing a spiroindoline skeleton at once by a continuous cyclization reaction using an ynamide containing enamide with an external nucleophile. In addition, it was possible to synthesize medium heterocyclic ring, which is generally difficult to synthesize, by using ynamide.

研究分野：有機化学

キーワード：イナミド 酸 中員環合成 生物活性物質 インドリン

1. 研究開始当初の背景

窒素置換アルキン(イナミン)は電子豊富なアルキンであり、反応性に富む有用含窒素合成素子として有用である。しかし、イナミンは合成の難しさ、取り扱いの難しさなどの問題点を残しており、実際の有機合成にはほとんど使用されてこなかった。近年、イナミンの窒素原子上に電子求引基を導入したイナミドは、電子吸引基により安定性が増すだけでなく、その置換基を配向基としてや不斉補助基としても用いることができることから、新しい合成素子として注目を集めている。

例えば、イナミドに対し有機酸を添加することにより生じるケテンイミニウムイオンは非常に活性の高い求電子剤となり容易に求核剤と反応することが知られてきた。しかしながら、イナミドと酸触媒による反応の例はあまりなく、我々は本手法を用いた新たな反応開発とその応用を現在おこなっている。

2. 研究の目的

前年までに、適切な位置に求核部位(ピロール基)を有するイナミドを設計し、分子内環化反応を検討した。その結果、酸触媒として Tf_2NH を用いることにより、三環性キノリン骨格(3*H*-pyrrolo[2,3-*c*]-quinoline)の合成に成功した。さらに本反応を鍵工程として、抗菌作用のある Marinoquinoline 類と、クロロキン耐性マラリアに対して抗マラリア活性を有する Aplidiopsamine A の全合成を達成した。

イナミドを用いた反応系の開発と、それを応用した効率的な天然物合成を実証できた

ので、今回更なる複雑天然物の合成をおこなうため、イナミドをもちいた多成分連続反応によるスピロインドリン骨格の効率的合成に着手した。また、一般的には難しいとされる含窒素中員環合成も同時に検討することとした。

3. 研究の方法

(1) スピロ五員環形成を鍵とする連続反応によるエナミド-イナミドを用いた複雑天然物の効率的全合成; 原料であるイナミドは、3つのフラグメントから2つのカップリング反応により合成することとした。特に保護基の検討や誘導体合成を見据えた合成法を設計した。分子内のエナミドのイナミドへの付加反応を皮切りに、新たに生じるイミニウムイオンへの外部求核剤の付加によるスピロインドリンの一挙構築により、天然物ならびに誘導体の骨格構築を行うこととした。

(2) イナミドをもちいた効率的含窒素中員環化合物の合成; エン-イナミドを用いた含窒素中員環の合成を検討する。環を隔てた C-H 結合間の相互作用である渡環相互作用による歪みをうけるため中員環化合物の合成はエンタルピー、エントロピーの観点から困難であるとされている。我々は、求電子種としてイナミドを用いることにより、渡環歪みが減少するような基質設計をおこなうことにより、分子間環化が選択的に進行し、中員環合成がおこなえると考えた。とくに、保護基の選択により、反応性や環化における立体配座の制御を行うことを検討する。

4. 研究成果

(1) スピロ五員環形成を鍵とする連続反応によるエナミド - イナミドを用いた複雑天然物の効率的全合成；原料であるイナミドは、3つのフラグメントから2つのカップリング反応により大量合成が可能となった。所望どおり、種々の保護基や置換基を導入できる合成法を見出すことができた。目的物の不安定中間体であるスピロインドリンの形成につづく、外部求核剤（アリルシランやシリルシアニド）との連続反応により、複雑なスピロインドリン骨格を効率的に合成できることを見出した。さらに遷移金属触媒をもちいた場合には、酸触媒と異なる生成物をあたえる想定外の反応も見出すことができた。この興味深い反応も現在詳細について検討中である。

(2) イナミドをもちいた効率的含窒素中員環化合物の合成；適切な位置に2重結合を有するエンイナミドを用いて種々の検討を行った結果、強酸触媒としてトリフルオロメタンスルホン酸を10モル%、トルエン中反応をおこなうことで、7から9員環の含窒素複素環を効率的に合成できることをみいだした。さらに種々の置換様式のエンイナミドに対しても反応は良好に進行し、多彩な含窒素複素中員環も合成できた。得られた生成物のさらなる官能基変換により、複雑な含窒素複素環の構築にも成功している。

現在いずれの成果も論文作成中である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計2件)

Yosuke Yamaoka, Motoki Ueda, Tohru Yamashita, Kazuma, Shimoda, Ken-ichi Yamada, Kiyosei Takasu, Synthesis of Multi-substituted Cyclobutenes: Cyclic Strategy for [2+2] Cycloaddition of Ketene Silyl Acetals with Propiolates, Tetrahedron Letters, 2017, 58, 2944-2947, 査読あり

Yosuke Yamaoka, Marie Taniguchi, Ken-ichi Yamada, Kiyosei Takasu, Total Synthesis of Phenanthroquinolizidine Alkaloid Cryptopleurine and Phenathroindolizidine Alkaloid Tylophorine, Heterocycles, 2018, in press, 査読あり

〔学会発表〕(計12件)

山岡庸介、植田幹、山下徹、下田和摩、山田健一、高須清誠、ケテンシリルアセタールとプロピオール酸エステルの触媒的[2+2]環化付加反応の開発、第46回複素環化学討論会、2016, 9, 26-28、金沢歌劇座(石川県、金沢市)

王胤力、宮川泰典、Raphaël Oriez、山岡庸介、高須清誠、山田健一、スルホニルアルキノールとスルホニルアルキンアミドのスルホニル基転位を伴う環化反応、第46回複素環化学討論会、2016, 9, 26-28、金沢歌劇座(石川県、金沢市)

山岡庸介、形式的[2+2]環化反応を用いた多環芳香族炭化水素の合成とその応用、第66回日本薬学会近畿支部総会・大会、2016, 10, 15、大阪薬科大学(大阪府、高槻市)

早阪茉奈美、山岡庸介、山田健一、高須清誠、フェナントレン環を含むアルカロイドおよび類縁体の合成研究、第 66 回日本薬学会近畿支部総会・大会、2016, 10, 15、大阪薬科大学（大阪府、高槻市）

高須清誠、伊藤智裕、山岡庸介、山田健一、縮環シクロブテンを経由する中員環 trans-シクロアルケン合成法の開発、第 66 回日本薬学会近畿支部総会・大会、2016, 10, 15、大阪薬科大学（大阪府、高槻市）

山岡庸介、吉田琢紘、篠崎麻紀子、武内奈央、山田健一、高須清誠、エン イナミドを用いた含窒素複素環の簡便合成法の開発と応用、第 42 回反応と合成の進歩シンポジウム、2016, 11, 7-8、清水文化会館マリナート（静岡県、清水市）

山岡庸介、田村浩一、古賀健太、山田健一、高須清誠、(-) Cinanthrenol A の合成研究、日本薬学会第 139 年会、2017, 3, 25-28、東北大学（宮城県、仙台市）

伊藤智裕、山田健一、山岡庸介、高須清誠、4 p 子環状反応を活用した trans-シクロアルケンの合成、日本薬学会第 139 年会、2017, 3, 25-28、東北大学（宮城県、仙台市）

山岡庸介、イナミドを用いた含窒素複素環合成、第 3 回近畿薬学シンポジウム：化学系の若い力、2017, 6.3, 武庫川女子大学（兵庫県、神戸市）

山岡庸介、植田幹、山下徹、下田和摩、山田健一、高須清誠、ケテンシリルアセタールの触媒的(2+2)環化付加によるシクロブテンの合成、日本プロセス化学会 2017 サマーシンポジウム、2017, 8, 3-4、大阪国際交流センター（大阪府、大阪市）

伊藤智裕、山田健一、瀧川紘、山岡庸介、高須清誠、電子環状反応を利用した trans-シクロアルケンの新規合成法とその応用、第 43 回反応と合成の進歩シンポジウム、2017, 11, 6-7、富山国際会議場（富山県、富山市）

山岡庸介、山崎大資、篠崎麻紀子、山田健一、瀧川紘、高須清誠、イナミドを用いた新規スピロインドリン合成法の開発、日本薬学会第 138 年会、2018, 3, 25-28, もてなしドーム（石川県、金沢市）

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/gousei/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山岡 庸介 (YAMAOKA Yousuke)
京都大学・大学院薬学研究科・助教
研究者番号：60624723

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし