

平成22年5月14日現在

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2008～2009年度

課題番号：20790008

研究課題名 (和文) カルバモイル金属錯体を活用する多環性アルカロイドの合成研究

研究課題名 (英文) Synthetic studies on polycyclic alkaloids through carbamoyl metal complexes.

研究代表者

安井 義純 (YASUI YOSHIKUNI)

東北大学・原子分子材料科学高等研究機構・助教

研究者番号：10432410

研究成果の概要 (和文)：

多環性アルカロイドには、生物活性を有するものが非常に多く知られており、これらの化合物の合成は医薬品開発の観点から重要なテーマである。本研究では、カルバモイル基 (-C(O)-NR₂) を有する金属錯体を活用して多環性アルカロイドを合成する新しい手法の開発を目指した。その結果、分子内にオレフィンをもつクロロギ酸アミド (Cl-C(O)-NR₂) やシアノギ酸アミド (NC-C(O)-NR₂) を出発原料として、ラクタム環が構築できる事を見出し、更にこれを応用して多環性アルカロイドの合成研究を展開することができた。

研究成果の概要 (英文)：

Since polycyclic alkaloids are known to exhibit a broad range of important bioactivities, synthetic study of this class of compounds is an important task from pharmaceutical point of view. In this project, we studied a new method to approach polycyclic alkaloids by using carbamoyl metal complexes. As a result, lactam formation reaction starting from chloroformamides and cyanoformamides having olefin has been developed, and was applied to the syntheses of polycyclic alkaloids.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：有機化学

科研費の分科・細目：薬学・合成化学

キーワード：天然物合成、金属触媒反応、アミド化、アルカロイド、不斉反応

1. 研究開始当初の背景

現代の有機合成化学における分子変換法の充実には目を見張るものがあり、既知の手

法を組み合わせることで大方の有機化合物が合成できると言っても過言でない。ところが多くの手法は、骨格形成 (C-C 結合形成)、

官能基の導入（酸化還元）、立体化学の整備といった工程を個別に行うものであり、これらを同時に実現することで分子の複雑性を一挙に高められる手法は限られている。

2. 研究の目的

複雑な構造を持つ縮環アルカロイドには、環状アミン構造中に四級不斉中心を有するものが数多く存在する。本研究では、このような縮環アルカロイドの効率的な合成法の開発を目的とする。カルバモイル遷移金属錯体を鍵中間体として、環形成、四級不斉中心のエナンチオ選択的構築および官能基の導入を一度に実現できるアミド形成反応を開発する。さらに、これを利用して実践的なアルカロイド合成に取り組む。

3. 研究の方法

本研究では、「革新性」「効率」「実用性」をキーワードとして1)カルバモイル遷移金属錯体のオレフィンへの付加を経るラクタム形成反応を開発し、2)これを基軸とした多環性アルカロイド類の合成を行う。ラクタム形成反応はカルバミン酸誘導体の遷移金属に対する反応性を開拓し、発展させるものである（図1）。まず、分子内にオレフィンを持つカルバミン酸誘導体 **A** ($X=Cl, CN, SR \dots$) に対して遷移金属を作用させることで、 $CO-X$ 結合の金属への酸化的付加を進行させる (**A** \rightarrow **B**)。生じた遷移金属種が分子内の二重結合に付加すれば、不斉中心の構築とともにラクタム環が形成できる (**B** \rightarrow **C**)。こうして生じた金属錯体から還元的脱離や β -ヒドリド脱離を進行させることができれば、 α 位が四級化されたラクタム (**D, E**) が合成できると考えられる。こうして得られる多置換ラクタムが持つ官能基と立体化学を活用して、多環性アルカロイドの効率的な合成を行う。

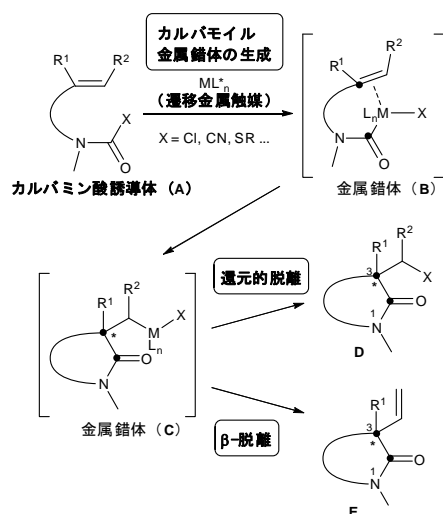


図1 カルバモイル金属錯体を活用する α, α -二置換ラクタムの合成

4. 研究成果

(1) シアノギ酸アミドを出発原料とする α, α -二置換ラクタムの合成

オルトビニルアニリンから誘導したシアノギ酸アミド **1** に様々なパラジウム触媒を作用させて、オキシインドール **2** の合成を検討した（図2）。その結果、10 mol%の $Pd(PPh_3)_4$ をキシレン中、130°Cで15分作用させると、分子内シアノアミド化反応が進行し、望むオキシインドール **2** を98%の収率で得ることができた。更に検討を進めた結果、 $Pd(dba)_2$ と $(t-Bu)_3P$ から調製した触媒を用いると、パラジウムを2 mol%まで削減しても、100°Cで15分加熱することで、ほぼ定量的に望むオキシインドールが得られることが分かった。

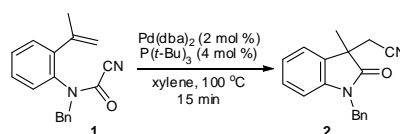


図2 シアノギ酸アミドを出発原料とするオキシインドールの合成

当反応は広い基質一般性を持つことが分かった（図3）。すなわち、オレフィン上や芳香環上に様々な置換基が存在しても収率よくオキシインドールを与えた。さらにオキシインドール以外の α, α -二置換ラクタムの合成にも適用可能であった。

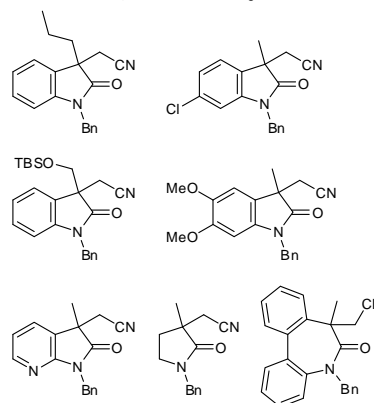


図3 分子内シアノアミド化によって合成可能な α, α -二置換ラクタムの例

(2) エナンチオ選択的な3,3-オキシインドールの合成

様々な光学活性配位子を検討したところ、エナンチオ選択的にシアノアミド化反応が進行し、光学活性な3,3-オキシインドールが合成できることが分かった（図4）。すなわち、デカリン中、 $Pd(dba)_2$ (2 mol%) と光学活性配位子 **L** (8 mol%) を作用させ DMPU を1モル量加えると、24時間で反応が完結し、ほぼ定量的に様々な置換基を持つ光学活性

オキシインドールを合成することができた。

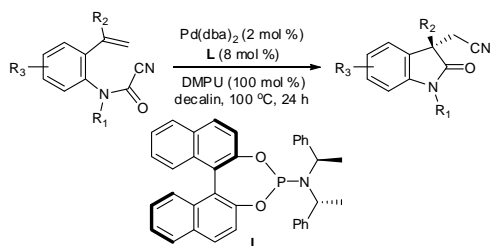


図4 エナントチオ選択的な分子内シアノアミド化反応による3,3-オキシインドールの合成

(3) 分子内シアノアミド化反応を用いた vincorine の合成研究

分子内シアノアミド化反応を利用して、多環性アルカロイド vincorine (11) の合成研究を行った (図5)。本法は原料合成を含め、多置換のオキシインドールを迅速に合成できる点に特徴がある。合成は市販の化合物より2~3工程で合成したヨードアニリン**3**とビニルプロマイド**4**を出発原料とする。Nigishi 反応によってこれらを連結し、ビニルアニリン誘導体**5**を得た。窒素上の Boc 基を側鎖の TBS 基を損なわない条件で除去した後、ジシアノカルボニルを作用させて、シアノギ酸アミド**7**を合成した。これに対して、Pd(PPh₃)₄を10 mol%作用させると、15分でほぼ定量的にオキシインドール**8**を得ることができた。この化合物に対して、Boc₂Oの存在下、CoCl₂とNaBH₄を作用させると、アミドカルボニル基を損なうことなく側鎖シアノ基の還元とBoc化が進行しオキシインドール**9**へと導くことができた。この化合物からピロロインドール**10**への変換は類似する知見が無く検討を要した。最終的には、過剰量のアルキルリチウム反応剤にさらに過剰量のLiClを添加して、-60 °Cで16時間反応を行うと、アミドカルボニル基へのリチウム反応剤の付加と生じたアミナルに対する側鎖カルバメートの環化が連続して進行し、68%の収率で目的とするピロロインドールが得られることを見出した。この化合物は vincorine (11) の合成に必要な隣接する二つの四級炭素と適切に区別された官能基を有しており、全合成の鍵となる合成中間体である。

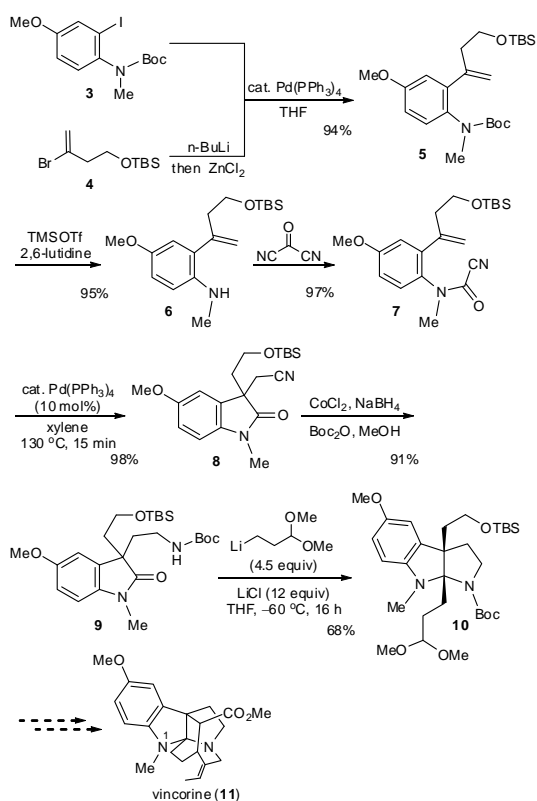


図5 vincorineの合成研究

(4) 分子内 Heck 型反応を用いた epieburnamonine の合成研究

分子内にオレフィンを持つクロロギ酸アミドにパラジウム触媒と塩基を作用させるとオレフィンのアミドパラジウム化に引き続いてβ-ヒドリド脱離が進行し、ビニルラクタムを与えることを見出した。この反応を応用して、epieburnamonine (18) の合成を行った (図6)。まず、立体選択的に合成した三置換オレフィン**12**とN-Boc-トリプタミン**13**を縮合し、生じたアミノ基にトリホスゲン作用させて、クロロギ酸アミド**14**を合成した。これに対して、パラジウム触媒と光学活性配位子、塩基、銀塩を加えて加熱し、生じたエノールを単離することなく酸加水分解することで光学活性ホルムルラクタム**15**を一挙に構築した。この化合物から、ホルミル基のエステルへの変換、Boc基の除去、Bischler-Napieralski 反応を経て、epieburnamonine (18) を光学活性体として合成することができた。

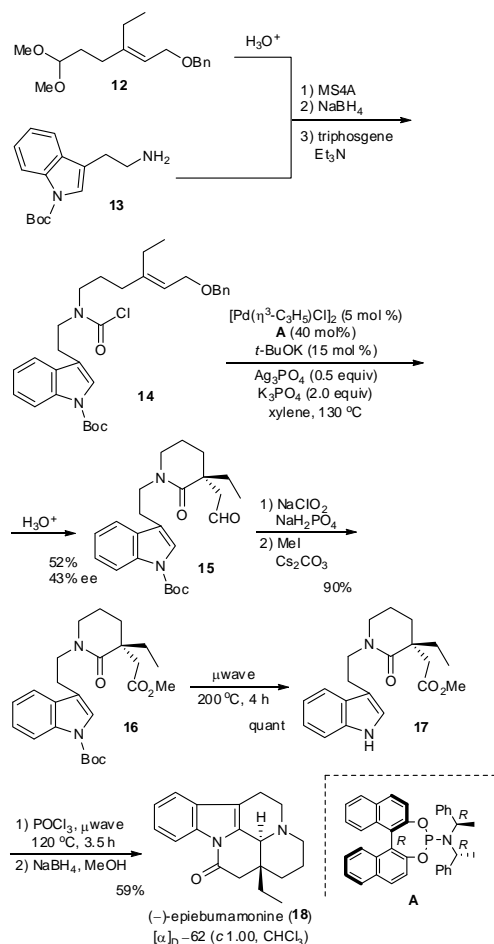


図 6 epieburnamnine の合成研究

(5) まとめ

以上、本研究ではこれまであまり研究されていなかったギ酸アミド誘導体を出発原料とする分子内アミド化反応を開発し、これを多環性アルカロイドの合成に応用することができた。

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 11 件)

1. Preparation of α,β -Unsaturated Lactams through Intramolecular Electrophilic Carbamoylation of Alkenes. Y. Yasui, I. Kakinokihara, H. Takeda, Y. Takemoto, *Synthesis* **2009**, (23), 3989–3993, 査読あり.
2. Pd-catalyzed Intramolecular Amidation of 2-(Buta-1,3-dienyl)phenylcarbamoyl Chloride: a Concise Synthesis of Spiro[indoline-3,3'-pyrrolidine]. H. Kamisaki, Y. Yasui, Y. Takemoto, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50* (21), 2589–2592,

査読あり.

3. Synthetic Studies on Vincorine: Access to the 3a, 8a-Dialkyl-1, 2, 3, 3a, 8, 8a-hexahydropyrrolo[2,3-*b*]indole Skeleton. Y. Yasui, T. Kinugawa, Y. Takemoto, *Chem. Commun.* **2009**, (28), 4275–4277, 査読あり.

4. Toward General Access to the Aspidosperma-Type Terpenoid Indole Alkaloids: Synthesis of the Key 3,3-Disubstituted Piperidones through Enantioselective Intramolecular Heck-Type Reaction of Chloroformamides. Y. Yasui, H. Takeda, Y. Takemoto, *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, *56* (11) 1567–1574, 査読あり.

5. Enantioselective Synthesis of 3,3-Disubstituted Oxindoles through Pd-Catalyzed Cyanoamidation. Y. Yasui, H. Kamisaki, Y. Takemoto, *Org. Lett.* **2008**, *10* (15), 3303–3306, 査読あり.

6. Intra- and Intermolecular Amidation of C–C Unsaturated Bonds through Palladium-Catalyzed Reactions of Carbamoyl Derivatives. Y. Yasui, Y. Takemoto, *Chem. Rec.* **2008**, *8* (6), 386–394, 査読あり.

[学会発表] (計 10 件)

1. Pd-Catalyzed Intramolecular Amidation of Unsaturated Isothioureas: A Concise Synthesis of Indolo[2,3-*b*]quinolines. H. Takeda, Y. Yasui, Y. Takemoto 15th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS-15) (Glasgow, UK, Jul, 27, 2009)
2. オレフィンの求電子的アミド化反応による不飽和ラクタムの合成 安井義純、柿木原一成、竹田寛、竹本佳司日本薬学会第 129 年会 (京都、2009 年 3 月 28 日)
3. パラジウム触媒を用いた不飽和結合のアミジン化反応の開発 竹田寛、安井義純、竹本佳司日本薬学会第 129 年会 (京都、2009 年 3 月 28 日)
4. パラジウム触媒によるジエンの連続的アミド化-アリル位置換反応 上崎春陽、安井義純、竹本佳司、日本薬学会第 129 年会 (京都、

2009年3月28日)

5. Synthesis of α,α -Disubstituted Lactams through Palladium-Catalyzed Enantioselective Intramolecular Amidations. Y. Yasui, H. Kamisaki, H. Takeda, Y. Takemoto, UK/Japan Joint Symposium on Asymmetric Catalysis (Kyoto, Dec, 8, 2008)

6. パラジウム触媒を用いたオレフィンの分子内シアノアミド化反応による α,α -二置換ラクタムの合成 安井義純、上崎春陽、竹本佳司、第93回有機合成シンポジウム (東京、2008年6月13日)

7. パラジウム触媒によるオレフィンの分子内シアノアミド化反応 安井義純、上崎春陽、竹田寛、竹本佳司、第6回次世代を担う有機化学シンポジウム (東京、2008年5月30日)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

安井 義純 (YASUI YOSHIKAZUMI)

東北大学・原子分子材料科学高等研究機構・助教

研究者番号：10432410