

令和 3 年 6 月 10 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K05103

研究課題名(和文)連続反応によるダイバージェントな含窒素複素環構築とその創薬への応用

研究課題名(英文) Divergent Synthesis of Nitrogen-Containing Heterocycles by Sequential Reactions and Its Application to Drug Discovery

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) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：イナミドに対しルイス酸触媒を作用させることによる連続環化反応を用いた含窒素複素環合成を検討した。エナミド-イナミドと様々な外部求核剤を用いた連続環化反応により、スピロインドリン骨格の立体選択的合成を達成した。また、イナミド末端の電子状態を若干調整することにより、環化様式の異なった反応が進行し、ほぼ同一の基質から多置換キノリンを与えることも見出すことができた。このように同様の基質から異なった環化反応が進行し、多置換スピロインドリン誘導体ならびに多環性キノリンを効率的に合成できた。このようにエナミド-イナミド基質を用いた多成分連続反応によるダイバージェントな含窒素複素環構築を達成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新しい反応系の開発は、単純に新規反応の開発に貢献するだけでなく、より効率的な医薬品や生理活性物質の合成を可能とする。本研究では、イナミドに対しルイス酸触媒を作用させることによる連続環化反応を用いた多様な官能基を有する含窒素複素環合成法の開発に成功した。得られるスピロインドリンやキノリン誘導体は医薬品など有用化合物に多く見られる基本骨格であり、これらの効率的合成は学術的に意義深い。今後さらなる誘導体合成ならびに生物活性評価などの応用研究も行い、実践的研究につなげていく予定である。

研究成果の概要(英文)：We have investigated the synthesis of nitrogen-containing heterocycles by Lewis acid-catalyzed cyclization of ynamides. Stereoselective synthesis of spiroindoline skeletons was achieved by sequential cyclization using enamide-ynamide and various external nucleophiles. By slightly adjusting the electronic state of the ynamide-terminus, reactions with different cyclization modes were found to proceed, giving polycyclic quinolines. Different cyclization reactions proceeded from the almost same substrates, and polysubstituted spiroindoline derivatives and polycyclic quinolines could be synthesized efficiently. Thus, we have achieved the divergent construction of nitrogen-containing heterocycles by multicomponent sequential reactions using enamide-ynamide substrates.

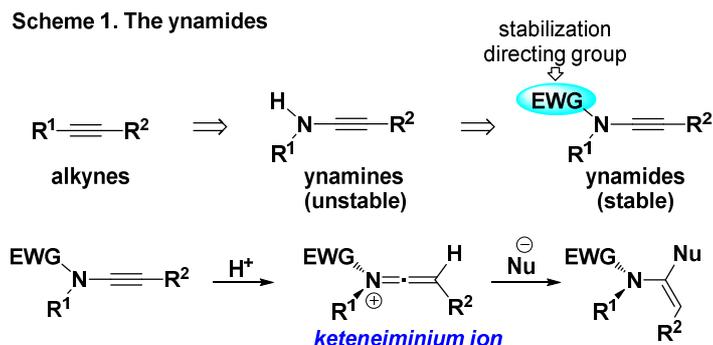
研究分野：有機化学

キーワード：イナミド 複素環 ルイス酸 生物活性物質 連続反応

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

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。



また複雑な構造の有用化合物の一挙構築の新しい手法として多連続反応も近年注目を集めている。連続反応としての利点として、煩雑な保護・脱保護工程の省略や、煩雑な実験操作の簡略化が挙げられる。そのため、アトムエコノミーに優れており、環境調和の観点から非常に重要な概念の一つとして注目されている。

そこで我々はイナミドを合成素子とした分子内-分子間連続反応による含窒素複素環の迅速合成の開発を推進する。また、本手法を用いた生物活性を有する有用天然物の迅速合成への応用も行っていく。

2. 研究の目的

すでに我々は、強力な酸として Tf_2NH を用いることで、適切な位置に求核部位としてデヒドロピロールを有するイナミドと外部求核剤を用いた多成分連続反応によるスピロインドリンの一挙構築に成功していた。しかしながらこの反応には様々な問題点があった。すなわち、当量以上の強酸をもちいなければならないことと、その酸の強さに付随する基質適用範囲の限定さが問題であった。より温和な条件下反応を行うことができれば、基質適用範囲を広げ、より効率的な反応開発が行えると考えた。特に、得られるスピロインドリンは多くの天然物や医薬品に見られる基本骨格であるため、本反応が良好に進行すれば、有用化合物の迅速合成が行えると考えた。

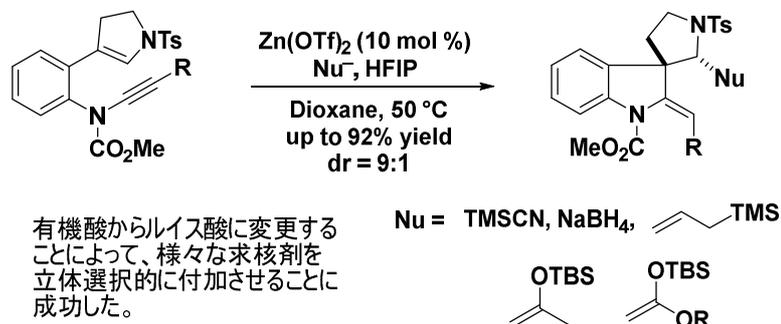
3. 研究の方法

スピロ五員環形成を鍵とする連続反応によるエナミド-イナミドを用いた含窒素複素環の効率的合成：原料であるエナミド-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、天然物や医薬品によく見られるインドール誘導体の骨格構築反応を開発することとした。具体的には、基質の求引性保護基の検討をはじめに行い、基質の最適化を行っていく。外部求核剤は以前の研究で良好な結果を示した $TMSCN$ に固定し、ルイス酸の網羅的検討をおこなっていく。ルイス酸は基質の保護基と相互作用されることも示唆されるため、再度保護基との兼ね合いを見ながら、最適なルイス酸ならびに基質の保護基の再検討も行わなければならない。その後外部求核剤の適用範囲拡大を目指す予定である。最終的には本反応を用いた有用天然物ならびに誘導体合成研究を行う予定である。

4. 研究成果

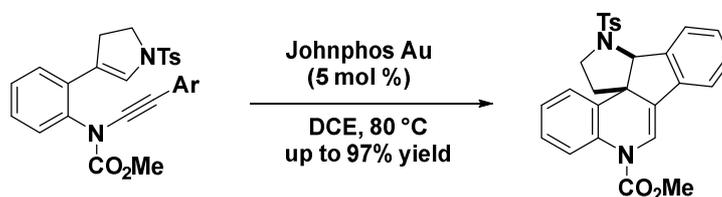
(1) エナミド-イナミドを用いた連続環化によるスピロインドリン合成：期待通りこれまで当量以上の強力有機酸を用いた場合には得られない幅広い基質適用範囲での合成に成功した。すなわち、ルイス酸として亜鉛トリフラートをを用いることで、酸の触媒化(10 mol %)ならびに、多種多様な外部求核剤 ($TMSCN$ 、アリル化剤、ケテンシリルアセタール、シリルエノールエーテル、ヒドリド還元剤など)を用いた連続反応を達成した。さらに使用溶媒や温度条件などを詳細に検討した結果、得られる生成物の立体選択性も大幅に向上した。本手法の顕著な基質や求核剤

の適用拡大により、多官能基化されたスピロインドリン誘導体を効率的に合成できた。また本手法を用いることにより、天然物の迅速合成も達成することができた。



Scheme 2. spiroindoline synthesis

(2) エナミド-イナミドを用いた連続環化による多置換キノリン合成：思いがけないことに、イナミドの末端置換基を検討していた際に、電子求引性置換基を有する基質を同様の反応に付した際に選択的にキノリン誘導体が得られることも見出した。本反応は通常のイナミドの性質とは異なった 6-endo-dig 環化で進行していることが示唆された。また、計算化学的手法を用いてそれぞれの反応における環化位置選択性を計算したところ、イナミド末端の置換基効果による環化様式が変化するという結果を合理的に説明することもできた。



イナミド末端を電子求引性基(例えば、芳香環など)に変更すると、環化様式が一般的なアルファ位ではなくベータ位で反応が進行し、多環性キノリンが高収率で生成する。

Scheme 3. multicyclic quinoline synthesis

(3) 総括：触媒量のルイス酸を用いたイナミドの新規環化反応により、様々な官能基の導入されたスピロインドリンをジアステレオ選択的に合成することに成功した。本反応を用いた有用天然物の合成も達成した。また、エンイナミドにすることでイナミドのアルキン部位の電荷分布が変動することが示唆され、イナミドの極性転換を伴った連続環化反応により多環性のキノリン骨格を一挙に構築する手法を見出した。以上のように、同様の基質から異なった環化反応が進行することを見出し、所望の連続反応によるダイバージェント含窒素複素環合成を達成することができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Takasu Kiyosei, Yamaoka Yousuke, Taniguchi Marie, Yamada Ken-ichi	4. 巻 97
2. 論文標題 Total Synthesis of Phenanthroquinolizidine Alkaloid Cryptopleurine and Phenanthroindolizidine Alkaloid Tylophorine	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 292 ~ 292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-18-S(T)19	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamaoka Yousuke, Nakayama Takamori, Kawai Shota, Takasu Kiyosei	4. 巻 22
2. 論文標題 Total Synthesis of (?) -Sigillin A: A Polychlorinated and Polyoxygenated Natural Product	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 7721 ~ 7724
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c02930	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 山崎大資、瀧川紘、山岡庸介、高須清誠
2. 発表標題 エンイナミドの連続環化反応による多環性キノリンの合成研究
3. 学会等名 第86回日本分析化学会有機微量分析研究懇談会、第110回計測自動制御学会力学量計測部会、第36回合同シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山岡庸介、山崎大資、梶原大悟、瀧川紘、高須清誠
2. 発表標題 イナミドへの連続付加を用いたスピロインドリン合成
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山岡庸介、山崎大資、篠崎麻紀子、山田健一、瀧川紘、高須清誠
2. 発表標題 イナミドとの連続反応によるスピロインドリン骨格の構築
3. 学会等名 第38回有機合成若手セミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山岡庸介、山崎大資、篠崎麻紀子、山田健一、瀧川紘、高須清誠
2. 発表標題 プレnstेटド酸によるイナミドの分子内スピロ環化反応の開発
3. 学会等名 第68回日本薬学会近畿支部総会・大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山岡庸介、山崎大資、篠崎麻紀子、武内奈央、山田健一、瀧川紘、高須清誠
2. 発表標題 エン-イナミドを用いた含窒素複素環の合成法の開発と応用
3. 学会等名 第44回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山崎大資、山岡庸介、瀧川紘、高須清誠
2. 発表標題 イナミドの連続環化反応を利用した多環性キノリンの合成
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yousuke Yamaoka, Takamori Nakayama, Syota Kawai, Hiroshi Takikawa, Kiyosei Takasu
2. 発表標題 Synthetic Study of Total Synthesis of Sigillin A
3. 学会等名 The 4th International Symposium on Process Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山岡庸介、今堀秀隆、小堀友規子、植田幹、瀧川紘、高須清誠
2. 発表標題 新規リチウムイノラート合成法の開発とa,b-不飽和エステルとの(2+2)環化付加
3. 学会等名 第69回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山岡庸介、中山隆盛、川合祥太、瀧川紘、高須清誠
2. 発表標題 sigillin Aの合成研究
3. 学会等名 第69回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山岡庸介、山崎大資、梶原大悟、瀧川紘、高須清誠
2. 発表標題 イナミドへの連続付加を用いたスピロインドリン合成
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今堀秀隆、山岡庸介、小堀友規子、植田幹、瀧川紘、高須清誠
2. 発表標題 新規リチウムイノラート調製法およびa,b-不飽和エステルとの(2+2)環化付加の開発
3. 学会等名 第70回日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 梶原大悟、山岡庸介、山崎大資、瀧川紘、高須清誠
2. 発表標題 イナミドへの連続付加を用いたスピロインドリン合成
3. 学会等名 第70回日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関