

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 1 日現在

機関番号：13901  
 研究種目：若手研究(B)  
 研究期間：2010～2011  
 課題番号：22750037  
 研究課題名（和文） 天然物合成を指向したインドールとアジンの C-H 直接連結反応の開発  
 研究課題名（英文） Indole/Azine C-H/C-H Coupling: Applications to Natural Products Synthesis  
 研究代表者  
 山口潤一郎（JUNICHIRO YAMAGUCHI）  
 名古屋大学・大学院理学研究科・助教  
 研究者番号：00529026

研究成果の概要（和文）：生物活性天然物や医薬薬化合物に頻繁に見られるインドール-アジン骨格を最も理想的かつ直接的に構築する新規反応を開発した。開発した反応を駆使することで drarmacidin D, eudistomin U などの天然物有機化合物群合成への応用展開に成功した。

研究成果の概要（英文）：We have developed a palladium-catalyzed C-H/C-H coupling reaction of indoles or pyrroles with azine N-oxides. Furthermore, we have accomplished the synthesis of marine indole alkaloid drarmacidin D and eudistomin U by utilizing this newly developed C-H/C-H coupling reaction.

交付決定額

(金額単位：円)

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2011 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
総 計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：有機化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

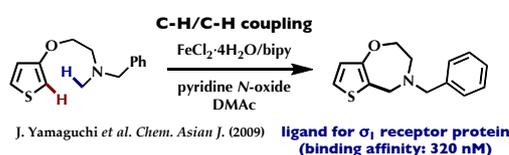
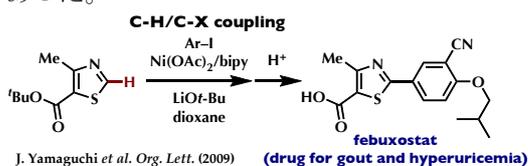
キーワード：合成有機化学

## 1. 研究開始当初の背景

ヘテロ芳香環-ヘテロ芳香環結合を有するピアリアル骨格は、医薬品や生物活性天然物に頻繁に見られる骨格であり、「如何にしてピアリアル骨格を構築するか」、現在でも有機合成化学における最重要課題の一つとなっている。ピアリアル骨格を構築する最も理想的な方法の一つとして近年では、ユビキタスな炭素-水素結合の直接化学変換が大きな注目を集めている[1]。我々は、独自の戦略に基づいた新反応・新触媒を開発し、この分野の進展に寄与してきた。例えば、芳香族化合物とハロゲン化アリールとのカップリング反応(C-H/C-X カップリング)によりピアリアル骨格を直接構築する Rh、Pd、Ir 触媒の

開発に成功している[2]。また本研究代表者は安価な Ni 触媒を用いたヘテロ芳香族化合物とハロゲン化アリールとの C-H/C-X カップリング反応を開発した。その結果、40 年ぶりの痛風治療薬として国内承認が待ち望まれている(ヨーロッパ、アメリカでは承認済)febuxostat の短工程合成に成功した。さらにヘテロ芳香族化合物とメチルアミン類の Fe 触媒 C-H/C-H カップリング反応を開発し、 $\sigma_1$  受容体の新規リガンドを創製することができた [3]。しかしながら、分野全体の技術水準は未だ発展途上であり、高い一般性と効率性を発揮する反応は依然として限られている。例えば、ハロゲン化アリールと電子豊富な芳香族化合物とのカップリング反応は

多くの研究者が成功していたが、ピリジンやピラジン等（アジン類）の電子不足ヘテロ芳香族化合物とのカップリングは未だ困難であった。最近 Fagnou（オタワ大）、Chang (KAIST)、Ellman (UC バークレー)、茶谷（阪大）らがアジン類を *N*-オキシドとする、アリール化剤に有機金属試薬を用いる等工夫して、アジン類の C-H 結合アリール化を報告しているが[4]、ハロゲン化アリールや有機金属試薬を用いなければならない（C-H/C-X or C-H/C-M カップリング）、溶媒量の芳香族化合物が必須であった（C-H/C-H カップリング）など、改善すべき点も依然としてあった。



一方で本研究代表者はこれまで、生物学的に興味深い天然から大量に得ることが困難な複雑生物活性天然物の合成研究にも従事してきた。現在までに、数種類の全合成を達成し、生物学的研究へのアプローチを行ってきた。複雑な有用化合物群を合成する為には「いかに素直に、短段階で効率的に合成するか」、すなわち直接性とステップエコノミーがキーワードとなる。その観点から、生物活性分子群の骨格構築に有効な新方法論の開発が必須であることを強く認識していた。そこで、非常に挑戦的ではあるが、C-H 結合のみを利用した直接的なヘテロ芳香環連結反応（C-H/C-H カップリング）を開発するという本着想に至った。

[1] (a) J. A. Labinger, J. E. Bercaw, *Nature* **2002**, 417, 507; (b) F. Kakiuchi, N. Chatani, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 10771; (c) K. Godula, D. Sames, *Science* **2006**, 312, 67. [2] (a) K. Itami *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 11748; (b) K. Itami *et al.*, *Tetrahedron* **2008**, 64, 6073; (c) K. Itami *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 3644; (d) K. Itami *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 14622. [3] (a) M. Ohta, M. P. Quick, J. Yamaguchi, B. Wunsch, K. Itami, *Chem. Asian J.* **2009**, 4, 1416. (b) J. Canivet, J. Yamaguchi, I. Ban, K. Itami, *Org. Lett.*, **2009**, 11, 1733-1. [4] (a) L.-C. Campeau, S. Rousseaux, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18020; (b) S. H. Cho,

S. J. Hwang, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 9254; (c) A. M. Berman, J. C. Lewis, R. G. Bergman, J. A. Ellman *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14926; (d) M. Tobisu, I. Hyodo, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 12070; (e) アルキンをを用いたピリジンの直接的なアルケニル化を達成した: Y. Nakao, S. K. Kanyiva, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2448.

## 2. 研究の目的

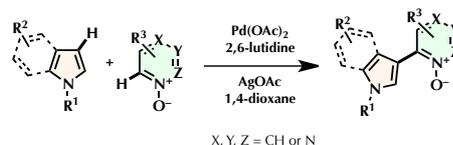
本研究は、生物活性天然物や医薬化合物に頻繁に見られるインドール-アジン骨格を最も理想的かつ直接的に構築する基本的方法論を開発するとともに、開発した反応を駆使して天然物有機化合物群の合成へと応用展開するものである。具体的には、インドール環とアジン環の理想的連結法として、互いのC-H 結合での酸化的クロスカップリング（芳香環連結）反応を取り上げ、この新反応を実現する遷移金属触媒の開発を行う。インドール-アジン結合を有する生理活性分子群は枚挙に暇がないが、本研究では eudistomin U および dragmacidin D の合成研究を行った。

## 3. 研究の方法

(1) C-H 結合のみを利用した位置選択的な芳香環連結反応を開発するという念頭に置き、インドールとアジンとのC-H 結合直接連結反応の開発を行った。  
 (2) 反応の最適化、基質一般性の拡大、反応開発に重点に置いた課題を攻略した。また反応の応用展開として eudistomin U の簡便な合成を行った。  
 (3) 続いて、研究の非線形性の展開を目指し、生物活性分子群の合成に重点を置く課題に取り組んだ。具体的には無尽蔵にあるインドール系医薬品と生物活性天然物の合成へのアプローチへの第一歩として dragmacidin D の合成研究を行い、本反応の有用性の実証と将来的なインドール-ヘテロ芳香環化合物合成の標準ツール化を目指した。

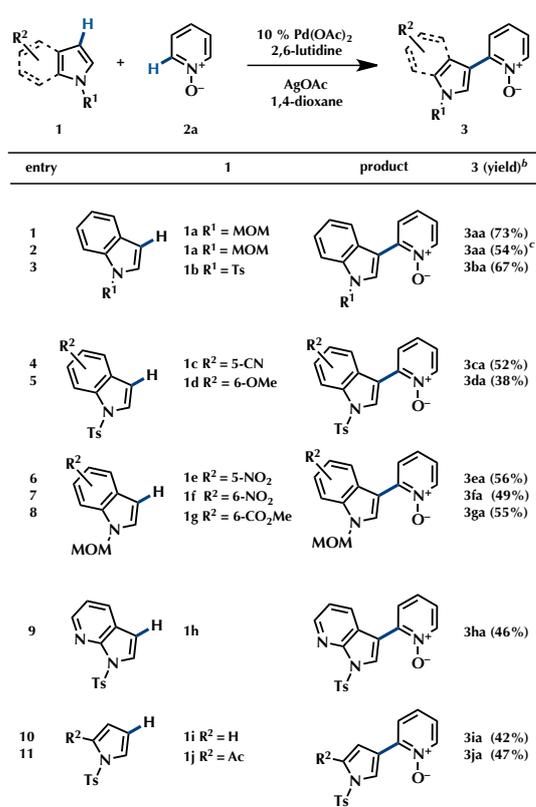
## 4. 研究成果

(1) インドール環とアジン環の理想的連結法として、互いのC-H 結合での酸化的クロスカップリング（芳香環連結）反応を取り上げ、この新反応を実現する遷移金属触媒の開発を行った。種々検討した結果、適切な Pd 触媒、酸化剤、添加物の存在下で、インドール誘導体とアジン *N*-オキシドのC-H/C-H 直接連結反応が進行することを見出した。

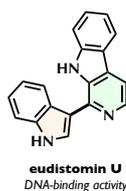


(2) 本反応はインドール環の 3 位とアジン *N*-

オキシドの2位で選択的に進行した。また本反応はピロール誘導体にも適用することが可能であり、反応はインドールの場合と同様ピロール環の3位で選択的に進行した。

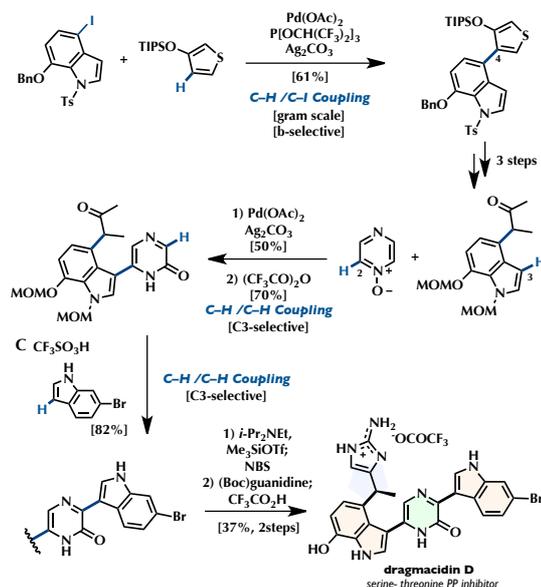


この反応の応用展開として、DNA 結合能を有する eudistomin U の簡便な合成にも成功した。



(3) 開発したインドール誘導体とアジン N-オキシドの C-H/C-H 直接連結反応および別途開発したチオフェン環とハロゲン化アリールとのβ位選択的な C-H アリール化反応を活用し、ビスインドールアルカロイド dragmacidin D の合成研究に着手した。チオフェン環と 4-ヨードインドールとのβ位選択的なカップリング反応の後、RaneyNi によりチオフェン環を4炭素ユニットへと容易に誘導することができた。保護基の変更の後、得られたインドール誘導体と市販品であるピラジン N-オキシドとの位置選択的な C-H/C-H カップリングの後、無水酢酸を作用させる事で、カップリング体を得た。続いて、カップリング体とインドール誘導体との C-H/C-H カップリング反応により、母骨格とな

る化合物を合成した。グアニジノ基の導入によるアミノイミダゾール部位の形成、保護基の除去により dragmacidin D の効率的全合成を達成した。



本合成法は既存の手法よりも 10 工程以上も工程数を短縮することができ、本研究を通じて新規直接的カップリング反応を駆使したインドール系医薬品の迅速合成と天然有機化合物の全合成への応用が可能となった。

本研究成果は、直接的に構築することが困難であり多段階を要していた重要な炭素-炭素結合の形成に一石を投じるものである。今後、広範な天然物や医薬品候補化合物群の迅速合成やそれらを用いたケミカルバイオロジー研究を加速する基盤的技術となる可能性を秘めている。

## 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 5 件、査読有)

① “Synthesis of Dragmacidin D via Direct C-H Couplings” Mandal, D.; Yamaguchi, A. D.; Yamaguchi, J.; Itami, K. **2011**, *133*, 19660.

DOI:10.1021/ja209945x

② “Synthesis of Bioactive Compounds through C-H Bond Functionalization” Yamaguchi, J.; Itami, K. *Catalysts and Catalysis*, **2011**, *53*, 293 (Review).

<http://www.shokubai.org/jnl/cgi-bin/ccotw.cgi/5305029300h>

③ “Oxidative C-H/C-H Coupling of Azine and Indole/Pyrrole Nuclei: Palladium Catalysis and Synthesis of Eudistomin U” Yamaguchi, A. D.; Mandal, D.; Yamaguchi,

J.; Itami, K. *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 555.  
DOI:10.1246/cl.2011.555

④ “Oxidative Biaryl Coupling of Thiophenes and Thiazoles with Arylboronic Acids through Palladium Catalysis: Otherwise-Difficult C4-Selective C-H Arylation Enabled by Boronic Acids” Kirchberg, S.; Tani, S.; Ueda, K.; Yamaguchi, J.; Studer, A.; Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2387.

DOI:10.1002/anie.201007232

⑤ “A General Catalyst for the  $\beta$ -Selective C-H Bond Arylation of Thiophenes with Iodoarenes” Ueda, K.; Yanagisawa, S.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8946.

DOI:10.1002/anie.201005082

[学会発表] (計 12 件)

① 山口潤一郎, 「芳香環連結反応を鍵とした生物活性化合物の迅速合成」, 第 26 回若い世代の特別講演会 (招待講演), 2012 年 3 月 27 日, 慶応大学 (横浜)

② 山口潤一郎, 「Synthesis of Biologically Active Compounds via Direct Arene-Assembling Reaction」(国内、招待講演) 2012 年 3 月 21 日、東京

③ Junichiro Yamaguchi 「Synthesis of Biologically Active Compounds via Direct Arene-Assembling Reaction」, Nagoya Symposium of Green Synthesis & Catalysis, 2011 年 3 月 13 日, 名古屋大学 (愛知)

④ 山口潤一郎「自在芳香環直接連結反応が拓く合成戦略」有機合成総合講演会 (招待講演), 2011 年 12 月 17 日, 静岡県立大学 (静岡)

⑤ Junichiro Yamaguchi 「Synthesis of Dragmacidin D via Direct C-H Couplings」The 12th IRTG JOINT SYMPOSIUM, (国際、依頼講演) 2011 年 10 月 3 日

⑥ 山口潤一郎「芳香環直接連結反応を駆使した生物活性物質の合成研究」(国内、依頼講演) 第 46 回天然物化学談話会, 2011 年 7 月 8 日, 静岡

⑦ 山口潤一郎「自在芳香環直接連結反応が拓く合成戦略」(国内、招待講演) 名古屋市立大学薬学部第 117 回薬学談話会, 2010 年 11 月 17 日、愛知

⑧ 山口潤一郎「標的指向型芳香環直接連結反応の開発と展開」(国内、招待講演) 帝人ファーマ株式会社, 2010 年 6 月 23 日, 東京

⑨ 山口潤一郎・マンダラ デバシス・山口敦史・伊丹 健一郎「C-H アリール化反応を駆使した dragmacidin D の全合成」第 53 回天然有機化合物討論会 0-45、平成 23 年 9 月 27 日、大阪 (国内)

⑩ 山口潤一郎・マンダラ デバシス・山口

敦史・伊丹 健一郎「炭素-水素結合直接アリール化反応を鍵とする dragmacidin D の全合成」第 58 回有機金属化学討論会 02-14、平成 23 年 9 月 8 日、名古屋 (国内)

⑪ Debashis Mandal, Atsushi D. Yamaguchi, Junichiro Yamaguchi, and Kenichiro Itami “Indole-azine C-H/C-H coupling for natural product synthesis” The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2010), #2364, Honolulu, USA, December 20, 2010 (国際)

⑫ Yamaguchi, J.; Mandal D.; Yamaguchi, A. D.; Ueda, K.; Itami, K. “Synthesis of dragmacidin D via direct C-H bond arylation” The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2010), #1287, Honolulu, USA, December 18, 2010 (国際)

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: 含窒素複素環化合物及びその製造方法  
発明者: 伊丹健一郎、山口潤一郎、デバシスマンダラ、山口敦史

権利者: 同上

種類: 公開特許公報

番号: 特願 2010-046887

出願年月日: 平成 22 年 3 月 3 日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計 1 件)

名称: 含窒素複素環化合物及びその製造方法  
発明者: 伊丹健一郎、山口潤一郎、デバシスマンダラ、山口敦史

権利者: 同上

種類: 公開特許公報

番号: 特開 2011-178752

取得年月日: 平成 23 年 9 月 15 日

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山口潤一郎 (JUNICHIRO YAMAGUCHI)

研究者番号: 0052926