

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 9 月 29 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25860006

研究課題名(和文) 有機酸触媒によるイナミドを用いた効率的環化反応の開発

研究課題名(英文) Development of a Bronsted Acid-Promoted Ene-Ynamide Cyclization

## 研究代表者

山岡 庸介 (Yamaoka, Yousuke)

京都大学・薬学研究科(研究院)・助教

研究者番号：60624723

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：酸触媒を用いたアレーンイナミドの分子内環化反応により、三環性キノリンの効率的合成法を開発した。本手法を利用し、抗菌、抗マラリア活性を有するマリノキノリン類やアブリジオブサミンAの短段階合成に成功した。さらに、エンイナミドを用いた触媒的環化反応により、一般的には難しいとされる中員複素環合成の開発検討を行い、7,8員環の合成に成功している。今後さらなる検討を行い、医薬品合成への応用を検討している。

研究成果の概要(英文)：We developed a Bronsted acid-promoted arene-ynamide cyclization to construct the 3H-pyrrolo[2,3-c]quinolines. This methodology enabled facile access to marinoquinolines A and C and aplidiopsamine A. Furthermore, we now develop the efficient medium ring heterocycles with ynamides catalyzed by a Bronsted Acid. We investigate to apply this methodology to the total synthesis of complex molecules for a medicinal chemistry.

研究分野：有機化学

キーワード：複素環合成 天然物合成 イナミド 抗マラリア薬

### 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、電子吸引基により試薬自身の安定性が増すだけでなく、その置換基を配向基として用いたり、また不斉補助基としても用いることができることから、イナミドを用いた反応は有機合成において注目をうけている。特に遷移金属を用いた新しい反応開発やその応用は盛んにすすめられているものの、有機触媒を用いた反応の報告例はあまりなく、それらによる新しい知見、実践的応用が行えれば、学術的に興味深いと考えられる。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種となり容易に求核剤と反応する。本手法を用いて、当研究室では有機酸トリフリックイミド( $\text{Tf}_2\text{NH}$ )を用いたイナミドとアルジミンとの反応により多置換アミジンが得られることを報告している。今回我々は、イナミドの実践的手法として効率的環化反応の開発と、それを用いた生理活性物質合成を計画した。

### 2. 研究の目的

上記に示した有機酸触媒とイナミドを用いた反応例はあまり報告例がなく、本手法を用いた生理活性物質を合成することで、イナミドの有用性を検討することとした。はじめに、分子内にアリール基を有するイナミドを用いた分子内環化反応により、生理活性アルカロイドによくみられる多環性キノリンの骨格の効率的合成法の開発を行い、抗菌、抗マラリア活性を有する Marinoquinoline 類と

Aplidiopsamine A の全合成と誘導体合成をおこなえると期待した。さらに、イナミドを用いた含窒素複素中員環合成も検討することとした。含窒素複素中員環骨格は、天然物や生理活性物質によくみられる構造であり、これらの効率的合成法の開発は非常に望まれている。含窒素複素中員環化合物の合成法は非常に限られており、一般的には高価かつ希少な遷移金属を用いた例がほとんどである。さらに、中員環合成は、エントロピーならびにエンタルピーの観点から一般的に難しいことが知られており、有機触媒を用いてイナミドの分子内環化反応により含窒素複素環化合物を合成することができれば、学術的な観点や有用性の観点からも興味深く、含窒素複素環合成の検討をおこなうこととした。

### 3. 研究の方法

(1) Boc 基で保護した 2-bromoaniline に対し、求核部位である芳香環とアセチレンユニットをカップリング反応によりイナミドを合成する。得られたイナミドに対して種々の酸触媒や溶媒などの条件検討を行い、環化反応の最適化をおこなう。反応条件の最適化の後に、上記の天然物および誘導体合成をおこなう。

(2) 反応性の高いイナミドを求電子種として用いれば、環状ラクタムの合成が効率的に行えると考えた。例えば、2-Piperidone を出発原料とした鎖状エンイナミドに対して酸触媒による環化反応をおこなうことにより、複素中員環化合物が得られるのではないかと考えた。はじめにイナミドの保護基の検討ならびに、酸触媒の検討を行い、反応条件の最適化をおこなった後、基質の検討をおこなう予定である。

#### 4. 研究成果

(1) 適切な位置にピロリル基を有するイナミドを用いて当量のトリフリックイミドもしくはトリフリル酸を用いることで、すみやかに分子内環化反応が進行し、目的的多環性キノリンを良好な収率にて合成することができた。本手法は官能基許容性も高く、芳香族置換基として、ピロリル基以外にも、フラニル基、チエニル基ならびにシンプルな芳香環も適用可能であった。イナミド末端部位も様々な置換基(アルキル基、アリール基、エステル基)を有していても反応は問題なく進行することがわかった。強酸を用いる条件であっても、基質の官能基許容性は非常に高いものであった。さらに本反応を鍵反応とし、Marinoquinoline A と C、さらには Aplidiopsamine A を短工程にて合成することができた。これらの天然物合成においては、現在のところ、最も短工程かつ最高収率での合成である。本合成法は非常に3つのフラグメントによるダイバージェントな合成が可能であり、本来の天然物のみならず、種々の誘導体合成をおこなうことにも成功した。今後は合成した誘導体のアッセイをおこなっていきくとともに、構造活性相関を検討し、最適な誘導体合成をおこなう予定である。

(2) 適切な位置に二重結合を有するエンイナミド合成し、中員環合成を試みた。窒素の保護基としてトシル基を有するイナミドを用い、酸触媒として10mol%のトリフリル酸を作用させると目的の環化反応は進行し、7,8員環複素中員環を良好な収率で合成できた。依然として、初期的な知見が得られたのみであるが、今後さらなる発展が見込める結果が得られたと考えている。現在基質適用範囲の検討をおこなっていき、天然物などの有用化合物の合成へとおうようしていきたくかんがえている。

以上のように目的のイナミドを用いた短工程での生理活性物質の合成を良好に遂行することができた。本反応は基質適用範囲も広く、天然物のみならず、その誘導体合成にも成功した。このように目的としていたイナミドの実践的手法として効率的環化反応の開発と、それを用いた生理活性物質合成という計画が達成された。さらに初期的知見であるが、エンイナミドを用いた含窒素複素中員環合成も良好に進行することを見出した。今後得られた知見をもとに本研究を遂行していく予定である。

#### 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3件)

Yousuke Yamaoka, T. Yoshida, M. Shinozaki, K. Yamada, K. Takasu, Development of a Brønsted Acid-Promoted Arene-Ynamide Cyclization toward the Total Syntheses of Marinoquinolines A and C and Aplidiopsamine A, *J. Org. Chem.*, vol80, 2015, pp.957-964, DOI: 10.1021/jo502467m

Yousuke Yamaoka, M. Taniguchi, K. Yamada, K. Takasu, Asymmetric Total Synthesis of Tylophorine via a Formal [2+2] Cycloaddition Followed by Migrative Ring Opening of a Cyclobutane, *Synthesis*, in press

Y. Nagamoto, Yousuke Yamaoka, S. Fujimura, Y. Takemoto, K. Takasu, Synthesis of Functionalized Polycyclic Aromatic Compounds via a Formal [2+2]-Cycloaddition, *Org. Lett.*, vol16, 2014, pp.1008-1011, DOI: 10.1021/ol403757e

[学会発表](計5件)

山岡庸介、Marinoquinoline 類および Aplidiopsamine A の全合成、第 63 回日本薬学会近畿支部総会、2013.10.12、同志社女子大学（京都）

山岡庸介、イナミドを用いたキノリン骨格の効率的合成法の開発と天然物合成への応用、第 133 回日本薬学会年会、2013.3.27-30、パシフィコ横浜（神奈川）

山岡庸介、イナミドを用いた効率的な中員環合成法の開発、第 134 回日本薬学会年会、2014.3.27-30、熊本大学（熊本）

山岡庸介、イナミドを用いた中員環の効率的合成法の開発、第 64 回日本薬学会近畿支部総会、2014.10.11、京都薬科大学（京都）

山岡庸介、イナミドを用いたキノリン骨格の効率的合成法の開発と Aplidiopsamine A の全合成、第 135 回日本薬学会年会、2015.3.25-28、神戸学院大学（兵庫）

〔図書〕（計 3 件）

Nagatoshi, Nishikawa、Methods and Applications of Cycloaddition Reactions in Organic Syntheses、Wiley-VCH、2014、115-134

ファルマシア、vol49、2013、pp64 トピックス、「芳香族カルボン酸の脱炭酸を伴うエーテル化、山岡庸介

有機合成化学協会誌、Vol73、2015、pp181-182、可視光不斉分子間[2+2]環化反応  
山岡庸介

〔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