

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3月31日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21750049

研究課題名（和文） アルコキシアミド法を用いた実用的アルカロイド合成戦略の開発と天然物全合成への展開

研究課題名（英文） Development and Application of Practical Methodology to Access Biologically Active Alkaloids Using Alkoxyamide

研究代表者

佐藤 隆章（SATO TAKAAKI）

慶應義塾大学・理工学部・助教

研究者番号：70509926

研究成果の概要（和文）：アミド基は、医薬品や化学繊維など様々な分野で重要な役割を果たしている。そのため、有用なアミド基を作る方法が数多く開発されてきた。しかし、アミド基を作るのは簡単だが、非常に安定なため他の物質への変換が難しい。本研究では、簡単に作ることができるアミド基を他の有用な物質へ変換するアルコキシアミド法を新たに開発した。これにより、アミド基に2つの試薬を一挙に付加できるようになり、抗ガン作用など重要な生理活性を有する物質の構築が可能となった。

研究成果の概要（英文）：Amide functional groups play a significant role in a variety of areas such as medicinal drugs and chemical fibers. Therefore, organic chemists have developed the efficient synthesis of amide bonds. On the other hand, functionalization of the generated amide carbonyl groups is less explored than their construction due to the high stability of the amide. In this study, we succeeded to functionalize the amide group using the unique properties of alkoxyamides.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎科学・有機化学

キーワード：アミド、アルコキシアミド、求核付加反応、タンデム反応、ゲフィロトキシン

1. 研究開始当初の背景

アミド基は、我々の日常生活に不可欠である医薬品・化学繊維など様々な分野において、重要な役割を果たす官能基の1つである。このため、効率的なアミド化反応の開発は精力的に研究され、アミド化反応は現在最も信頼できる反応の1つとして確立されている。一方、生成したアミド基は、ケトンやエステルなどの官能基に比べ、非常に高い安定性を有

するため、他の官能基への変換が困難である。変換反応の種類は限られ、その反応条件も過激である。容易に合成できるアミド基を、自由自在に望みの官能基へと変換できるようになれば、重要な生理活性を有するアルカロイドの合成において、これまでにない実用的な新規合成法が確立できると考えた。

2. 研究の目的

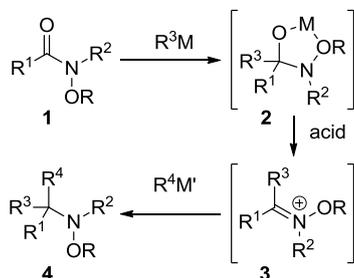
アルコキシアミド基の特徴を利用して、アミド基に対し、2つの異なる求核剤を付加するアルコキシアミド法を開発する。また、開発した方法論を用いて生物活性アルカロイドを実際に合成し、その有用性を示す。

3. 研究の方法

本研究で開発した *N*-アルコキシアミド法の概略を以下に示した (スキーム 1)。カルボン酸とアミンの縮合反応により容易に構築できる *N*-アルコキシアミド **1** に対し、有機金属試薬 (R^3M) を作用させると、5員環キレート中間体 **2** が生じる。この際、酸を加えれば、オキシイミニウムイオン **3** を経由し、2つ目の有機金属試薬 (R^4M') を一挙に付加でき、多置換 *N*-アルコキシアミン **4** が得られる。以上のように、*N*-アルコキシアミド **1** を鍵中間体とし、多様な構造を有する含窒素化合物の合成に対し実用的な *N*-アルコキシアミド法を開発する。

本方法論を、より高収率・高立体選択性・基質一般性の高い方法論とするため、まず始めに、反応条件を最適化した。特に、1) *N*-アルコキシ基 (RO)、2) 有機金属試薬 (R^3M 、 R^4M')、3) キレート中間体 **2** の捕捉に用いる酸の種類について注意して反応条件を確立した。

開発した方法を用いて、生理活性アルカロイドを全合成し、本反応の有用性を示す。

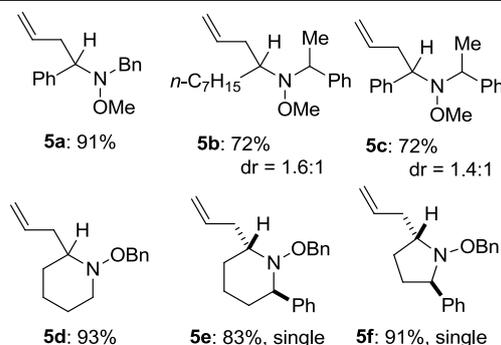
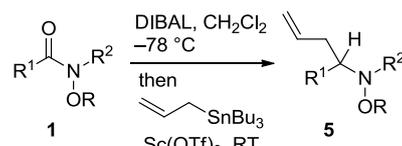


Scheme 1. *N*-アルコキシアミド法

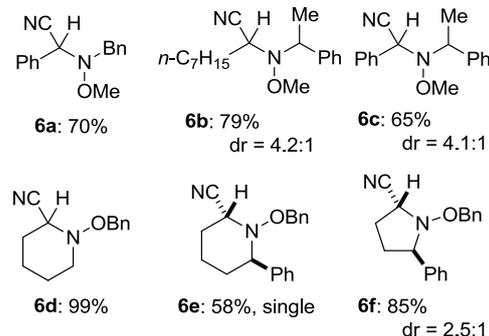
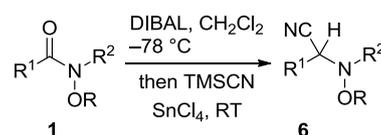
4. 研究成果

N-メトキシアミド **1** に対し、1つ目の求核剤を DIBAL とし、2つ目の求核剤としてアリルトリブチルスズを用いて還元的アリル化を検討した (スキーム 2)。 *N*-アルコキシ基としては、メトキシ基が最も良い結果を与え、ルイス酸は $Sc(OTf)_3$ が最適であった。最適化条件を用いると、**1a** は収率 91% でアリル化体 **5a** を与えた。本反応は、高い基質一般性を示し、直鎖状アミド **1a** や枝分かれした **1b**、**1c**、さらに環状構造を有するラクタムでもアリル化が収率良く進行した。特に、Ph 基を有するラクタム **5e**、**5f** は、完全な立体選択性で望む生成物を与えた。本反応は、アリル化

だけでなくシアノ化にも適用可能であり、収率良く望むシアノ化体を与えた (スキーム 3)。

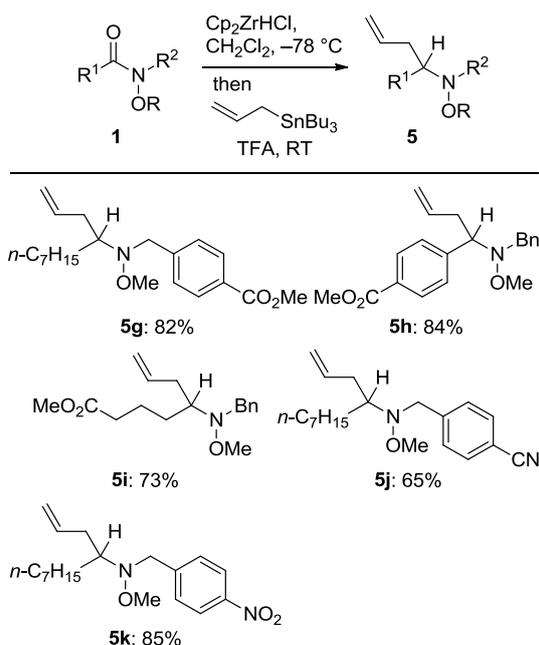


Scheme 2. 還元的アリル化



Scheme 3. 還元的シアノ化

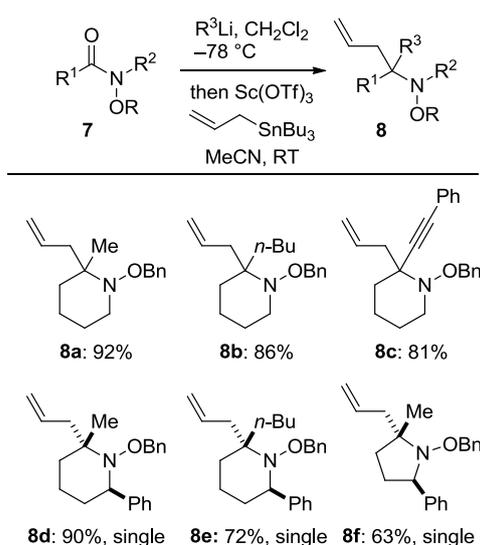
1つ目の還元剤として、DIBAL に代わりシュワルツ試薬 (Cp_2ZrHCl) を用いると、高い官能基選択性を示すことがわかった (スキーム 4)。分子内に、アミド基よりも求電子性の高いメチルエステルが存在する基質 **1g** を、シュワルツ試薬で処理した後、アリル化を試みた。すると、メチルエステルを全く損なうことなく、アミド基のみを官能基選択的にアリル化できた。アミドのカルボン酸側にメチルエステルを有する基質 **1h** や、脂肪族エステル **1i** においても、官能基選択的にアリル化が進行した。また、ニトリルやニトロ基が共存する基質でもアリル化できた (**1j**、**1k**)。



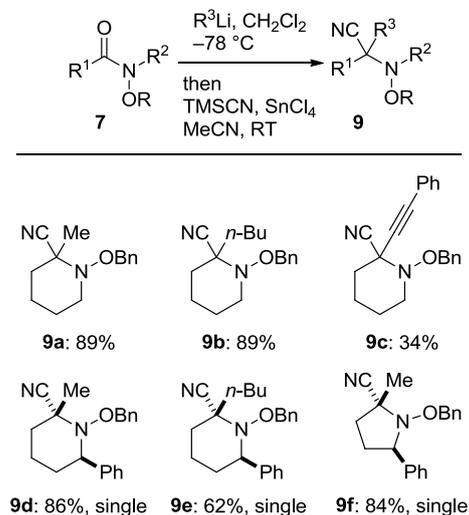
Scheme 4. 官能基選択的な還元的アリル化

含窒素四置換炭素は、様々な生理活性アルカロイドに見られる重要な構造モチーフにも関わらず、その大きな立体障害から構築が難しい事が知られている。我々が開発した *N*-アルコキシアミド基への連続的な求核付加反応において、1段階目に導入する求核剤を DIBAL から炭素求核剤へと展開可能になれば、含窒素四置換炭素をアミド基から、わずか1工程で合成できると考えた。6員環 *N*-ベンジロキシラクタム **7a** に対し、有機金属試薬を加えた後、Sc(OTf)₃ 存在下アリルトリブチルスズを添加した (スキーム 5)。用いる1つ目の炭素求核剤を種々検討した所、有機リチウム試薬が最も良い結果を与えた。メチルリチウム・ブチルリチウム・リチウムアセチドが利用可能であり、高収率で反応が進行した (**8a-c**)。アミド窒素のα位に Ph 基を有する基質の反応は、収率良く進行し、生成物が単一異性体として得られた (**8d-f**)。2段階目の求核付加では、アリル基の他にシアノ基を導入できた (スキーム 6)。シアノ化の場合も、アリル化と同様にメチルリチウム・ブチルリチウム・リチウムアセチドが利用可能であった (**9a-c**)。Ph 基を有する基質でも収率良く反応が進行した (**9d-f**)。

開発した手法を用いてデカヒドロイソキノリン構造を基本骨格として有するゲフィロトキシンの全合成に取り組んだ。本手法により、効率的に基本骨格を合成できた。



Scheme 5. 含窒素四置換炭素の合成 1



Scheme 6. 含窒素四置換炭素の合成 2

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7件)

- Oda, Y.; Sato, T.; Chida, N. "Direct Chemoselective Allylation of Inert Amide Carbonyls", *Org. Lett.* **2012**, *14*, 950-953. (査読有)
- Hama, N.; Aoki, T.; Miwa, S.; Yamazaki, M.; Sato, T.; Chida, N.* "Total Synthesis of Broussonetine F: The Orthoamide Overman Rearrangement of an Allylic Diol", *Org. Lett.* **2011**, *13*, 616-619. (査読有)

3. Kaiya, Y.; Hasegawa, J.; Momose, T.; Sato, T.; Chida, N.* "Total Synthesis of (-)-Salinosporamide A", *Chem.-Asian J.* **2011**, *5*, 209-219. (査読有)
 4. Kitamoto, K.; Sampei, M.; Nakayama, Y.; Sato, T.; Chida, N. "Novel Sequential Sigmatropic Rearrangements of Allylic Diols: Application to the Total Synthesis of (-)-Kainic Acid", *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5756-5759. (査読有)
 5. Shirokane, K.; Kurosaki, Y.; Sato, T.; Chida, N. "A Direct Entry to Substituted *N*-Methoxyamines from *N*-Methoxyamides via *N*-Oxyiminium Ions", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6369-6372. (査読有)
 6. Momose, T.; Kaiya, Y.; Hasegawa, J.; Sato, T.; Chida, N. "Formal Synthesis of Salinosporamide A Starting from D-Glucose", *Synthesis*, **2009**, 2983-2991. (査読有)
 7. Hama, N.; Matsuda, T.; Sato, T.; Chida, N. "Total Synthesis of (-)-Agelastatin A: The Application of a Sequential Sigmatropic Rearrangement", *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2687-2690. (査読有)
- [学会発表] (計 13 件)
1. 佐藤隆章、「天然物の全合成研究における Reaxys 活用法」、日本化学会第 92 春季年会、2012 年 3 月 25 日、慶應義塾大学 (横浜)
 2. 白兼研史「*N*-メトキシアミド基を用いた Gephyrotoxin の合成研究」、日本化学会第 92 春季年会、2012 年 3 月 27 日、慶應義塾大学 (横浜)
 3. 柳田悠太「*N*-アルコキシアミド基に対する連続的求核付加反応の開発」、日本化学会第 92 春季年会、2012 年 3 月 27 日、慶應義塾大学 (横浜)
 4. 小田友紀子「不活性アミド基に対する官能基選択的な直接的アリル化反応」、日本化学会第 92 春季年会、2012 年 3 月 27 日、慶應義塾大学 (横浜)
 5. 黒崎友介「*N*-メトキシアミンを用いた多成分反応による α -三置換アミンの合成法の開発」、日本化学会 92 春季年会、2012 年 3 月 27 日、慶應義塾大学 (横浜)
 6. 白兼研史「*N*-メトキシアミド基を利用した連続的求核付加反応」、第 55 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、2011 年 11 月 19 日、筑波大学 (つくば)
 7. Takaaki Sato, "Direct Functionalization of Inert Amide Carbonyls", 14th Asian Chemical Congress, Sep. 7th 2011, Thailand (Bangkok).
 8. 白兼研史「*N*-アルコキシアミドを用いた Gephyrotoxin の合成研究」、日本化学会第 91 春季年会、2011 年 3 月 29 日、神奈川大学 (横浜)
 9. 黒崎友介「*N*-オキシイミニウムイオンを中間体とした含窒素四置換炭素構築法の開発」、日本化学会第 91 春季年会、2011 年 3 月 29 日、神奈川大学 (横浜)
 10. 白兼研史「*N*-アルコキシアミド基に対する連続的求核付加反応の開発」、第 97 回有機合成シンポジウム、2010 年 6 月 18 日、慶應義塾大学 (東京都港区)
 11. 白兼研史「*N*-アルコキシアミド法を用いた実用的アルカロイド合成戦略の開発」、日本化学会第 91 春季年会、2010 年 3 月 29 日、近畿大学 (東大阪)
 12. 佐藤隆章、「生物活性アルカロイドの全合成を指向した新規方法論の開発」、2009 年度若手研究者のためのセミナー、2009 年 12 月 12 日、東京大学 (東京都文京区)
 13. 佐藤隆章、「*N*-アルコキシアミド法を用いた実用的アルカロイド合成戦略の開発」、第 26 回有機合成化学セミナー、2009 年 9 月 16 日、群馬県前橋市
- [図書] (計 2 件)
1. 井上将行、佐藤隆章、化学同人、「天然物合成で活躍した反応 実践のコツとポイント」、2011、pp. 62-63.
 2. 井上将行、佐藤隆章、平間正博、シーエムシー出版、「天然物全合成の最新動向」、2010、pp. 3-17.
- [その他]
ホームページ等
<http://www.applc.keio.ac.jp/~chida/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐藤 隆章 (SATO TAKAAKI)

慶應義塾大学・理工学部・助教

研究者番号：70509926

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし