

機関番号：11301

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21790004

研究課題名 (和文) 金触媒による連続環化反応の開発および生理活性アルカロイド合成への展開

研究課題名 (英文) Development of Au-catalyzed tandem cyclization reaction and its application to syntheses of biologically active alkaloids.

研究代表者

杉本 健士 (SUGIMOTO KENJI)

東北大学・大学院薬学研究科・助教

研究者番号：60400264

研究成果の概要 (和文)：分子内にアセタール部を有するインアミドを基質とし、金触媒を用いた分子内連続環化反応によるインドリジジンおよびキノリジジン骨格の構築法を確立した。また、本反応を用いて抗がん活性アルカロイド・(-)-Rhazinilam の全合成を達成した。さらに分子間連続反応へと展開し、本法をアセタール部を有するアミドとアセチレン化合物との反応に適用すると、ピロール骨格の構築が可能であることを見いだした。

研究成果の概要 (英文)：Au-catalyzed tandem cyclizations of ynamide having acetal moiety were established to afford indolizidine and quinolizidine skeletons in one-pot. This strategy was applied to a short and efficient synthesis of anti-tumor alkaloid (-)-rhazinilam. Furthermore, intermolecular version of this reaction was proved to be a convenient method to construct substituted pyrroles.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2010 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：金触媒、連続環化反応、アルカロイド合成、インドリジジン、キノリジジン、ラジニラム、多置換ピロール

## 1. 研究開始当初の背景

インドリジジンは単純な骨格でありながら、生理活性アルカロイドや医薬品等我々の生活の質を向上させるのに重要な役割を果たす機能性分子中に多く見られる構造単位である。例えば、微小管形成を阻害して抗がん活性を示すラジニラム類や、nM レベルでトポイソメラーゼを阻害して強力な抗がん活性を示すラメラリン類の中心骨格として観察される。また、マンノシデース阻害による抗がん作用をもつスワインソニンや

カルシウム拮抗剤である SR33557 などの医薬品の構造中にも含まれることから、インドリジジンは医薬品開発に必要な基本骨格であると位置づけられている。したがって、もし多置換インドリジジンを簡便かつ効率的に構築する方法を確立できれば、医薬品等の高機能性分子の開発における強力な技術基盤となることが予想された。

なかでもテトラヒドロインドリジジンはラジニラム等の興味深い生理活性を示すアルカロイドに含まれ、これまでにその合成

例がいくつか報告されている。

テトラヒドロインドリジジンは縮環型のピロールともとらえることができるため、ピロールを足がかりとした報告例が多い。しかしその電子的・立体的制約により、単純な求電子剤との反応ではピロール環上の1, 2, 3 位に連続して置換基の導入を行なうことは難しく、このようなテトラヒドロインドリジジンの合成には3位よりも反応性に富む5位の保護を含む段階的な導入が一般的であった。

またアゾメチンイリドとアセチレン誘導体の1, 3-双極子環化付加反応は、一度に複数の結合を生成できる点で有効であることが知られており、テトラヒドロインドリジジンの合成に用いられる手段の一つである。しかしながら、求双極子剤であるアセチレンが電子求引性基で活性化されている必要があるため、ピロール上に導入できる置換基は限られていた。さらに非対称なアセチレンを用いる際にはその位置選択性が問題となっていた。

そして、いずれの方法においても、他の置換基による電子的な不活性化と立体障害のため、一度生成したピロール環上に更なる置換基の導入は困難であり、多置換インドリジジンの合成には一段階で所望の置換基を導入することが理想的であると考えられた。

研究開始当時、金触媒はその反応性に注目が集まっており、国外では Toste ら (*J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11260.) や Gagosz ら (*Org. Lett.* **2007**, *9*, 3181.) 等により、また日本国内においても竹本ら (*Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3822.)、中村ら (*Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4473.)、田中ら (*Org. Lett.* **2008**, *10*, 3563.) 等により様々な複素環合成への適用例が報告されていた。しかし連続環化によるインドリジジンの合成は研究開始当時まで報告されておらず、新たな反応形式として新規性、独自性が高いと考え、研究に着手した。

## 2. 研究の目的

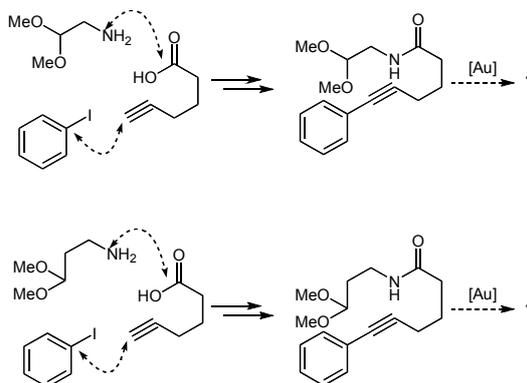
生理活性アルカロイドの母骨格として多く見られるインドリジジンの簡便合成を目指して、金触媒を用いた連続反応の開発を行なうこととした。さらにその有用性を実証するために重要な活性を示すアルカロイドの全合成に適用し、これまでの方法論を凌駕する合成法の確立を行なうこととした。

金触媒のもつ優れた三重結合選択的な活性化能 (Toste, F. D. *et al. Nature* **2007**, *446*, 395.) に着目し、簡便に調製可能な基質を用いた官能基共存性の高い連続環化反応を考案し、ワンポットでのインドリジジン合成

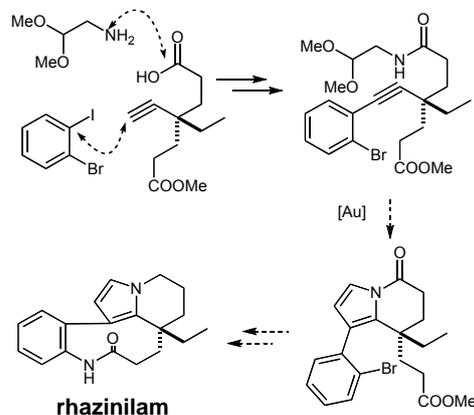
法を開拓する。即ち、金触媒により活性化を受けた三重結合への分子内窒素原子の攻撃で生じるエナミンに対し、適当な酸を加えることで、アセタール部位の分解と環化、芳香族化までが一挙に進行させる。本法によれば基質の立体的特性により、ピロール5位の保護・脱保護を経ずとも所望の位置に置換基が導入された多置換インドリジジンを構築可能であると予想され、これを実証する。

## 3. 研究の方法

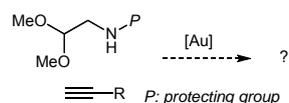
市販の原料より容易に調製できる以下のインアミドを合成し、様々な金触媒存在下、目的の環化反応によりインドリジジン、キノリジジンが得られるか、検討を行った。



インドリジジン合成の応用に関しては、既存の方法を応用して環化前駆体へと変換し、様々な条件下、インドリジジンへの効率的な変換を可能とする条件を探索した。

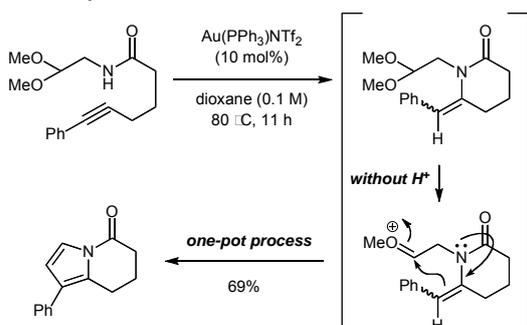


ピロール合成に関しては、市販のアミンに対し様々な窒素保護基を導入した基質に対し金触媒存在下、アセチレン化合物を作用させて検討を行った。

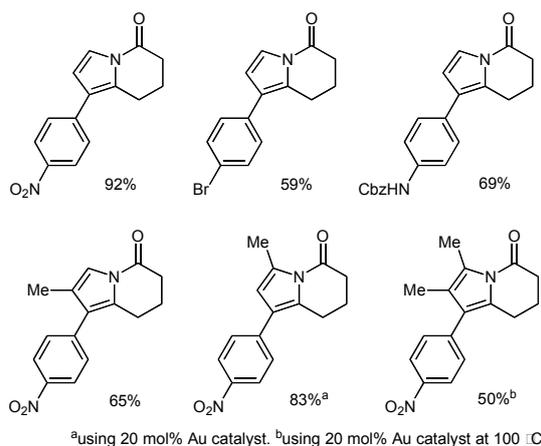


#### 4. 研究成果

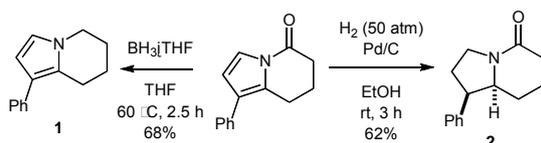
種々の  $\alpha$ -ルイス酸を用いて、インアミドの環化反応を試みた結果、金触媒により目的の環化反応が進行し、インドリジノンが得られることを見いだした。また、ピロール形成の際に Brønsted 酸の添加は必須ではなく、鎖状基質からワンポットで二段階の環化が進行することが明らかとなった。最適化の結果、ジオキサン溶媒(0.1 M)中、80°Cにて加熱すると、良好な収率でピロールを与えることが分かった。



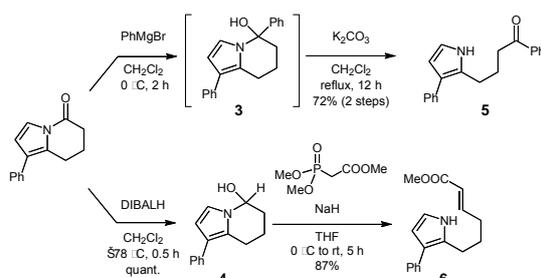
本反応の一般性は高く、様々な置換フェニルアセチレン誘導体に適用可能であり、さらには完全置換ピロールを含む様々な置換様式のピロールが合成可能であることを明らかにした。



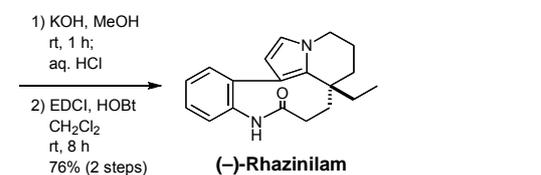
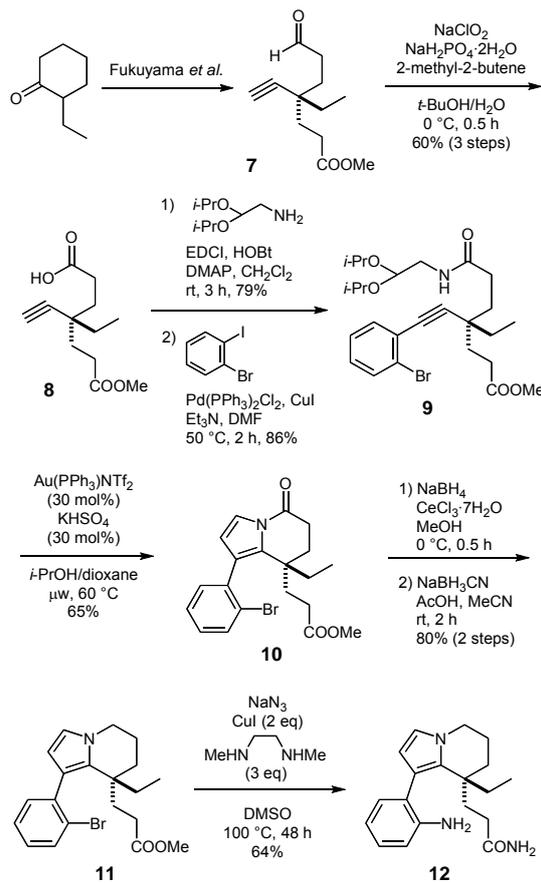
本反応により得られた成績体の更なる変換を行った。その結果、アシル基の除去により **1** が得られ、ピロール部の接触還元により **2** を与えることが分かった。



さらに、求核剤との反応により得られるヘミアミナル **3**、**4** を経て、高度に官能基化されたピロール **5**、**6** を得ることに成功した。



本連続反応により得られる 3-アリアルピロール構造に着目し、以下のように抗がん活性アルカロイド(-)-rhazinilamの効率的合成法の開拓を行った。

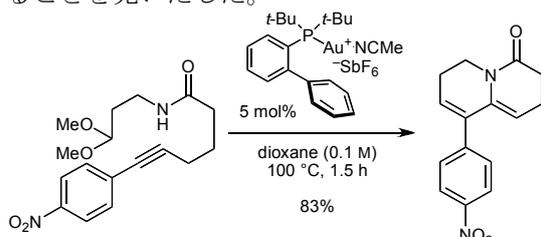


福山らの方法を改良し、光学活性なインアルデヒド **7** を得た後、Pinnick 酸化を行ない、第四級不斉中心を有するヘキシノール **8** を得た。アミノアセトアルデヒドジメチルアセタールとの縮合と、菌頭カップリングによって連続反応の前駆体となるインアミドを合成したが、アセチレンに隣接する第四級炭素のかさ高さのためか、低収率で **10** を得るに留まった。種々の検討の結果、ジイソプロピルアセタールを有するインアミド **9** に対し、

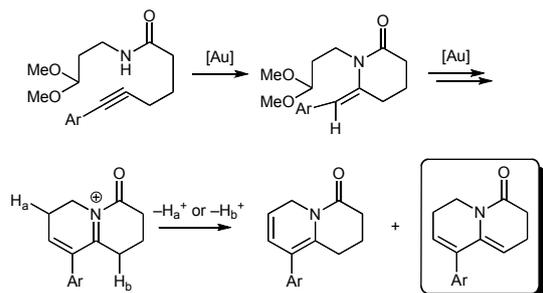
Brønsted 酸触媒とイソプロパノール共存下、マイクロ波照射下で本連続反応を適用することで、良好な収率で環化体 **10** を得ることに成功した。続いて、Luche 条件にて一度ヘミアミナルへと導いた後、さらに酸性条件下シアノ水素化ホウ素ナトリウムで還元することで、高収率かつ再現性良くインドリジン **11** へと変換した。得られたアリールプロミドに対しヨウ化銅存在下アジド化を行うと、さらにアジドの還元が進行してアニリン **12** が得られることを見いだした。最後にエステルの加水分解と、分子内縮合を行ない、既知化合物からわずか9工程での(-)-rhazinilamの合成を達成した。

これらの成果は第 36 回反応と合成のシンポジウム等で発表済みであり、現在投稿準備中である。

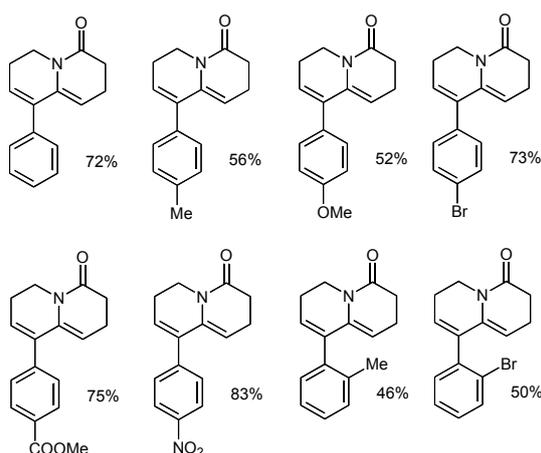
さらに、キノリジジンの合成においても種々の  $\pi$ -Lewis 酸触媒についてスクリーニングを行ったところ、金触媒において所望の連続環化反応が進行することを見だし、5 mol% の [tBu<sub>2</sub>(*o*-biphenyl)]PAuMeCNSbF<sub>6</sub> を触媒存在下、最大 83% の収率で成績体が見いだされた。



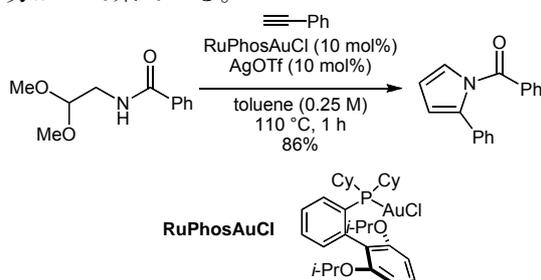
この際、最後の脱プロトンには二通り考えられるが、SPALTAN '04 for Macintosh [RHF/6-31G(D)]を用いた計算から、より熱力学的に安定な(9.9 kJ/mol)成績体を与えたものと推測している。



本反応は様々な基質に対して適用可能であり、鎖状基質から以下に示す多様なキノリジジンをワンポットで与えることを見いだした。



また、分子間連続反応によるピロール構築に関しては、RuPhosAuCl と AgOTf を共存させる触媒系で最も良い結果を与えることが分かって来ている。



基質適用範囲について、現在検討中である。キノリジジン合成、分子間反応によるピロール合成に関しては、現在、その応用も含めて検討中である。

## 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)

[学会発表] (計 6 件)

1. 豊島和貴、杉本健士、徳山英利、日本薬学会第 131 年会、2011 年 3 月 30 日、静岡県静岡市
2. 豊島和貴、杉本健士、徳山英利、創薬懇話会 2010 in 蔵王、2010 年 11 月 12 日、宮城県蔵王町
3. 野中汐里、小滝健太、杉本健士、徳山英利、創薬懇話会 2010 in 蔵王、2010 年 11 月 12 日、宮城県蔵王町
4. 徳山英利、野中汐里、豊島和貴、小滝健太、杉本健士、第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム、2010 年 11 月 2 日、愛知県名古屋市
5. 野中汐里、小滝健太、杉本健士、徳山英利、第 49 回日本薬学会東北支部大会、2010 年 10 月 24 日、福島県郡山市
6. 豊島和貴、杉本健士、徳山英利、第 49 回日本薬学会東北支部大会、2010 年 10 月 24 日、福島県郡山市

[その他]  
ホームページ等  
[http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~seizou/presentation\\_2010.html](http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~seizou/presentation_2010.html)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

杉本 健士 (SUGIMOTO KENJI)  
東北大学・大学院薬学研究科・助教

研究者番号：60400264

(2) 研究分担者

無し ( )

研究者番号：

(3) 連携研究者

無し ( )

研究者番号：