

機関番号：11301
 研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2009～2010
 課題番号：21790006
 研究課題名 (和文) ベンザインを基軸とする多置換複素環化合物の新規合成法の開発と天然物合成への展開
 研究課題名 (英文) Development of Synthetic Methodology for Multi-substituted Heterocycles via Benzyne Intermediate and Its Application for Natural Product Synthesis
 研究代表者
 岡野 健太郎 (OKANO KENTARO)
 東北大学・大学院薬学研究科・助教
 研究者番号：30451529

研究成果の概要 (和文)：本研究では、ベンザインの高い反応性を基盤として、従来法では合成困難な多置換複素環化合物の新規合成法の開発を行った。その結果、マグネシウムビスアミドが、ベンザインを発生させる穏和な塩基として優れており、環形成後に生じたアニオン種はさまざまな求電子剤と反応することが分かった。確立した反応条件を用いて、イソバツェリン類およびディスコハブディン類の三環性骨格を構築した。

研究成果の概要 (英文)：Synthetic methodology for multi-substituted heterocycles was developed utilizing the high reactivity of benzyne intermediate. Magnesium bisamide was proved to be the best base for the benzyne generation and nucleophilic addition to construct heterocyclic skeletons. The resulting anion species reacted with a variety of electrophiles to give functionalized heteroaromatic compounds. The tricyclic skeleton of isobatzelline and discorhabdins was constructed using the reaction conditions.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
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：有機化学、有機合成化学、天然物合成化学

1. 研究開始当初の背景

重要な生理活性を示す天然物や医薬には、多置換複素環構造を母核として有するものが数多く存在する。しかし、立体的に込み合った複素環化合物においては、一般に置換基が増えるにつれて、遷移金属触媒を用いる従来のクロスカップリング反応が困難になることから官能基の導入が難しく、より一般性

の高い合成手法が望まれている。

ベンザインは古くから存在が報告されている反応活性種であるが、その調製には過剰量の NaNH_2 などの強塩基を必要とするため、複雑な化合物の合成にはほとんど用いられなかった。また、芳香環の官能基化という観点からは、特殊な基質を除いて位置選択性はほとんど発現せず、求核種の付加によって生

成するアニオン種は用いた塩基の共役酸によって反応系中でプロトン化され、一カ所しか官能基化できない。Sanzらはベンザイン中間体に対する分子内環化を経由してカルバゾール骨格の構築とブロモ化を一挙に行う反応を報告している。この例では二カ所の官能基化に成功しているものの、基質が特異であり、塩基として *t*-BuLi を用いるため、基質一般性が低いという問題を残していた。

研究代表者はベンザインに対する求核種の付加により生成するアニオン中間体が十分な求核性を有していることに着目し、この比較的不安定なアニオン種を穏和な条件下、求電子剤と反応させることが可能になれば、芳香族化合物を多官能基化する新たな手法を確立できると考えた。

2. 研究の目的

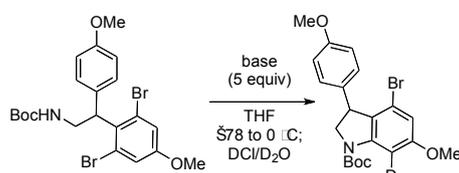
本申請課題では、これまで合成研究にほとんど用いられてこなかったベンザイン中間体の潜在的な有用性に着目し、次の二点を目的として研究を行った。

- ベンザイン中間体を経由する多置換複素環化合物の新規合成法の開発
- イソバツェリン類およびディスコハブデイン類の合成研究

3. 研究の方法

(1) 塩基の最適化

まず、含窒素複素環の構築について検討を行ったところ、かさ高いアミド型塩基である LiTMP を用いると芳香環上のハロゲン原子のオルト位の脱プロトンに引き続くベンザインの生成を経て、分子内の窒素アニオンからの付加によりインドリンが生成した。しかし、求核付加により生じるアリールリチウム種の反応性が比較的高く、続く求電子剤での捕捉が困難であった。様々な塩基に関して検討を行った結果、文献既知ではあるもののベンザインの生成には用いられてこなかったマグネシウムビスアミドが本反応にきわめて有効であることが分かった。その後の検討により、ベンザインの発生にはマグネシウムに対して



base	yield (%)	R = D/H ^a
LiTMP ^b	30	30/- ^c
Me ₂ Zn(TMP)Li	80	66/14
Mg(TMP) ₂ LiBr	quant	87/13

^a The ratio was determined by ¹H NMR.

^b The reaction was quenched with CD₃OD.

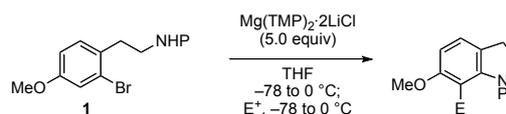
^c Not observed.

二当量のアミドおよびリチウム塩が必須であることを見出した。塩基の調製がより容易な塩化リチウムを含むものをその後の検討で用いた。

(2) 複素環合成への展開

Mg(TMP)₂·2LiCl を用いて7位置換インドリン合成法の一般性を調べた。その結果、本反応条件を、様々な求電子剤の導入やカルバゾールなどの複素環合成へ適用できた。

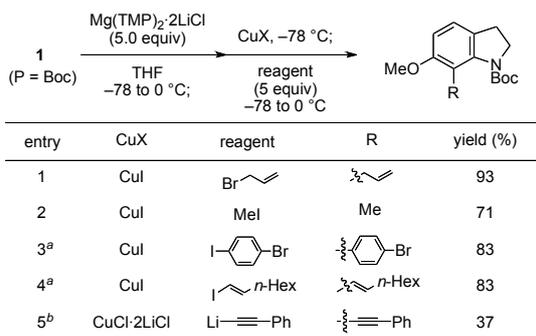
まず、ブロモフェネチルアミン誘導体 **1** を用いて、窒素上の保護基を検討した。無保護のアミンを用いた場合は反応系が複雑化したが、ベンジルアミンを用いた際には中程度で、Boc カルバメートおよびトリシルアミドからは良好な収率で対応する7-ブロモインドリンを得た(entries 1–4)。次に、容易に脱保護可能な Boc 基を有する **1** を用いて導入可能な求電子剤の検討を行った。クロロ基、アセチル基などを7位に有するインドリンをそれぞれ良好な収率で得た (entries 5–8)。また、求電子剤に B(OMe)₃ を用い、酸化的後処理によりヒドロキシル基を導入することにも成功した (entry 9)。



entry	P	electrophile (E ⁺)	E	yield (%)
1	H	Br(CCl ₂) ₂ Br	Br	-
2	Bn	Br(CCl ₂) ₂ Br	Br	34
3	Tris	Br(CCl ₂) ₂ Br	Br	71
4	Boc	Br(CCl ₂) ₂ Br	Br	67
5	Boc	ClTf (5.0 equiv)	Cl	83
6	Boc	Ac ₂ O (10 equiv)	Ac	78
7	Boc	TsN ₃ (10 equiv)	N ₃	76
8	Boc	TsCN (10 equiv)	CN	47
9 ^a	Boc	B(OMe) ₃ (10 equiv)	OH	88

^a The reaction was quenched with NaOH and H₂O₂.

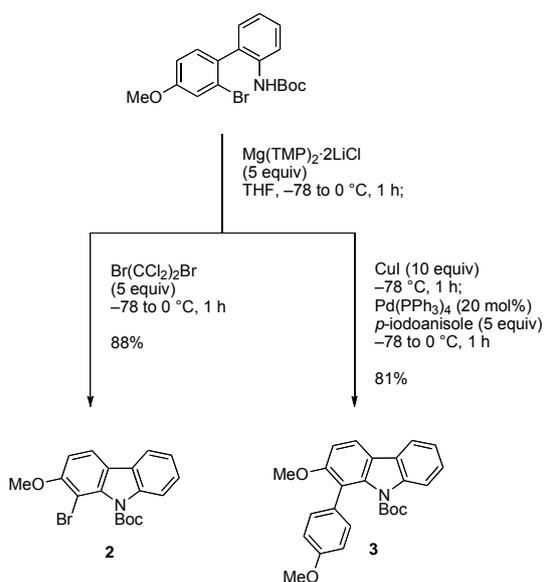
一方、求電子剤としてアリルブロミドおよびヨウ化メチルを用いた場合には、銅へのトランスメタル化を行うことで、アリル化およびメチル化が円滑に進行した (entries 1–2)。また、ワンポットインドリン形成-クロスカップリング反応では、アリール基に加え、アルケニル基も良好な収率で導入することに成功した (entries 3 and 4)。なお、驚くべきことにブロモ基は反応の前後で完全に保持された。さらに、Knochelらにより報告された、クロラニルを用いる酸化的クロスカップリングを行うことで、7位にフェニルエチニル基も導入できた (entry 5)。以上、求電子剤によってはアリールマグネシウム種から銅へのトランスメタル化が必要ではあったが、中程度から良好な収率で望みの7位置換インドリンを得た。



^a Pd(PPh₃)₄ (20 mol%) was added with reagent.

^b Chloranil was used as an oxidant. Acetylide: 10 equiv.

本反応はカルバゾール合成にも応用可能であり、**2** および **3** をそれぞれ良好な収率で得た。

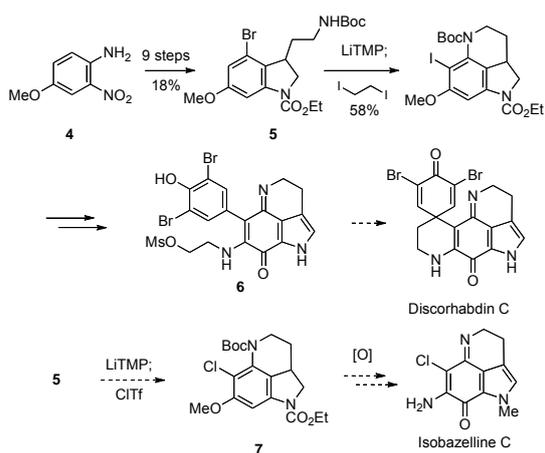


(3) 天然物合成への展開

確立した条件を、多置換芳香環構造を有する抗腫瘍活性天然物イソバツェリン類およびディスコハブディン類の合成研究に応用した。4-メキシ-2-ニトロアニリン(**4**)から 9 工程で合成した **5** に対し、環化および官能基化を行ったところ、LiTMP を用いた際に六員環形成反応が円滑に進行し、ワンポットヨウ素化にも成功した。アリール基の導入の後、インドリン骨格の酸化を経て **6** へと変換し、現在スピロジエノン骨格の構築を検討している。また、**5** から同様に **7** が得られれば、酸化を経てイミノキノインドール骨格を構築しイソバツェリン **C** が合成できると考えられる。

4. 研究成果

本研究では、ディクティオデンドリン類の合成研究において見出した、ベンザインを経る新規複素環合成法に関して検討を行った。その結果、用いるアミド型塩基のカウンターイオンが極めて重要であり、マグネシウムビ



スアミドおよびリチウム塩がベンザインの生成に必須であることを明らかにした。また、本反応は、立体的に込み合った位置においても円滑に進行することから、従来困難であった多置換複素環の合成法として期待できる。さらに、今回確立した方法を用いてイソバツェリン類およびディスコハブディン類の三環性骨格の構築に成功した。今後、酸化段階の調整を経て全合成を達成する予定である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計2件)

- 徳山英利、岡野健太郎、藤原栄人、野地寿治、福山透、*Chemistry - An Asian Journal*, 査読あり、6 巻、2011 年、560-572
- 岡野健太郎、藤原栄人、野地寿治、福山透、徳山英利、*Angewandte Chemie International Edition*, 査読あり、49 巻、2010 年、5925-5929

[学会発表] (計18件)

- 野地寿治、百井雄一、藤原栄人、岡野健太郎、徳山英利、ベンザイン中間体を経る新規多置換複素環合成法の開発、日本薬学会第 131 年会、2011 年 3 月 31 日、静岡
- 岡野健太郎、藤原栄人、野地寿治、福山透、徳山英利、Dictyodendrin A-E の全合成、日本薬学会第 131 年会、2011 年 3 月 30 日、静岡
- 藤原栄人、岡野健太郎、福山透、徳山英利、Total Syntheses of Dictyodendrin A and B、Pacifchem 2010、2010 年 12 月 19 日、米国ホノルル
- 野地寿治、百井雄一、藤原栄人、岡野健太郎、徳山英利、ベンザイン中間体を経る新規多置換複素環合成法の開発、第 40 回複素環化学討論会、2010 年 10 月 14 日、仙台
- 中沢佑起、岡野健太郎、徳山英利、マグネシウムビスアミドを用いるベンザイン発生

- 法の開発、第 40 回複素環化学討論会、2010 年 10 月 14 日、仙台
6. 藤原栄人、野地寿治、岡野健太郎、福山透、徳山英利、Dictyodendrin 類の全合成、第 40 回複素環化学討論会、2010 年 10 月 14 日、仙台
 7. 百井雄一、野地寿治、藤原栄人、岡野健太郎、徳山英利、ベンザイン中間体を經由する新規 7 位置換ジヒドロベンゾフラン合成法の開発、第 45 回天然物化学談話会、2010 年 7 月 7 日、蒲郡
 8. 野地寿治、藤原栄人、岡野健太郎、徳山英利、ベンザイン中間体を經由する新規含窒素複素環合成法の開発、日本薬学会第 130 年会、2010 年 3 月 28 日、岡山
 9. 岡野健太郎、Total Synthesis of Dictyodendrin A and B、G-COE Dalian University of Technology-Tohoku University Joint Symposium、2009 年 12 月 10 日、仙台
 10. 野地寿治、藤原栄人、岡野健太郎、徳山英利、ベンザイン中間体を經由する新規多置換インドリン合成法の開発、第 48 回日本薬学会東北支部大会、2009 年 10 月 18 日、仙台
 11. 藤原栄人、野地寿治、岡野健太郎、福山透、徳山英利、Dictyodendrin A および B の全合成、第 48 回日本薬学会東北支部大会、2009 年 10 月 18 日、仙台
 12. 岡野健太郎、藤原栄人、野地寿治、百井雄一、徳山英利、ベンザイン中間体を經由する多置換複素環の新規合成法の開発、平成 21 年度化学系学協会東北大会、2009 年 9 月 20 日、郡山
 13. 藤原栄人、岡野健太郎、福山透、徳山英利、Dictyodendrin A および B の全合成、第 26 回有機合成化学セミナー、2009 年 9 月 16 日、前橋
 14. Hideto Fujiwara、Kentaro Okano、Tohru Fukuyama、Hidetoshi Tokuyama、Dictyodendrin A および B の全合成、Tohoku University G-COE Program Summer School、2009 年 8 月 20 日、仙台
 15. 野地寿治、藤原栄人、岡野健太郎、徳山英利、ベンザイン中間体を經由する多置換インドリンの新規合成法の開発、第 44 回天然物化学談話会、2009 年 7 月 8 日、つくば
 16. 藤原栄人、岡野健太郎、福山透、徳山英利、Dictyodendrin A および B の全合成、第 20 回万有仙台シンポジウム、2009 年 6 月 13 日、仙台
 17. 藤原栄人、岡野健太郎、福山透、徳山英利、Dictyodendrin A および B の全合成、第 95 回有機合成シンポジウム、2009 年 6 月 10 日、東京
 18. Kentaro Okano、Hideto Fujiwara、Tohru Fukuyama、Hidetoshi Tokuyama、

Dictyodendrin 類の全合成、The 41st National Organic Chemistry Symposium、2009 年 6 月 7 日、米国ボルダー

[その他]

ホームページ等

<http://db.tohoku.ac.jp/whois/detail/e69508bc42d0d76b294e9214422061a2.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

岡野 健太郎 (OKANO KENTARO)
 東北大学・大学院薬学研究科・助教
 研究者番号:30451529

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし