

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23年 5月17日現在

機関番号：34306

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22790023

研究課題名（和文）ルイス酸触媒による直接的アミンのアリル化反応の開発

研究課題名（英文）Development of direct allylation of amine catalyzed by Lewis acid

研究代表者

河井 伸之（KAWAI NOBUYUKI）

京都薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：10411034

研究成果の概要（和文）：キラルなアミノアルコールからビスマストリフレート触媒による分子内 1,3-不斉転写反応を利用した光学活性な 1 位アルケニル置換テトラヒドロイソキノリン類の合成を検討した。本環化反応は、基質のベンゼン環上の置換基が大きく影響することが分かった。6 位にメトキシ基を有する環化体はラセミ体として与えたのに対し、ピバロイルオキシ基に誘導することで対応する環化体を 93:7 の光学純度で合成することが出来た。この実験結果を基に、7 位がメトキシ基、6 位がピバロイルオキシ基を有する 1 位プロペニルテトラヒドロイソキノリンを高い光学純度で合成できることを明らかにし、テトラヒドロイソキノリンアルカロイドである(+)-trolline, (-)-crispine A を合成できた。

研究成果の概要（英文）：We have investigated the synthesis chiral non-racemic 1-alkenyl substituted tetrahydroisoquinoline **2** by the Bi(OTf)₃ catalyzed intramolecular cyclization of chiral non-racemic amino alcohol **1**. The investigation of substituent effect on the benzene ring of **1** for the cyclization is described. Although 6-methoxy-1-propenyltetrahydroisoquinoline was obtained as a racemate, the corresponding 6-pivaloyloxytetrahydroisoquinoline was obtained stereospecifically in a 93:7 ratio. Based on the results, the synthesis of enantiopure 7-methoxy-6-pivaloyloxy-1-propenyltetrahydroisoquinoline has been accomplished, which converted to natural alkaloids, (+)-trolline and (-)-crispine A.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2011年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学

キーワード：合成化学

1. 研究開始当初の背景

有機合成において環の形成は基本的でありながら非常に重要な問題である。顕著な生理活性を示す天然化合物や医薬品の構造中には、飽和ヘテロ環状化合物が多く存在する。従って

そのヘテロ原子の隣接位炭素不斉中心を持つ光学活性飽和ヘテロ環状化合物を立体選択的に合成することは、極めて重要である。これまでこれら飽和ヘテロ環状化合物について立体化学を制御した合成法が多く開発されてきたが、よ

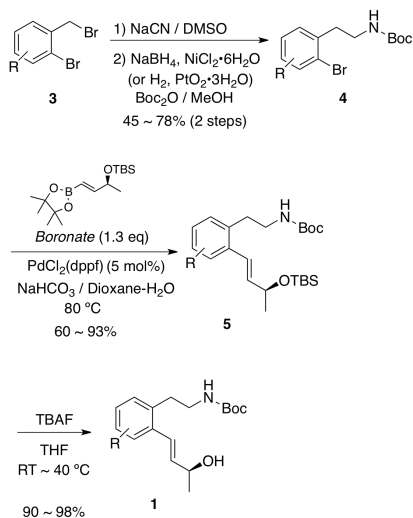
り一般性が高くかつ立体化学が制御できる光学活性体の合成方法が望まれている。

2. 研究の目的

申請者は、分子内 1,3-不斉転写を鍵反応としたキラルな 1 位置換テトラヒドロイソキノリン骨格を構築する上で、 $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ が触媒的に機能することを以前報告した。この反応では、ビスマスを中心とするアリルアルコールの被求核部位と *N*-Boc 側の求核部位が相互作用し合い、分子内 *syn* $\text{S}_{\text{N}}2'$ 型置換反応を起こしたと考えられる。今回、 $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ を用いた分子内 1,3-不斉転写反応の基質一般性と天然物合成への応用について検討した。

3. 研究の方法

(1) 原料合成 まず始めに、相当する光学活性原料の合成を行なった。(Scheme 1) 文献既知の方法で調製した **3** をシアノ化、ニトリル基の還元が続く保護を行い *N*-Boc 体 **4** へ変換した。L-乳酸エチルから導いた光学活性なホウ酸エステルとの鈴木反応により、カップリング体 **5** を合成し、脱シリル化により環化前駆体 **1** へ導いた。



Scheme 1.

(2) 環化反応と置換基効果

ベンゼン環上に置換基を持たない基質で最適化した反応条件で種々の基質に対して環化反応を試みた。

4. 研究成果

(1) 基質一般性

アルケニル基に対しベンゼン環上のパラ位にメチル基やクロル基を有する基質では、反応は円滑に進行し、6位置換環化体をそれぞれ高収率かつ高い不斉転写率で与えた。(Table 1) しかしながら、メキシ基を有する基質では、99%の収率で環化体を得られたもののラセミ体であった。また、水酸基を有するにおいても同様の結

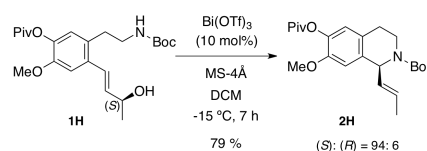
果を与えた。一方、メタ位にメキシ基をもつ基質の環化反応では、収率 82%、95:5 の選択比で 7 位置換環化体を得ることができた。6 位に水酸基やメキシ基を有する環化体がラセミ体として得られた原因は、電子供与性置換基により共鳴安定化効果を受けたカルボカチオン中間体の形成であると考えられる。一方、7 位にメキシ基を有する基質への環化反応では、カルボカチオンの形成を経由すること無く進行し、高い不斉転写率が達成できたと考えられる。6 位に酸素官能基を有する生成物への環化反応の必要性から、パラ位水酸基をエステル化した基質について検討した。その結果、92:8 の選択比、収率 67% で、環化体を得ることが出来た。

Table 1. substituent effect.

Substrate	R ₁	R ₂	Yield (%)	Ratio ^a (S:F)
1A	H	H	83	98:2
1B	Me	H	74	95:5
1C	Cl	H	88	92:8
1D	OMe	H	99	50:50
1E	OH	H	86	51:49
1F	H	OMe	82	95:5
1G	OPiv	H	67	93:7

^a Determined by chiral HPLC.

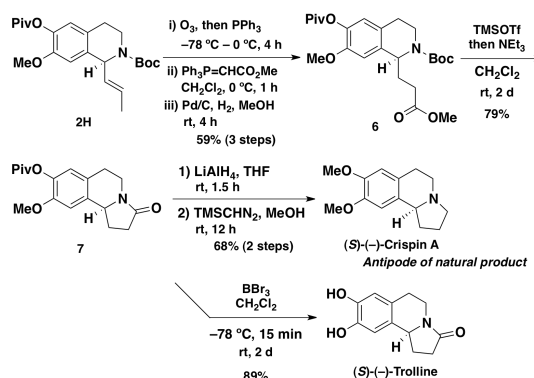
さらに、6 位をピバロイルオキシ基、7 位をメキシ基として本環化反応をおこなえば、目的のテトラヒドロイソキノリン骨格が合成できると考え、環化反応を試みたところ、94:6 の選択比、収率 79% で環化体を合成できた。(Scheme 2)



Scheme 2.

(2) アルカロイド合成

合成した環化体 **2H** から、テトラヒドロイソキノリンアルカロイドである (-)-trolline および (-)-crispine A の合成を達成し、本反応の有用性を明らかにした。



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)

- ① H. Hosoi, N. Kawai, H. Hagiwara, T. Suzuki, A. Nakazaki, K. Takao, K. Umezawa, S. Kobayashi; Determination of the absolute structure of (+)-akaterpin; *Chem. Pharm. Bull.* 査読有, Vol.60, No.1, 2012, pp.137-143. https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpb/60/1/60_1_137/pdf
- ② H. Hosoi, N. Kawai, H. Hagiwara, T. Suzuki, A. Nakazaki, K. Takao, K. Umezawa, S. Kobayashi; Synthesis and determination of the relative structure of akaterpin, apotent inhibitor of PI-PLC; *Tetrahedron Lett.* 査読有, Vol.52, No.38, 2011, pp.4961-4964. [doi:10.1016/j.tetlet.2011.07.079](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.07.079)
- ③ N. Kawai, M. Matsuda, J. Uenishi; Stereo-selective synthesis of tetrahydroiso- quinoline alkaloids: (-)-trolline, (+)-crispin A, (+)-oleracein E; *Tetrahedron*, 査読有, Vol.67, No.45, 2011, pp.8648-8653. [doi:10.1016/j.tet.2011.09.033](https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.09.033)
- ④ J. Uenishi, Y. Fujikura, N. Kawai; Pd(II)-catalyzed cascade reaction with 1,3-chirality transfer; stereoselective synthesis of chiral nonracemic 2,2'-THF-THF ring units; *Org. Lett.*, 査読有, Vol.13, No.9, 2011, pp.2350-2353. [DOI 10.1021/ol2005984](https://doi.org/10.1021/ol2005984)
- ⑤ N. Kawai, M. Matsuda, J. Uenishi; Synthesis of chiral 1-substituted tetrahydroisoquinolines by the intramolecular 1,3-chirality transfer reaction catalyzed by Bi(OTf)₃; *J. Org. Chem.*, 査読有, Vol.76, No.7, 2011, pp.2102-2114. dx.doi.org/10.1021/jo102452d

[学会発表] (計 10 件)

- ① Nobuyuki Kawai : Neutral organocatalysts promoting dehydrative cyclization with 1,3-chirality transfer. AIMECS11 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (東京), 2011.11.
- ② 河井伸之 : スルホン酸エステルを触媒とする 1,3-不斉転写反応とテトラヒドロイソキノリンアルカイドの合成. 第 37 回反応と合成の進歩シンポジウム(徳島), 2011.11.
- ③ 河井伸之 : 分子内 1,3-不斉転写反応を誘起する有機スルホン酸エステル触媒. 第 61 回日本薬学会近畿支部大会(大阪), 2011.10.
- ④ Nobuyuki Kawai: Synthesis of chiral 1-substituted tetrahydroisoquinoline by cyclization with neutral organocatalyst. 第 2

回プロセス化学国際シンポジウム(京都), 2011.8.

- ⑤ 河井伸之 : スルホン酸エステル類を有機触媒とする環化反応のメカニズム. 日本薬学会第 131 年会(静岡), 2011.3.
- ⑥ 河井伸之 : 光学活性 1 位置換テトラヒドロイソキノリン類の新規合成. 第 60 回日本薬学会近畿支部大会(大阪), 2010.10.
- ⑦ 河井伸之 : 光学活性テトラヒドロイソキノリン類の合成. 第 37 回有機反応懇談会(京都), 2010.8.
- ⑧ 河井伸之 : 光学活性テトラヒドロイソキノリン類の合成. 第 37 回有機反応懇談会(京都), 2010.8.
- ⑨ Nobuyuki Kawai : Catalytic intramolecular 1,3-chirality transfer reaction to form azaheterocycles. The 21st French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry. (京都), 2010.5.
- ⑩ 河井伸之 : Bi(OTf)₃ を触媒とする光学活性テトラヒドロイソキノリン誘導体の合成. 日本薬学会第 130 年会 (岡山), 2010.3.

[その他]

ホームページ等

<http://www.kyoto-phu.ac.jp/labo/yakka/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

河井 伸之 (KAWAI NOBUYUKI)

京都薬科大学・薬学部・助教

研究者番号 : 10411034

(2) 研究分担者

()

研究者番号 :

(3) 連携研究者

()

研究者番号 :