

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 5月17日現在

機関番号：11301  
 研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2011～2012  
 課題番号：23790004  
 研究課題名（和文） マグネシウムビスアミドを用いる新規ベンザイン発生法の開発と生理活性天然物の全合成  
 研究課題名（英文） Development of Benzyne Generation using Magnesium Bisamide and Its Application to Total Synthesis of Bioactive Natural Products  
 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、マグネシウムビスアミドを用いるベンザイン発生法に基づいて、インドリンやカルバゾールをはじめとする多置換含窒素複素環の新規合成法を確立するとともに、本反応の基質一般性や適用可能な求電子剤を明らかにした。多置換含窒素複素環を有するヘプタフィリンおよびバツェリン類の全合成を達成することにより、極めて穏和な条件下ベンザインを発生させるマグネシウムビスアミドの有用性および本方法論の実用性を示すことができた。

## 研究成果の概要（英文）：

A synthetic method for the construction of multi-substituted nitrogen heterocycles such as indolines and carbazoles was established based on the development of mild generation of benzyne species using magnesium bisamide. The utility of this method was demonstrated by the total synthesis of heptaphylline and batzelline family as well as by its broad scope of substrates and electrophiles used in the reaction.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,400,000	1,020,000	4,420,000

## 研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：医歯薬学・化学系薬学

キーワード：マグネシウムビスアミド，ベンザイン，ヘプタフィリン，バツェリン，ディスコハブディン，テレオシジン

## 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するものが多く存在する。しかし、立体的に込み合った複素環化合物の合成においては、置換基が増えるにつれて、位置選択的な官能基化や遷移金属触媒を用いるクロスカップリング反応が困難になることから、より一般性の高い合成手法が望まれている。ベンザインは求核付加反応や環化付加反応の有用な中間体として知られているが、ベンザイン中間体を発生させる条件が過酷であること、また、分子間反応に関しては、位置選択性の制御が困難である

ことが問題として残されていた。

研究代表者は、 $\text{Mg}(\text{TMP})_2 \cdot 2\text{LiBr}$  が  $n\text{-BuLi}$  や  $\text{NaNH}_2$ , LDA などと比べて求核性が低いため官能基共存性に優れており、ベンザインを穏和な条件下円滑に発生させることを世界に先駆けて見出した。本塩基を用いるとベンザインの生成と続くインドリン形成、さらに7位の官能基化もきわめて円滑に進行することが分かり、インドリン骨格の構築とクロスカップリング反応をワンポットで行うことに成功した。前例のない本連続反応を鍵として、従来法では合成困難なテロメラゼ阻害天然物 dictyodendrin A の世界初の全合成を

達成している。

## 2. 研究の目的

本研究では、マグネシウムビスアミドを基軸とする新規複素環合成法をさらに発展させることを目的とした。

- (1) まず、本反応の基質一般性や適用可能な求電子剤を明らかにする。また、本分子間反応は位置選択性の制御が困難であるが、求核種を分子内の側鎖から導入することで、この問題点を解決できると期待した。
- (2) 上記の結果をもとにバツェリン類、discorhabdin C, teleocidin B の合成研究を行い、本方法の有用性を示す。

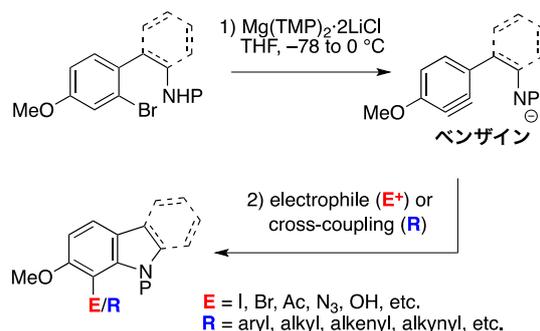
## 3. 研究の方法

- (1) ベンザイン生成-環化-官能基化による連続反応の一般性について、求核部位、脱離基、導入可能な置換基、形成可能な環の員数について検討する。単純な求電子剤による捕捉に加えて、ワンポットクロスカップリング反応に展開することにより、従来は困難であったアルケニルおよびアルキニル基の導入も検討する。
- (2) 確立した反応条件を用いて、多置換イミノキノン構造を有するバツェリン類およびディスコハブディン C の合成研究を行なう。また、分子内に特徴的な9員環ラクタム構造を有する、インドラクタム V, テレオシジン B の合成を行なう。
- (3) また、予備的検討においてベンザインの発生には  $\text{Mg}(\text{TMP})_2 \cdot 2\text{LiCl}$  (または  $2\text{LiBr}$ ) が必須であることが分かっており、類似の塩基として  $\text{Mg}(\text{TMP})\text{Cl} \cdot \text{LiCl}$  や  $\text{Mg}(\text{TMP})_2$  を用いても全く環化付加体が得られないことから、 $\text{Mg}$  に対して2分子の  $\text{TMP}$  および  $\text{Li}$  塩の添加が必要である理由についても計算化学を用いて考察する。

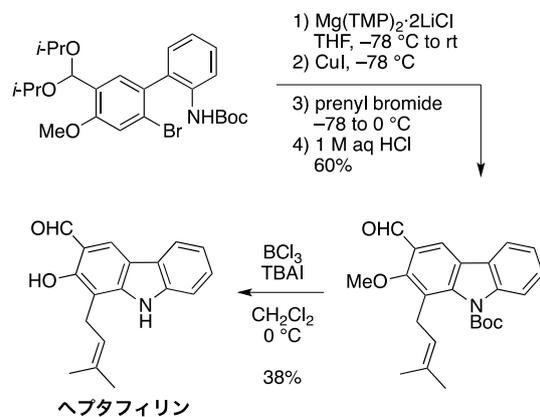
## 4. 研究成果

- (1) ベンザイン生成-環化-官能基化による連続反応の一般性について、求核部位、脱離基、導入可能な置換基、形成可能な環の員数について検討した。その結果、求電子剤による捕捉では、アセチル基をはじめとして、類似のリチウムアミドを用いた場合に比べて、マグネシウムビスアミドを用いた場合に収率が大きく向上することが分かった。また、炭素官能基の導入に関しては、環化後のマグネシウム中間体から銅へのトランスメタル化が必要であったが、アルケニルおよび

アルキニル基のワンポットクロスカップリング反応にも成功した。

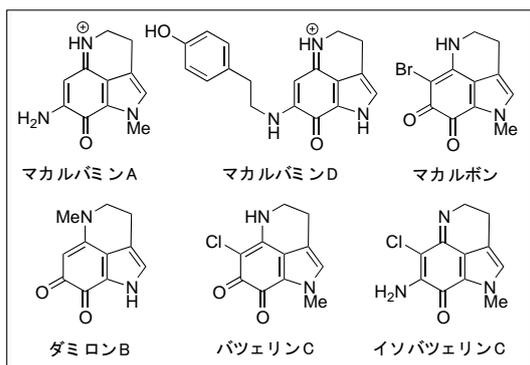
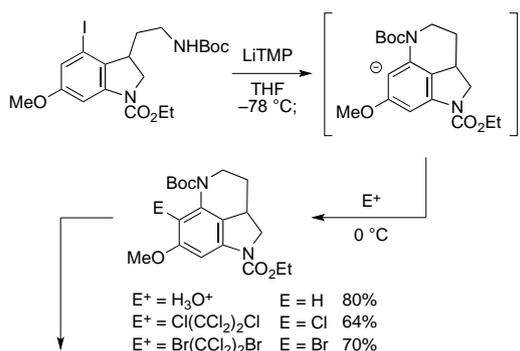


本方法は、カルバゾール骨格の形成にも応用可能であり、ヘプタフィリンの効率的合成を達成した。すなわち、容易に調整可能なビアリアル化合物に対して、マグネシウムビスアミドを作用させ、ベンザインを経由してカルバゾール骨格を構築した。生じたアリアルマグネシウム中間体に対して、ヨウ化銅によるトランスメタル化、プレニル化をワンポットで行なった。さらに、塩酸を用いる後処理により、ケタール部位をホルミル基へと変換した。最後に、三塩化ホウ素を用いて、メチル基および Boc 基を除去して、ヘプタフィリンの効率的合成を達成した。

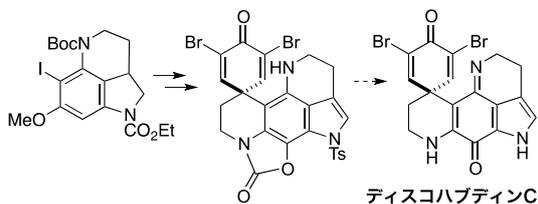


- (2) 高度に置換されたイミノキノン骨格を有するバツェリン類の合成研究を行なった。上で得られた知見に基づき、10グラムスケールで合成可能なインドリンに対して6員環形成とクロロ基およびブロモ基の導入を一挙に行い、三環性化合物を得た。なお、この際、五員環形成の際に最適であったマグネシウムビスアミドは、目的とする環化体をほとんど与えなかった。条件検討の結果、リチウム  $\text{TMP}$  を用いた場合に、環化反応が円滑に進行することが分かった。得られた

この合成中間体から全 6 種類の天然物を合成した。

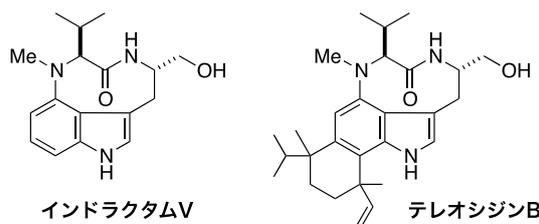


続いて、類似のイミノキノインドール骨格を有する、抗腫瘍活性天然物ディスコハブディン C の合成研究に着手した。類似の方法により、ヨウ素原子を導入した中間体から、ディスコハブディン C のスピロジエノン骨格を含む全炭素骨格の構築に成功した。全合成の達成には、インドール上のトシル基とカルバメートの除去、芳香環の酸化を残すのみとなっており、現在、脱保護条件を検討している。



テレオシジン B については、上部ユニットの合成研究を行い、インドラクタム V の合成に成功した。ベンザインを経由する 9 員環の構築は達成されていないが、計画当初に立案した、銅触媒を用いるアミノ化反応を経て上部 9 員環ラクタムを形成することができた。今後は、下部ユニットの合成を進めることでテレオシジン B を全合成できると考えて

いる。



(3) また、ベンザインの発生に、Mg に対して 2 分子の TMP およびリチウム塩の添加が必要である理由について、計算化学を用いて考察を行った。予備的な結果ではあるが、上記の因子が塩基性を向上させているのではないかという示唆を得ている。

研究期間を通じて、これまで合成困難であった多置換含窒素複素環を有する天然物の合成により、極めて穏和な条件下ベンザインを発生させるマグネシウムビスアミドの有用性を示すことができた。本研究により見出されたベンザイン発生法は、今後、医薬や材料化学の分野で必要とされる多置換複素環化合物の合成に用いられることが強く期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3 件)

- (1) Takashi Oshiyama, Takahito Satoh, Kentaro Okano, Hidetoshi Tokuyama, Total Synthesis of Batzelline C and Isobatzelline C, RSC Adv. 2012, 2, 5147-5149, 査読有.  
DOI: 10.1039/C2RA20604H
- (2) Takashi Oshiyama, Takahito Satoh, Kentaro Okano, Hidetoshi Tokuyama, Total Synthesis of Makaluvamine A/D, Damirone B, Batzelline C, Makaluvone, and Isobatzelline C Featuring One-Pot Benzyne-Mediated Cyclization-Functionalization, Tetrahedron 2012, 68, 9376-9383, 査読有.  
DOI: 10.1016/j.tet.2012.09.034
- (3) Toshiharu Noji, Hideto Fujiwara, Kentaro Okano, Hidetoshi Tokuyama, Synthesis of Substituted Indoline and Carbazole by Benzyne-Mediated Cyclization-Functionalization, Org. Lett. 2013, 15, 1946-1949, 査読有.  
DOI: 10.1021/ol400597f

[学会発表] (計16件)

- (1) 岡野健太郎, 中沢佑起, 徳山英利, CC-1065 の合成研究, 日本薬学会第133年会, 2013年3月30日, 横浜市
- (2) 野呂堯広, 岡野健太郎, 徳山英利, HCV ポリメラーゼ阻害剤の合成研究, 日本薬学会第133年会, 2013年3月28日, 横浜市
- (3) 岡野健太郎, 芳香族炭素-窒素結合形成法の開発を鍵とする 含窒素芳香族天然物の合成研究, 第34回東北薬学セミナー(招待講演), 2012年12月1日, 仙台市
- (4) Takashi Oshiyama, Takahito Satoh, Kentaro Okano, and Hidetoshi Tokuyama, Total Synthesis of Batzelline C and Isobatzelline C, IKCOC-12, 2012年11月14日, 京都市
- (5) 岡野健太郎, 中沢佑起, 徳山英利, CC-1065 の合成研究, 第51回日本薬学会東北支部大会, 2012年10月7日, 青森市
- (6) Kentaro Okano, Hideto Fujiwara, Toshiharu Noji, Tohru Fukuyama, and Hidetoshi Tokuyama, Total Synthesis of Dictyodendrins, ICOS19, 2012年7月5日, メルボルン, オーストラリア
- (7) 野地寿治, 中沢佑起, 藤原栄人, 岡野健太郎, 徳山英利, マグネシウムアミドを用いるベンザインの発生法と多置換含窒素複素環合成への展開, 日本薬学会第132年会, 2012年3月30日, 札幌市
- (8) 押山孝, 佐藤喬仁, 岡野健太郎, 徳山英利, Batzelline C および Isobatzelline C の全合成, 日本薬学会第132年会, 2012年3月30日, 札幌市
- (9) Toshiharu Noji, Hideto Fujiwara, Kentaro Okano, Tohru Fukuyama, and Hidetoshi Tokuyama, Total Synthesis of Dictyodendrin A-E, AIMECS11, 2011年11月29日, 東京都
- (10) 野地寿治, 中沢佑起, 百井雄一, 藤原栄人, 岡野健太郎, 徳山英利, マグネシウムアミドを用いるベンザインの発生法の開発と多置換複素環合成への展開, グローバル COE プログラム シンポジウム 2011, 2011年11月20日, 仙台市

- (11) 押山孝, 岡野健太郎, 徳山英利, Discorhabdin 類の合成研究, 第50回日本薬学会東北支部大会, 2011年10月30日, 仙台市
- (12) 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新規ベンザイン発生法, 第50回日本薬学会東北支部大会, 2011年10月30日, 仙台市
- (13) 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, 第53回天然有機化合物討論会, 2011年9月29日, 大阪市
- (14) 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新規ベンザイン発生法, 平成23年度化学系学協会東北大会, 2011年9月18日, 仙台市
- (15) 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新規ベンザイン発生法, 第28回有機合成セミナー, 2011年9月1日, 天童市
- (16) 岡野健太郎, 野地寿治, 中沢佑起, 百井雄一, 藤原栄人, 徳山英利, マグネシウムアミドを用いるベンザイン発生法の開発と多置換複素環合成への展開, 第9回次世代シンポジウム, 2011年5月28日, 東京都

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

研究成果データベース

<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