

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 10 日現在

機関番号：13201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24790007

研究課題名(和文)多連続環化反応によるピロロインドリジン一挙構築法の開発とアルカロイド合成への展開

研究課題名(英文)Development of domino cyclization reaction for one-pot synthesis of pyrroloindolizines and its application to total syntheses of related alkaloids

研究代表者

杉本 健士(Sugimoto, Kenji)

富山大学・大学院医学薬学研究部(薬学)・准教授

研究者番号：60400264

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円、(間接経費) 1,050,000円

研究成果の概要(和文)：目的とする分子内連続環化反応に最適な触媒およびその他の条件について精査したところ、カチオン性金触媒存在下にて三重結合の活性化、6-exo-dig型環化、アゾメチンイリドの発生が首尾よく進行し、インドリジンを単一の成績体として与えた。結晶性誘導体のX線結晶構造解析を行うことで、立体選択性の発現機構を明らかとした。最終段階のエナミンの環化反応に関してはオレフィンの異性化が問題となったため、それを排除した分子間反応を設計し研究を進めた。その結果、求電子部位としてはトリフルオロエチルエステルが最適であり、目的としたヒドロキシピロール形成までが一挙に進行し、ピロロピロリジンを与えることが分かった。

研究成果の概要(英文)：We could find a gold-catalyzed domino reaction including an activation of triple bond, 6-exo-dig cyclization from imine nitrogen, generation of azomethine ylide, and enamine cyclization. Alkynyl iminoesters could be transformed into indolizines as a sole diastereomer. The X-ray crystallographic analysis on phenylmethyl ester derivative revealed the configuration of the products and the mechanism on the observed stereoselectivities. However, the enamine cyclization, the final step for pyrroloindolizine formation, could not proceed at all because of the isomerization of the exo-enamine into the inappropriate endo-enamine via a conjugation with aromatic ring. After the investigations on the enamine cyclization step with intermolecular approach for a preclusion of undesired isomerization, we finally realized that trifluoroethyl ester worked best as an electrophile to give hydroxypyrroles in one-pot process. Based on these findings, synthetic studies on myrmicarin are now in progress.

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：イミノエステル アゾメチンイリド [3+2]付加環化反応 エナミン環化 金触媒 ピロロインドリジン

1. 研究開始当初の背景

含窒素複素環は、生理活性アルカロイドや医薬品など、有用な機能性分子の母核として重要な位置を占める基本骨格である。なかでも、窒素原子を介して二環が縮環したインドリジンは、抗がん活性を示すラジニラムやレパジフォルミン、スワインソニンなどの母核としてみられ、生理活性の発現に必要な不可欠な骨格と言っても過言ではない。そのため、申請者も最近独自に、金触媒を用いた連続環化反応によるインドリジン骨格のワンポット構築法を開発し、ラジニラムの不斉合成を達成した (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7168.) ように、それまでにインドリジンアルカロイドに関しては連続環化反応による短行程合成法の開発が精力的に進められ、生物活性評価も含めて飛躍的に研究が進んでいた。

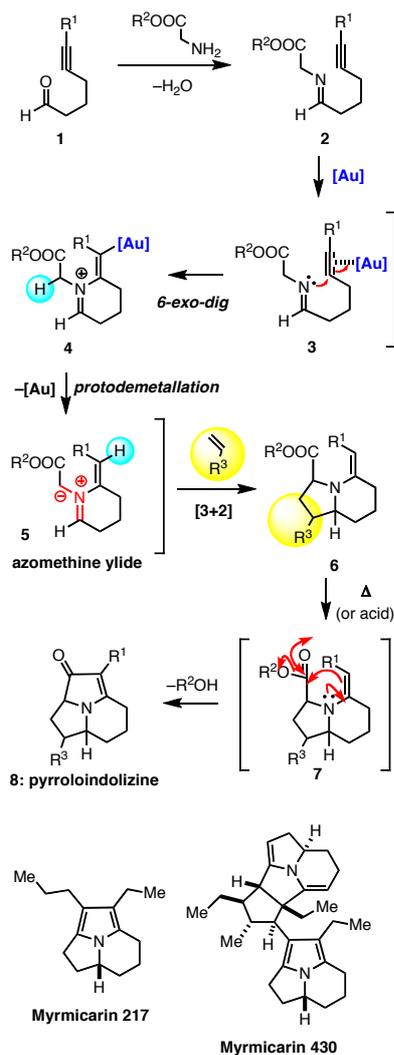
その一方で、インドリジンに対して更にもう一つピロール環が縮環したピロロインドリジンとして、ミルミカリン類が知られているが、中枢神経系に作用するものも存在すると言われているものの、生物活性本体の同定には至っていない。医薬シーズとして興味深い化合物群であるが、化学的不安定さから十分な精製を行うことができず、天然資源(アリ)からは多様な置換様式を持つ類縁体の夾雑物を含んだ極微量のサンプルが得られるのみであった。そのため、有機合成による供給も試みられているが、擬対称なピロロインドリジン骨格のピロール部位の求核性を足がかりとすると位置選択的な置換基導入は困難であることから、ミルミカリン類の合成は、多段階の反応を経る旧来の方法論に頼らざるを得ず、慢性的な供給量不足に陥っていた。近年、Schroder ら (*Tetrahedron* **1998**, *54*, 5259)、Vallée ら (*J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2824)、Movassaghi ら (*Org. Lett.* **2005**, *7*, 4423, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 5287, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10065, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2960, *Tetrahedron* **2010**, *64*, 4784)、Snyder ら (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9693)によって先駆的な化学合成研究が展開されていたが、いずれも旧来の環化反応を逐次的に行うピロロインドリジン構築法によるものであり、三環構造はおろか二環構造でさえも一挙構築は未だなされていなかった。また、二核性ミルミカリン誘導体は、天然体の異性体が数 mg という極少量スケールでの合成が、Movassaghi らと Snyder らの二グループによって、ごく最近、数例発表されたのみであり、十分なサンプル量の獲得には至っていない。天然体の合成も未達成であり、生理活性探索研究は依然として停滞していた。さらに、これらいずれの報告も海外のグループによってなされているのみであり、わが日本国内での研究は、これらの後塵を拝しているのが現状であった。

2. 研究の目的

多様な置換様式を持つピロロインドリジンアルカロイド・ミルミカリン類は、中枢神経系に作用するとも言われ、創薬シーズとしての潜在性が期待されてきたが、供給量の不足から、これまでに活性評価について十分な研究がなされていない。そこで、それらの母核となるピロロインドリジン骨格のワンポット構築を可能とする連続環化反応の開発を行うことで、既存の逐次的合成手法を凌駕し、量的供給を可能とする単核性及び二核性ミルミカリンアルカロイドの新規短行程合成経路を確立し、新規創薬シーズの発掘を目的とした。

3. 研究の方法

先に述べた独自のインドリジン骨格構築法において、高い π -Lewis 酸性を持つ金触媒による三重結合の活性化に伴う 6-*exo-dig* 環化反応の後、生じたエナミド部位が求核的に作用し、更なる環化に寄与することに着目し、これに立脚したピロロインドリジンの革新的ワンポット構築法を以下のように立案した(Scheme 1)。

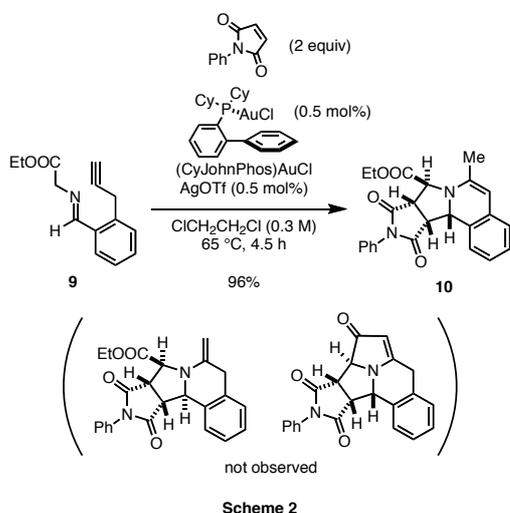


Scheme 1

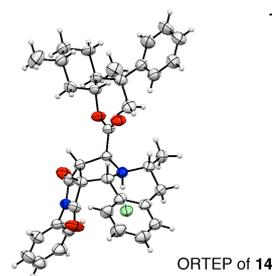
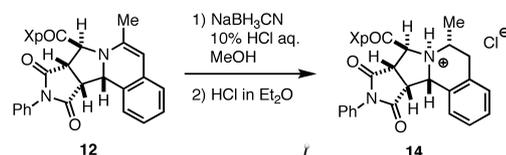
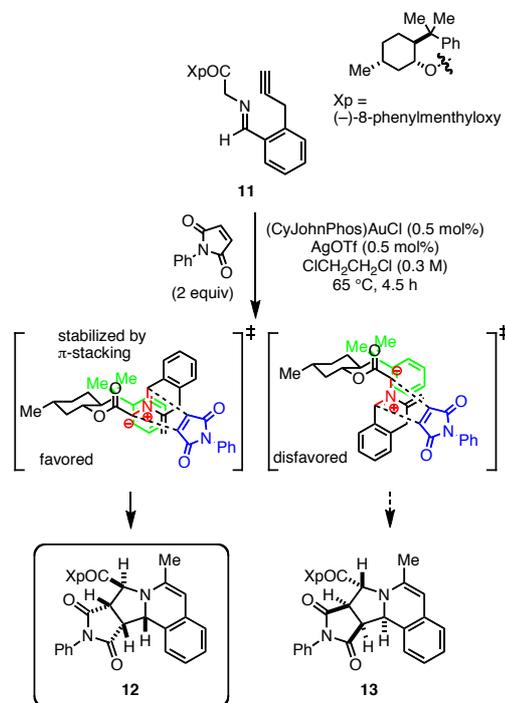
即ち、アルキン部を有するアルデヒド **1** と求電子部位を備えた α -アミノ酸エステルより調製したアルキニルイミノエステル **2** のイミン部位を分子内求核剤として用いれば、金触媒による三重結合の活性化 (**3**) と続く *6-exo-dig* 環化の後、生じるビニル金 **4** のプロトン化をアゾメチンイリド **5** の発生に組み合わせることが可能となり、分子間[3+2]環化付加反応を経てエナミン求核種 **6** を得ることができる。最後に、このエナミン求核種 **6** を加熱もしくは酸性条件にさらすことで、エナミン部位の求電子部位への攻撃 (**7**) により三連続環化が完結し、ピロロインドリジン **8** の多成分連結型ワンポット合成が実現可能であると予想した。また、申請者が既に開発して来た前述のインドリジン構築法 (*Angew. Chem. Int. Ed.* 2013) ではビニル金のプロトデメタレーションの進行が遅いために金触媒の失活を招き、比較的多量の金触媒が必要であったが、本系では、アゾメチンイリドの発生に伴って生じる活性なプロトンがプロトデメタレーション過程を加速すると予想されるため、反応の高速化と触媒量の低減化も期待した。

4. 研究成果

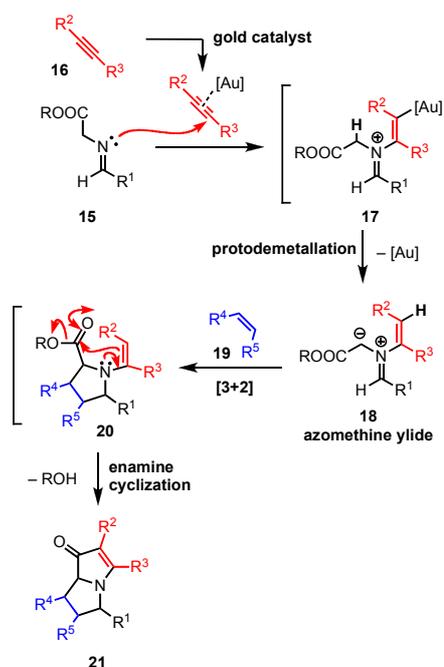
容易に調製可能な (アルキニル) ベンジリデンイミノエステル **9** を基質とし、親双極子剤となるフェニルマレイミド存在下にて種々の金属錯体を用いて上記連続反応が進行するか否かについて検討を行った。その結果、カチオン性金触媒を用いると、*6-exo-dig* 環化とアゾメチンイリドの生成、[3+2]付加環化反応までが首尾よく進行することが明らかとなり、さらに条件を精査したところ、(CyJohnphos)AuCl/AgOTf を用いるとほぼ定量的にインドリジン **10** を与えることが分かった (Scheme 2)。連続環化反応の条件下ではエナミンが芳香環との共役安定化によって異性化してしまったことが、エナミン環化反応が困難であった主たる原因と考えられた。



目的としたエナミンからの閉環反応は進行しなかったものの、不斉補助基を導入した基質 **11** では完全な立体化学の制御下、インドリジン **12** を得ることができ、続く還元の後、塩酸塩 **14** とすることで X 線結晶構造解析を行い、本反応における立体選択性発現機構について重要な知見を得た (Scheme 3, 4)。

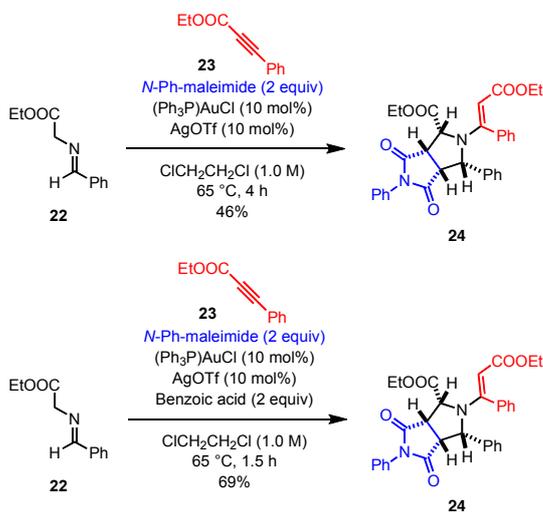


想定した連続反応の最終段階であるエナミンからの環化反応について、問題となる異性を排除した基質の合成を種々試みたが、得ることは困難であった。そこで、本法を三成分連結型の分子間反応へと展開すれば、多様な基質を選択することができるため、エナミンの異性を伴わない前駆体の設計・合成が容易となり、環化反応の条件を探索しうるのではないかと考えた。そこで、以下に示す分子間反応を試み、最終段階であるエナミン環化反応を検討することとした (Scheme 5)。



Scheme 5

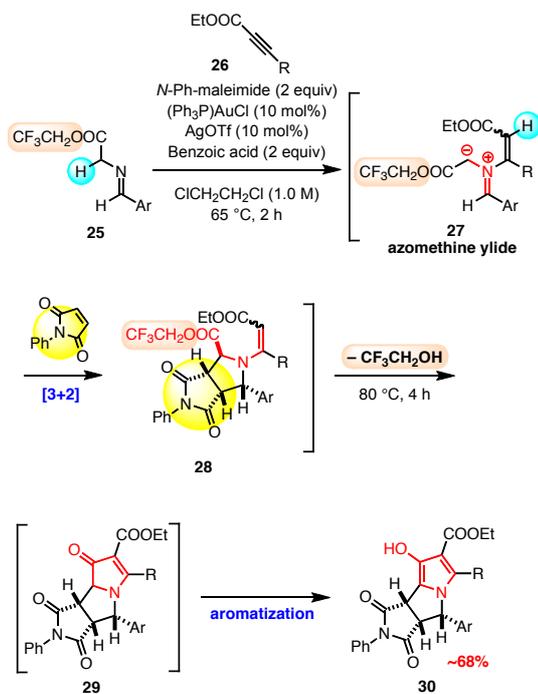
初期検討の結果、ベンズアルデヒドとグリシンエチルエステルより得たベンジリデンイミノエステル **22** を基質として用いた際にはエナミン環化反応が進行せず、その前駆体 **24** のまま生成物が単離される結果となったが、この反応について、条件の精査を行った。その結果、分子間反応では $(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuCl}/\text{AgOTf}$ を触媒として用いると最も良好な結果を与え、さらに安息香酸を添加すると反応が促進されることが分かった(Scheme 6)。



Scheme 6

種々の条件下、この前駆体 **24** のエナミン環化反応を試みたが、環化成績体を得ることは困難であった。そこで、求電子部位となるイミノエステル上のエステル部について検討を行ったところ、より電子不足なトリフルオロエチルエステルを持つイミノエステル

25 が最適であることが分かった。薄層クロマトグラフィーにて **25** の消失と **28** の生成を確認した後に昇温することで、エナミン環化までワンポットで進行し、続く **29** の芳香族化によってピロロピロリジジン **30** が得られることを見いだした(Scheme 7)。なお、これまでのエナミン環化前駆体とは異なり、**28** は不安定であることが確認されたため、計画した複数の変換をワンポットで行う妥当性が実証されることとなった。



Scheme 7

現在、以上の知見を基盤としてミルミカリン類の全合成研究を検討している。

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 9 件)

- ① 杉本健士、山本のぞみ、富永大介、保志場友哉、湊大志郎、松谷裕二、日本薬学会第 134 年会、2014 年 3 月 27–30 日、熊本県熊本市
- ② 杉本健士、保志場友哉、山本のぞみ、富永大介、湊大志郎、松谷裕二、第 43 回複素環化学討論会、2013 年 10 月 17–19 日、岐阜県岐阜市
- ③ 富永大介、保志場友哉、杉本健士、湊大志郎、松谷裕二、平成 25 年度有機合成化学北陸セミナー、2013 年 10 月 4–5 日、石川県金沢市
- ④ 山本のぞみ、杉本健士、湊大志郎、松谷裕二、平成 25 年度有機合成化学北陸セミナー、2013 年 10 月 4–5 日、石川県金沢市

- ⑤ 杉本健士、山本のぞみ、保志場友哉、湊大志郎、松谷裕二、44th World Chemistry Congress (IUPAC 2013)、2013年8月11-16日、トルコ/イスタンブール
- ⑥ 山本のぞみ、杉本健士、湊大志郎、松谷裕二、日本薬学会第133年会、2013年3月28-30日、神奈川県横浜市
- ⑦ 杉本健士、保志場友哉、山本のぞみ、松谷裕二、日本薬学会北陸支部第124回例会、2012年11月18日、富山県富山市
- ⑧ 保志場友哉、杉本健士、松谷裕二、第38回反応と合成の進歩シンポジウム、2012年11月5-6日、東京都江戸川区
- ⑨ 保志場友哉、杉本健士、松谷裕二、平成24年度有機合成化学北陸セミナー、2012年10月5-6日、富山県富山市

[その他]

所属研究室ホームページ

http://www.pha.u-toyama.ac.jp/mediche2/seizou_jp/Home.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

杉本 健士 (SUGIMOTO, Kenji)

富山大学・大学院医学薬学研究部 (薬学)・
准教授

研究者番号：60400264