

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 3 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24790010

研究課題名(和文)ピリジン環の還元的アシル化を基盤としたキノリジジン骨格構築法の開発と全合成

研究課題名(英文)Synthesis of Highly Oxidized Quinolizidine via Reduction of Acylpyridinium Cations

研究代表者

塚野 千尋(Tsukano, Chihiro)

京都大学・薬学研究科(研究院)・助教

研究者番号：70524255

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)：本研究ではアシルピリジニウムカチオンを経由したキノリジジン骨格の新規構築法について検討した。本反応条件は様々な官能基を有する基質に適用可能であり、one-pot合成による迅速なキノリジジン骨格構築に応用可能であった。

本合成法を用いて四環性アルカロイド・ソフォラミンの全合成研究を展開し、立体選択的なAB環部の構築に成功した。本合成法では(i)アシルピリジニウムカチオンを経由した新規骨格構築法に加えて、(ii)合成後半でのStille反応によるメトキシピリジン環と立体選択的な接触還元が鍵となっている。

研究成果の概要(英文)：A new strategy for synthesizing quinolizidine skeletons by reductive cyclization via acylpyridinium cations was developed. Several functional groups were tolerated under mild reaction conditions. The reaction was successfully extended to a one-pot synthesis of a bicyclic compound. The new method has been applied to the stereoselective construction of the AB rings of the quinolizidine skeleton of sophoramine-type alkaloids with a cis-cis stereochemistry. The key features of this method involve: (i) the construction of the quinolizidine by the reduction of an acylpyridinium cation; and (ii) the late stage introduction of methoxypyridine by sequential Stille coupling and diastereoselective hydrogenation reactions.

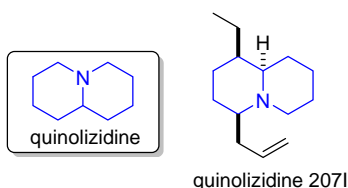
研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学 化学系薬学

キーワード：合成化学 有機化学 天然物 全合成 アルカロイド

### 1. 研究開始当初の背景

キノリジジン骨格は、単純な二環性化合物から複雑な多環性インドールアルカロイドやステロイドアルカロイドを含め多くの天然物に含まれる骨格である。この骨格を含む天然物やその誘導体は伝承薬や医薬品として用いられており、創薬の観点からもシード化合物の候補となる構造の一つである。また本骨格を含むアルカロイドの中には絶滅危惧種のヤドクガエルより単離されるキノリジジン 207I のように天然からの供給量が限られ、化学合成が必要とされているものもある。したがって、多様な置換基をもつキノリジジン骨格の合成法の開発は重要な課題である。



一方、有機合成化学においてピリジン環を隣接基として利用した化学変換の開発が行われてきた。近年でも、茶谷ら、Yu ら、Sanford らにより C-H 活性化と引き続き C-C 結合形成反応に用いられている。これら反応は革新的であるが、一方で得られる生成物に含まれるピリジン環は誘導化法に限られる。これはピリジン環が電子不足な芳香環であり求電子剤に対する反応性が低いためである。また、D. L. Comins らが報告しているように、環内の窒素原子を活性化することにより求核剤とも反応するが、Grignard 試薬のような強力な反応剤が必要である。したがって、ピリジン環の誘導化や直接官能基化には過激な条件が必要となることがネックとなって、革新的な反応である C-H 活性化と引き続き C-C 結合反応が複雑な骨格や高度に官能基化された天然物の全合成などへ実践的に用いられないのが現状である。そのような背景のもと現在、多くのグループでピリジン環の誘導化について、その合成化学的研究がなされている。例えば、Baran らはピリジン環に直接アリール基を導入することを実現しており、また、Charette らはピリジン環を活性化した後、Grignard 試薬で処理することによりキノリジジン骨格を合成している。

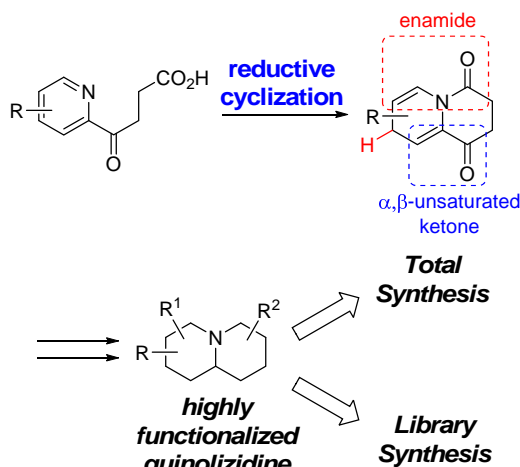
### 2. 研究の目的

本研究では、不活性なピリジン環を穏和な条件でキノリジジン骨格に誘導する反応を開発し、生物活性のある天然物や医薬品の合成に実践的に応用することを目的とする。現在 C-H 活性化と続く C-C 結合形成反応の基質適用範囲が広がりつつあり、隣接基として用いられるピリジンの実践的誘導化反応が必要となっている。研究代表者はこれまでにピリジン環の還元的アシル化により酸化度

の高いキノリジジン骨格を合成する反応条件を見出している。本研究では、この反応の適用範囲を明らかにすることから開始して、その環化生成物を誘導化して高度に官能基化された多置換キノリジジン骨格を効率的に構築する方法を確立し、最終的に実践的合成へ展開することを目指した。

### 3. 研究の方法

本研究では、ピリジンの窒素原子を活性化してアシルピリジニウムカチオンとした後、還元剤での処理でジヒドロピリジンを得る反応を鍵反応としている。具体的にはカルボン酸を Ghosez 試薬により酸塩化物へと変換し、分子内のピリジンの求核攻撃によりアシルピリジニウムカチオンを得る。本化学種は不安定であるため、単離することなく Hantzsch エステルで処理して、ジヒドロピリジン構造を持つキノリジジン骨格を合成する。この 1,4-ジヒドロピリジンは、エナミドと  $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン部分を部分構造に持つ。この構造を足がかりにすれば、得られた化合物は自在に置換基を導入して多置換キノリジンへと変換可能であると推測される。



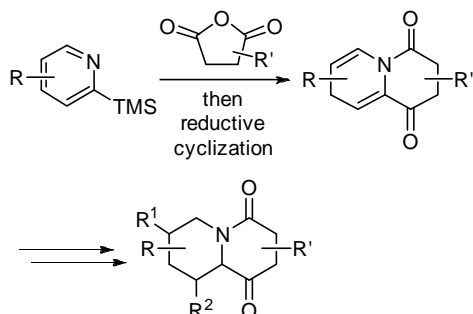
本反応を鍵としたキノリジジン骨格構築法により、保護基を利用しない天然物全合成と医薬品シード化合物の探索を視野に入れた迅速なライブラリー合成を行い、本合成法の有用性を実証する。

### 4. 研究成果

#### (1) 迅速合成法によるキノリジジンライブラリー構築の検討

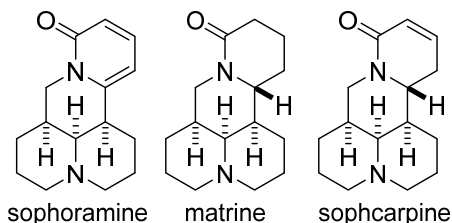
独自に開発したキノリジジン骨格構築法で多様な基質を迅速合成するために、様々な官能基を持つ原料に本条件が適用できるか検討した。トリメチルシリルピリジンと酸無水物の連結により分子内にピリジン環を有するカルボン酸を合成し、one-pot での還元的環化を実施した。本反応は 3,4,5 位にメチル基を有するピリジン環を用いることができた。この結果は、本反応が様々な位置に置換基を有するキノリジジンの合成とライブラリー構築へ応用可能であることを示唆している。

( 発表論文 )

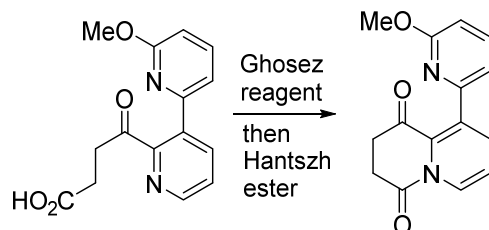


## (2) Sophoramine の全合成研究

四環性キノリジジナルカロイド、Sophoramine の全合成研究を展開した。Sophoramine は抗腫瘍活性等を示すことが報告されているが、天然からの試料供給量が少ないため、詳細な生物活性発現機構については未解明である。また、構造的には二つのキノリジジン環を有している点が特徴的であり、酸化度の異なる類縁体がいくつか報告されている。我々は二つのキノリジジン環のうち一つを独自に開発したキノリジジン環構築法で合成し、様々な類縁体の合成へ発展可能な合成経路とすることを計画した。

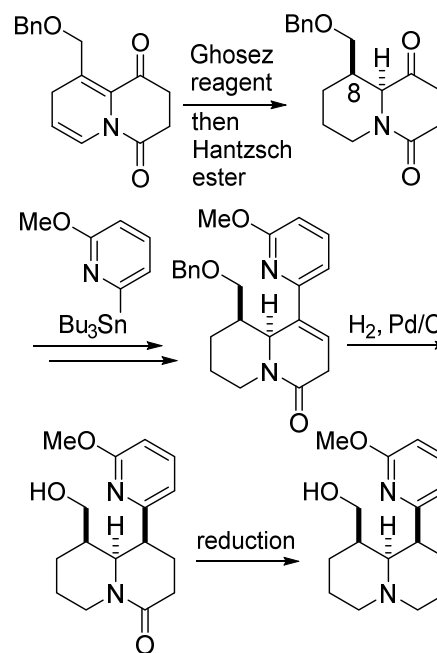


第一世代の合成経路として、ピピリジル構造を有するカルボン酸の環化により酸化度の高いキノリジジンを構築した。続いて、一炭素増炭について種々検討した結果、エノールトリフラートへと誘導した後、一酸化炭素雰囲気下パラジウム触媒を用いてエステルユニットを導入することに成功した。しかし、エステルの還元について良い条件がなく、また、合成経路は、総じて収率が中程度にとどまったため、別の合成ルートについて検討した。



第二世代の合成経路では保護されたヒドロキシメチル基をピリジン環上を持つカルボン酸を環化して、キノリジジン骨格を構築した。続いて、エノールトリフラート経由でピリジン環を導入し、最後に接触水素化により望みの立体化学(all-syn)を有する二置換キ

ノリジジン骨格の構築に成功した。本骨格について立体化学を制御して合成するのは難しい。また、合成した中間体は matrine 等の類縁体の合成中間体にも利用可能であるため有用である。( 発表論文 )



## (3) Complanadine 類の全合成

コンプラナジン類はヒカゲノカズラ科の植物 *Lycopodium complanatum* より単離構造決定された二量体型アルカロイドである。これら化合物は C2-C3'のピピリジル結合部位で非対称となっている点や酸化度の異なる単量体が二量化している点で興味深い。また、神経成長因子 (NTF) を人星状細胞 1321N1 より分泌させるためアルツハイマー病治療薬のリード化合物となり得るため注目されている。研究代表者は Cbz-リコジンよりピリジン N-オキッドとプロモピリジンを合成し、パラジウム触媒を用いた直接的アリール化によりコンプラナジン類の非対称構造を構築することに成功した。そして、還元や脱保護等を含む数段階によりコンプラナジン A と B の全合成を達成した。本全合成により、パラジウム触媒を用いたピリジン N-オキッドの C-H 官能基化とその後のピリジン環の誘導化が複雑な基質にも適用できることが示された。さらに、ピリジン N-オキッドがコンプラナジン類の生合成中間体であることが提唱された。( 発表論文 )

## 5. 主な発表論文等

[ 雑誌論文 ] ( 計 3 件 )

Chihiro Tsukano, Atsuko Oimura, Iderbat Enkhtaivan, Yoshiji Takemoto, Synthetic Study of Matrine-Type Alkaloids: Stereoselective Construction of the AB Rings of the Quinolizidine Skeleton, *Synlett*, **2014**, 25, 653-656.

DOI: 10.1055/s-0033-1340179

Le Zhao, Chihiro Tsukano, Eunsang Kwon, Yoshiji Takemoto, Total Synthesis of Compladines A and B, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1722.

DOI: 10.1002/anie.20120829

Chihiro Tsukano, Atsuko Oimura, Iderbat Enkhtaivan, Yoshiji Takemoto, Synthesis of Highly Oxidized Quinolizidine via Reduction of Acylpyridinium Cations, and Total Syntheses of Quinolizidines 207I and 1-epi-207I, *Org. Lett.* **2012**, 14, 1902-1905.

DOI:10.1021/ol300541u

〔学会発表〕(計3件)

塚野千尋、「Pd 触媒を用いた 3,3-二置換インドール類合成法の開発と全合成研究～効率的合成を実現する新規合成戦略の開発を目指して～」第 33 回有機合成若手セミナー「明日の有機合成を担う人のために」(招待講演) 平成 25 年 8 月 2 日、神戸大学百年記念館六甲ホール、兵庫

塚野千尋、趙榮、竹本佳司、平間正博、「二量体型リコポジウムアルカロイド、コンプラナジン A および B の全合成」第 54 回天然物討論会、平成 24 年 11 月 11-12 日、東京農業大学世田谷キャンパス、東京

塚野千尋、老邑温子、エンフタイワン イデルバット、竹本佳司、「Sophoramine の全合成研究—アシルピリジニウムカチオンの還元的環化によるキノリジジン骨格の構築—」第 62 回日本薬学会近畿支部総会、平成 24 年 10 月 20 日、武庫川女子大学浜甲子園キャンパス、兵庫

〔その他〕

ホームページ等

所属グループの発表論文：

[http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/orgchem/04\\_rou.html](http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/orgchem/04_rou.html)

所属グループの学会発表

[http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/orgchem/05\\_gak.html](http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/orgchem/05_gak.html)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

塚野 千尋 (TSUKANO, Chihiro)  
京都大学・大学院薬学研究科・助教  
研究者番号：7 0 5 2 4 2 5 5

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし