

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：34517

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460020

研究課題名(和文) 分子内不斉転写反応による1置換テトラヒドロイソキノリンアルカロイドの合成

研究課題名(英文) Synthesis of 1-substituted tetrahydroisoquinoline alkaloid utilizing intramolecular chirality transfer reaction

研究代表者

河井 伸之 (Kawai, Nobuyuki)

武庫川女子大学・薬学部・講師

研究者番号：10411034

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：分子内不斉転写反応は、キラルな環状化合物を合成する上で有用な反応の一つである。1置換テトラヒドロイソキノリンの合成では、キラルなアミノアルコールに対してビスマストリフラートを触媒量作用させる方法が有効であると報告したが、8位に置換基を有する環化体を高い光学純度で合成できないなどの問題点があった。本研究では、ビスマストリフラートに代わる触媒として過塩素酸が有効に機能することを見出した。さらに、6位と8位に置換基を有するテトラヒドロイソキノリン環の構築を経て、アルカロイドであるシュルザインBの形式合成を達成した。

研究成果の概要(英文)：Intramolecular chirality transfer reaction is one of useful reactions for synthesizing chiral cyclic compounds. Although the Bi(OTf)₃ have been reported to be effective catalyst for the synthesis of 1-substituted tetrahydroisoquinolines from chiral amino allylic alcohols, there are some limitations such as failure to synthesize 8-substituted derivatives with high optical purity. In this research, HClO₄ found to be most effective catalyst replacing Bi(OTf)₃. Furthermore, formal synthesis of alkaloid, Schultzain B, has been accomplished through the construction of a tetrahydroisoquinoline ring having substituents at the 6th and 8th positions.

研究分野：有機合成化学

キーワード：分子内不斉転写 触媒 1置換テトラヒドロイソキノリン 過塩素酸 アルカロイド合成

1. 研究開始当初の背景

申請者らは、 $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ を触媒とし1,3-不斉転写を伴って立体化学が制御された1位にアルケニル基を有するテトラヒドロイソキノリン環を作り出す方法を開発してきた(2009, *Tetrahedron Lett.*, 2011, *J. Org. Chem.*), そしてこの合成法を用いて天然物である(-)-trolline, (-)-crispine A, (+)-oleracein E (2011, *Tetrahedron.*), (+)-dysoxylone, (+)-colchiethanamine, (+)-colchiethine, (2015, *J. Org. Chem.*)を全合成して、本方法が応用性の高い一般的合成法であることを実証した。しかし、 $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ 触媒を用いた環化反応では、次のような問題点があった。(1) 比較的高価な $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ 無水物は水分に不安定であり、無水の溶媒や脱水剤を必要とし、不活性気体中で反応を行う必要があった。(2) $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ の塩化メチレン溶媒への溶解性が低いために、希釈条件下で反応を行う必要があった。(3) 8位置換体の環構築において、反応温度を室温に昇温することで反応は進行したものの光学純度の低下を招いた。

一方、Schulzeineは海面微生物から単離されたアルカロイドで強力なグルコシダーゼ阻害作用を示すことから糖尿病治療薬として期待されている。6位と8位に水酸基をもつテトラヒドロイソキノリンを含む3環性ベンゾキノリジジン骨格を母核に長鎖脂肪酸がアミド結合している。すでに、国内外で4つのグループが全合成を報告している。我々の開発した方法のさらなる一般性を試すために、上述の問題点を解決し、Schulzeinのベンゾキノリジジン骨格の立体選択的な構築を目指し本研究の着想に至った次第である。

2. 研究の目的

(1) 分子内1,3-不斉転写を介した1位プロペニルテトラヒドロイソキノリン環を構築する上で $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ に代わる触媒を精査する。これまでに多くのルイス酸のスクリーニングを行った結果、 $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ を見出しているため、本研究では種々のプレンステッド酸を触媒として環化反応を精査する。プレンステッド酸触媒による反応では、プロトン化そして脱水により生成すると考えられる共役したスチリル型カチオン中間体が形成されることが考えられる。しかしながら、カチオン中間体を經由する前に環化反応が進行すれば不斉転写が実現し光学純度の高い1位プロペニルテトラヒドロイソキノリン類が合成できると期待した。さらに、市販のプレンステッド酸を触媒として利用できれば、前述の問題点の幾つかを改善できると考えられる。

(2) 8位にメチル基を有する基質においても、高収率かつ高い光学純度で環化体を与える反応条件について精査する。

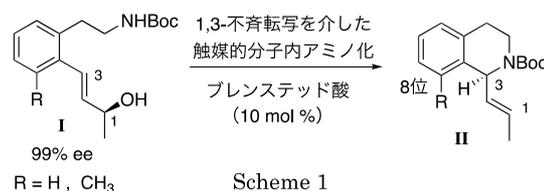
(3) 6位と8位に酸素官能基を有する環化前駆体に対する環化反応で、 $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ 触媒との比較および反応条件の最適化を行う。そして得られた環化体からベンゾキノリジジン骨格を構築し、Schulzeineの形式全合成を行う。

3. 研究の方法

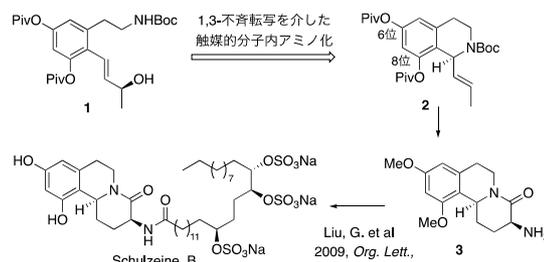
環化反応の原料となる光学活性なアミノアルコールを鈴木宮浦クロスカップリング反応により合成し、市販の安価なプレンステッド酸を作用させ環化体の収率と光学純度を精査する。ルイス酸やプレンステッド酸を用いたアリルアルコールのアミノ化反応で不斉転写を達成した例はなく、分子間反応ではスチリル型カチオン中間体を經由して専らラセミ体を与える論文が数多く存在する。したがって、構造的に限定したキラルなアミノアルコール **I** から高い光学純度で環状のアミン **II** を与える結果は、学問的に大いに意義のあるものと考えている。

$\text{Bi}(\text{OTf})_3$ 触媒の最適化した反応条件で用いた塩化メチレンを溶媒に使い、10 mol %の触媒量で種々の酸を比較検討することにした。

環化反応に適したプレンステッド酸を見出した後は、8位にメチル基を有する環化体を与える基質などに試み、反応の一般性を確認する。(Scheme 1)



6位と8位に酸素官能基を有するテトラヒドロイソキノリン環の構築には、酸素官能基として電子供与性の強いメトキシ基や水酸基ではメゾメリー効果に伴い、環化体の光学純度の低下を妨げないと予想される。(2011, *Tetrahedron.*) これまでの知見からピバロイルエステル基へ誘導した後に、アミノアルコール **1** を環化反応に附すこととした。さらに生成物 **2** のアルケン部分を足がかりにラクタム環を形成し、ベンゾキノリジジン環の構築を行う。ベンゼン環上の二つの置換基をメトキシ基に変換し、LiuらのSchulzeine Bの全合成の中間体に該当する化合物 **3** へ誘導することで、Schulzeine Bの形式全合成を達成させる。(Scheme 2)

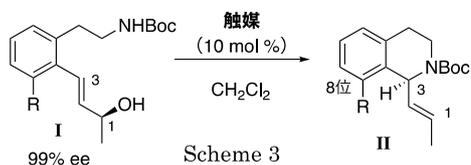


4. 研究成果

ベンゼン環上に置換基のない基質 **I** (R = H) に対し、塩化メチレン溶媒中触媒量の濃塩酸 (35%水溶液) では反応が進行しなかったものの、濃硫酸やトリフルオロメタンスルホン酸は65%以上の収率で環化体 **II** (R = H) を与えることがわかった。(Scheme 3) キラル HPLC にて分析した結果、Bi(OTf)₃ 触媒を用いた結果と同様に (*S*)-体の生成物が主として得られ、その比率は 94 : 6 であることがわかった。

とりわけ、10 mol % の過塩素酸 (70% HClO₄ 水溶液) を 0 °C にて作用させると反応は 5 分で終わり、収率 87%, (*S*) : (*R*) = 97 : 3 の比率で生成物を与えることを見出した。この結果は、Bi(OTf)₃ を用いた結果を若干上回るものである。さらに、溶媒の量を 1/3 に減らしても結果に影響を与えず、過塩素酸の量は 1 mol % に減らしても、30 分以内に反応が終わり同等の収率とエナンチオマー比をもたらすことがわかった。

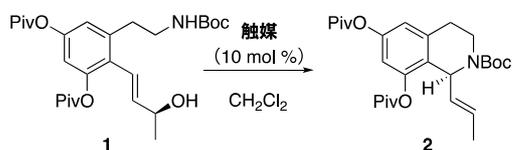
過塩素酸を代用することで、脱水剤や不活性ガス雰囲気下で反応を行う必要がなく、Bi(OTf)₃ を用いた問題点の(1), (2)を解決した。



R = CH₃

| 触媒 | HClO ₄ | Bi(OTf) ₃ |
|-----------------------------|-------------------|----------------------|
| 反応温度: | 0 °C | 23 °C |
| 反応時間: | 25 分 | 15 分 |
| 収率: | 85% | 74% |
| 比率 (<i>S</i> : <i>R</i>): | 92 : 8 | 77 : 23 |

8 位にメチル基を有する基質に対して、過塩素酸は有効に機能し、対応する環化体を収率 85%, (*S*) : (*R*) = 92 : 8 の比率で与えることがわかった。Bi(OTf)₃ 触媒を用いた以前の結果を大きく改善することができた。さらに、6 位と 8 位に *O*-アシル基を有する(ピバロイルエステル) 基質に対しても高収率かつ高い光学純度で対応する環化体が得られることを明らかにした。(Scheme 4)

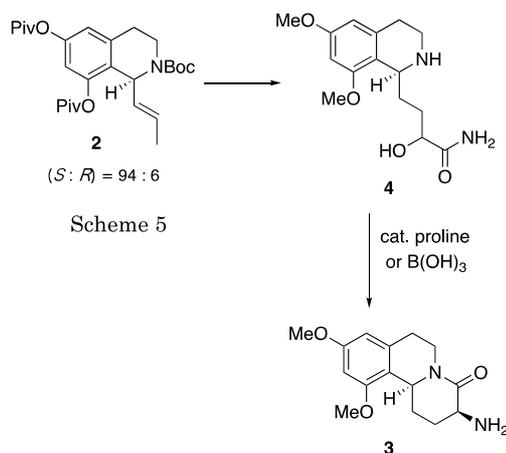


| 触媒 | HClO ₄ | Bi(OTf) ₃ |
|-----------------------------|-------------------|----------------------|
| 反応温度: | 0 °C | 23 °C |
| 反応時間: | 60 分 | 60 分 |
| 収率: | 84% | 61% |
| 比率 (<i>S</i> : <i>R</i>): | 94 : 6 | 90 : 10 |

Scheme 4

過塩素酸を触媒として用いることで高い光学純度で合成できた化合物 **2** は、*O*-アシル基をメトキシ基に変換後、アルケン部分を官能基化し、 α -ヒドロキシアミド **4** へ誘導した。アミド **4** から分子内トランスアミド化を経て

ベンゾキノリジジン環の構築を検討した結果、プロリンやホウ酸を作用させると収率よくラクタムを合成することができた。最後に水酸基をアミノ基へ変換し、化合物 **3** へ誘導することで、Schulzeine B の形式全合成を達成した。(Scheme 5)



Scheme 5

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 2 件)

N. Hoshiya, K. Noda, Y. Mihara, N. Kawai, and J. Uenishi “Synthesis of the core tricyclic ring domain of (–)-Schulzeine B” *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 7790-7796. 査読有
DOI: 10.1021/acs.joc.5b01173

K. Kurata, K. Inoue, K. Nishimura, N. Hoshiya, N. Kawai, and J. Uenishi “Synthesis of optically pure (*R*)- and (*S*)-Tetrahydroisoquinoline-1- and -3-carboxylic acids” *Synthesis*, **2015**, *47*, 1238-1244. 査読有
DOI: 10.1055/s-0034-1380289

〔学会発表〕(計 1 件)

野田健太・倉田薫子・三原裕二・西村和晃・河井伸之・星谷尚亨・上西潤一「光学活性 1-アルケニルテトラヒドロイソキノリンから有用アミノ化合物への変換」第 44 回複素環化学討論会、札幌市民ホール(北海道札幌市) 2014 年 9 月

〔図書〕(計 1 件)

(監修)柴崎正勝、赤池昭紀、橋田充(編集・著)西出喜代治、佐々木茂貴、柴田敏之(著)赤井周司、東屋功、阿部義人、飯島洋、上田昌史、河井伸之、川崎郁勇、来海徹太郎、坂本武史、佐治木弘尚、白石充、杉原多公通、田口博明、竹本佳司、津田裕子、手納直規、西谷潔、樋口隆一、広川美視、前崎直容、宮田興子、宮部豪人、宮本智文、山下正行”化学構造と薬理作用 - 医薬品を化学的に読む - 第 2 版” 廣川書店、2015 年、247-254.

6 . 研究組織

(1)研究代表者

河井 伸之 (Kawai, Nobuyuki)

武庫川女子大学・薬学部・講師

研究者番号：10411034