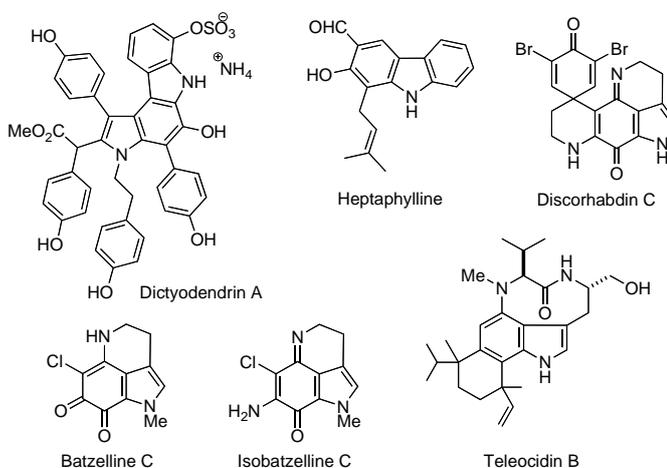


ベンザインを経由するワンポット連続的環化-官能基化に基づく 多置換複素環骨格構築法の開発と生理活性天然物の革新的全合成

東北大学大学院 薬学研究科 創薬化学専攻 医薬製造化学分野
岡野 健太郎

1. はじめに

本研究では、従来法では合成が困難である多置換複素環構造を母核とする重要な天然物や医薬シードに対して、ベンザイン中間体の高い反応性を利用した革新的合成法を提示することを目的としている。最近、我々は $Mg(TMP)_2 \cdot 2LiBr$ が $n-BuLi$ や $NaNH_2$ などの塩基に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られることを見出している。¹ベンザイン生成-環化-官能基化によりワンポットで一気に芳香環を修飾する本手法は、これまで問題となっていた合成終盤における段階的官能基化の回避と工程数の大幅な短縮を実現する。本研究では、マグネシウムアミドの最適化、多置換インドリンの一般的合成法の開発およびheptaphylline合成への応用、ピロロキノリンアルカロイド類の全合成を行ったので、以下詳細を述べる。

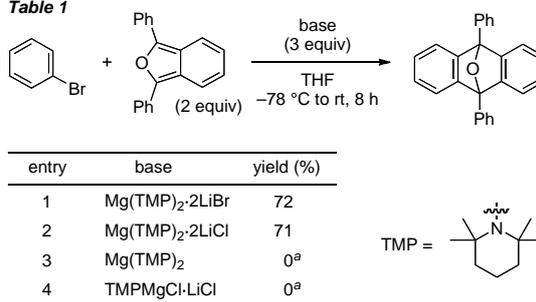


2. 方法・結果

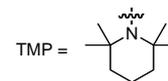
2.1 マグネシウムアミドの最適化⁵

Eaton らにより報告された $Mg(TMP)_2 \cdot 2LiBr$ は、安息香酸エステルのオルト位選択的脱プロトン等に用いられている塩基である。²最近 Knochel らにより $Mg(TMP)_2 \cdot 2LiCl$ が同等の塩基性を示すことが報告されたが、³これを用いてベンザインを発生させた報告はない。そこで、ベンザイン生成に最適なマグネシウムアミドをイソベンゾフランとの[4+2]環化付加反応により評価した結果、二つの TMP 基を含むマグネシウム塩および二当量のリチウム塩が必須であった (Table 1)。

Table 1



^a No conversion.



続いて、より調製の容易な $Mg(TMP)_2 \cdot 2LiCl$ を用いて基質一般性を調べた (Table 2)。プロモアニソールを用いた場合、反応温度は置換様式に大きく依存した。配位性の脱離基である OTf を用いると、プロモ基に比べ、低温かつ速やかに目的の環化体を与えた (entries 1-3)。次に、ベンズアルデヒド誘導体を用いて検討を行った (entries 4 and 5)。メタ置換体においては、アニソール誘導体とは異なる位置でベンザインが発生した。この理由として、まず塩基がアルデヒドに対して求核付加し、ヘミアミナールを形成したのちに立体障害の小さいパラ位で脱プロトンが起こったためであると考えている。また、安息香酸 *t*-ブチルエステル誘導体からも、目的の環化体が良好な収率で得られた (entry 6)。ホルミル基およびエステルを有する基質については、 $Me_2Zn(TMP)Li^4$ よりも高収率で対応する環化付加体を得られた (entries 5 and 6)。

Table 2

entry	substrate	cycloadduct	temp.	time (h)	yield (%)	entry	substrate	cycloadduct	base	temp.	time (h)	yield (%)	
1			X = Br	reflux	9	74	4				rt	23	40
			X = OTf	0 °C	4	72							
2			X = Br	rt	8	88	5			Mg(TMP) ₂ ·2LiCl	0 °C	4	77
			X = OTf	0 °C	4	74				LiTMP	0 °C	5	65
3			X = Br	reflux	8	67	6				0 °C	7	68
			X = OTf	0 °C	10	63							

2.2 複素環合成法の一般的方法⁵

多置換芳香環に縮環した複素環は、医薬や機能性材料の基本骨格として重要であるが、一般的合成法は十分とは言えない。Dictyodendrin 類の合成研究において見出した、ワンポット環化-クロスカップリング反応を7位置換インドリン合成法へ展開した。その結果、本反応条件を、様々な求電子剤の導入やカルバゾールなどの複素環合成へ適用できた。

まず、ブロモフェネチルアミン誘導体を用いて、窒素上の保護基を検討した (Table 3)。無保護のアミンを用いた場合は反応系が複雑化したが、ベンジルアミンを用いた際には中程度で、Boc カルバメートおよびトリシルアミドからは良好な収率で7-ブロモインドリンを得た。

次に、容易に脱保護可能な Boc 基を有する **1** を用いて導入可能な求電子剤の検討を行った (Table 4)。クロロ基、アセチル基などを7位に有するインドリンをそれぞれ良好な収率で得た (entries 1–4)。また、求電子剤に B(OMe)₃ を用い、酸化の後処理によりヒドロキシル基を導入することにも成功した (entry 5)。

一方、求電子剤としてアリルブロミドを用いた場合には、銅へのトランスメタル化を行うことで、アリル化が円滑に進行した (Table 5, entry 1)。また、ワンポットインドリン形成-クロスカップリング反応では、アリール基に加え、アルケニル基も導入することに成功した (entries 3 and 4)。さらに、クロラニルを用いる酸化的クロスカップリングを行うことで、7位にフェニルエチニル基も導入できた (entry 5)。

以上、マグネシウムビスアミドが穏和な条件下、円滑にベンザインを発生させるとともに、環化後に生じたアニオン種の変換に優れていることを明らかにした。

2.3 Heptaphylline の短工程合成⁵

Table 3

entry	P	yield (%)
1	H	-
2	Bn	34
3	Boc	67
4	Tris	71

Table 4

entry	electrophile (E ⁺)	E	yield (%)
1	CITf (5 equiv)	Cl	83
2	Ac ₂ O (10 equiv)	Ac	78
3	TsN ₃ (10 equiv)	N ₃	76
4	TsCN (10 equiv)	CN	47
5 ^a	B(OMe) ₃ (10 equiv)	OH	88

^a The reaction was quenched with NaOH and H₂O₂.

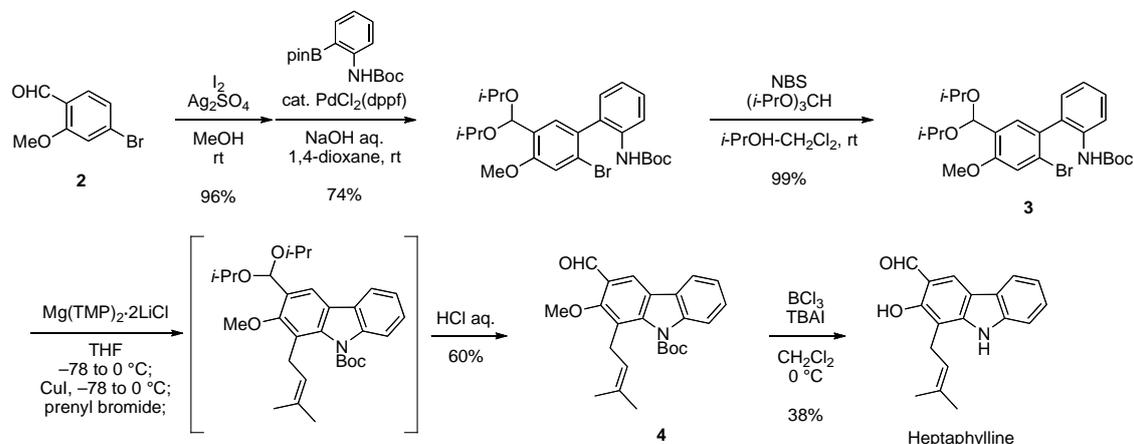
Table 5

entry	CuX	reagent	R	yield (%)
1	CuI	Br-CH ₂ -CH=CH ₂		93
2	CuI	MeI	Me	71
3 ^a	CuI			83
4 ^a	CuI			83
5 ^b	CuCl·2LiCl	Li-C≡C-Ph		37

^a Pd(PPh₃)₄ (20 mol%) was added with reagent.

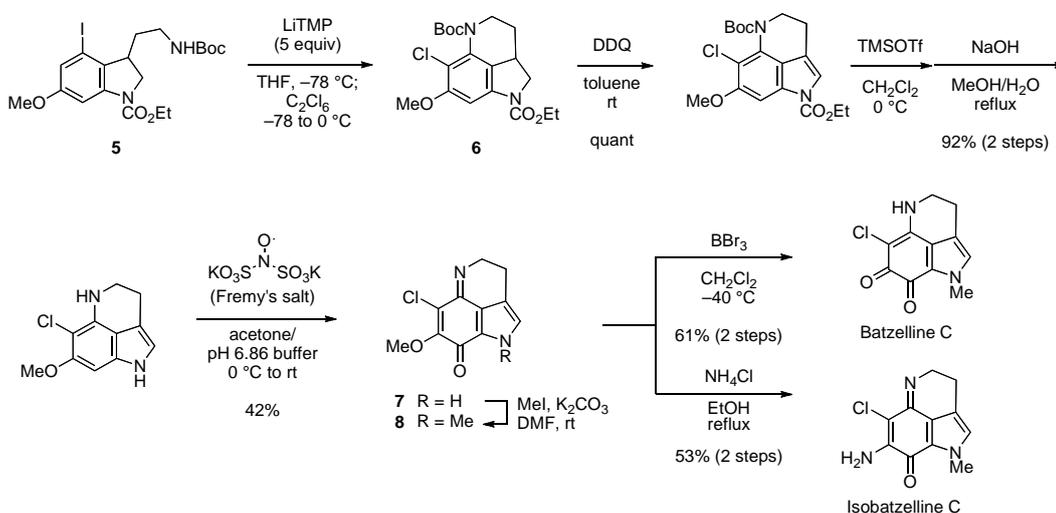
^b Chloranil was used as an oxidant. Acetylide: 10 equiv.

本塩基を用いるベンザインの二重官能基化をカルバゾール合成に適用し、heptaphylline の短工程合成に成功した。すなわち、市販の **2** を位置選択的にヨウ素化し、鈴木-宮浦カップリングとケタール化を経て、環化前駆体 **3** とした。本塩基を低温で作用させ、カルバゾールとした後、銅へのトランスメタル化とプレニル基の導入、続く酸処理を経て **4** へと導いた。最後に、脱メチル化および Boc 基の除去を行い、市販の **2** から五段階で heptaphylline の全合成に成功した。



2.4 Batzelline C および isobatzelline C の全合成⁵

さらに、本方法をピロロキノリンアルカロイドの合成に応用した。すなわち、4-ヨードインドリン誘導体 **5** に対して、LiTMP を作用させ、ワンポットで環化-塩素化して **6** を得た。続いて、酸化度の調整を行いイミノキノン **6** とした後、三臭化ホウ素による脱メチル化を経て batzelline C の全合成を達成した。また、**8** を塩化アンモニウムで処理して isobatzelline C も合成した。



3. まとめ

本研究では、ベンザインの発生にMg(TMP)₂·2LiXが極めて有効であることを初めて明らかにし、本塩基を用いた7位置換インドリン合成法を確立した。さらに、本手法を応用することで heptaphylline、batzelline C および isobatzelline C の全合成を達成した。込み合った位置においても適用可能な本手法は、今後、これまで合成が困難であった、多置換複素環構造を有する生理活性化合物の合成に応用されることが期待される。最後に、アステラス病態代謝研究会のご支援に対して深く御礼申し上げます。

4. 発表論文、参考文献

(1) (a) Okano, K.; Fujiwara, H.; Noji, T.; Fukuyama, T.; Tokuyama, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5925. (b) Tokuyama, H.; Okano, K.; Fujiwara, H.; Noji, T.; Fukuyama, T. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 560. (2) Eaton, P. E.; Lee, C.-H.; Xiong, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8016. (3) Clososki, G. C.; Rohbogner, C. J.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7681. (4) Uchiyama, M.; Miyoshi, T.; Kajihara, Y.; Sakamoto, T.; Otani, Y.; Ohwada, T.; Kondo, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8514. (5) Manuscript in preparation.