

氏 名 小 林 祐 輔
 学位(専攻分野) 博士(薬学)
 学位記番号 薬博第605号
 学位授与の日付 平成19年3月23日
 学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
 研究科・専攻 薬学研究科創薬科学専攻
 学位論文題目 遷移金属触媒による炭素—水素, 炭素—炭素結合活性化を利用した新規多置換ラクタム合成法の開発

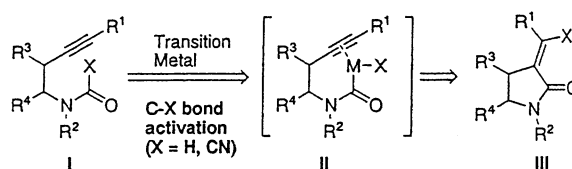
(主査)
 論文調査委員 教授 竹本佳司 教授 富岡 清 教授 藤井信孝

論 文 内 容 の 要 旨

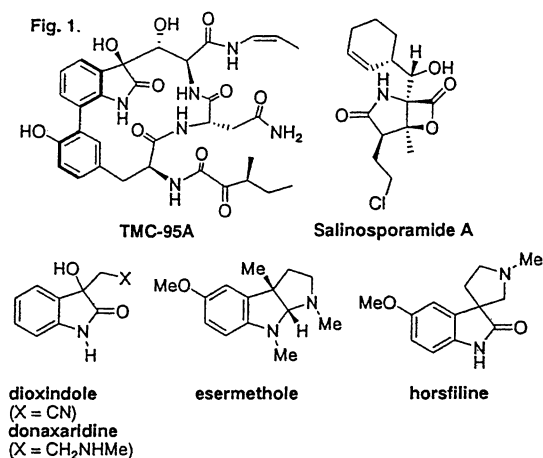
遷移金属触媒を用いた一酸化炭素共存下の不飽和アルコールや不飽和アミンのカルボニル環化反応はラクトンやラクタムなど様々な複素環化合物の非常に有用な合成法である。しかし、一酸化炭素の使用はその毒性のため取り扱いが困難であり、特に実験室レベルではその貯蔵や輸送が制限されることも少なくない。そこで、著者は一酸化炭素を用いない新規ラクタム環合成法の開発を目指し、Scheme 1に示すような戦略を立てた。通常は、不活性であるギ酸アミド I (X=H) の C-H 結合を遷移金属触媒により活性化することができれば、分子内のアルキンとシス選択的に反応し、 α -アルキリデン- γ ラクタム環 III を立体選択的に構築できると考えた。また、シアノギ酸アミド (X=CN) の C-CN を同様に活性化することができれば、一挙にラクタム環の構築とシアノ基の導入ができ、種々の官能基化された多置換ラクタム環を合成できると考えた。これらの反応で得られる骨格 III は、Fig. 1に示す種々の生物活性天然物へと導き得る有用な合成中間体であり、本骨格を立体選択的に合成することは創薬化学の見地からも非常に重要である。

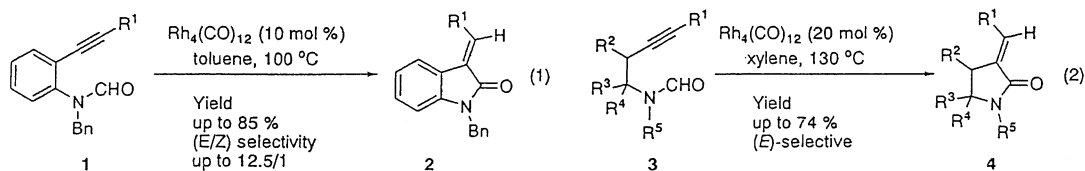
1. α -アルキリデン- γ ラクタム環の新規合成法の開発

ギ酸アミドの C-H 結合活性化を利用した類似のヒドロアミド化反応は過酷な反応条件を要し、また利用できる反応基質も限られていた。そこで、著者は容易に合成可能なギ酸アミド 1 に対し、種々の反応条件下、反応の再検討を行った結果、10 mol % の $\text{Rh}_4(\text{CO})_{12}$ 触媒存在下、トルエン中 100 度に加熱することで望みの分子内ヒドロアミド化反応が速やかに進行し、最高 85% 収率で 2 が得られることを見出した。また予想通り、高い立体選択性で反応が進行した (Scheme 2, 式 1)。本反応は、副生成物をまったく伴わない極めて効率的な合成法であり、分子内ヒドロアミド化反応の初めての報告例である。酸性・塩基性条件化でのアルドール縮合による合成では酸・塩基に弱い官能基を有する基質には適用できないなどの問題点があったが、本手法による合成では、アルキン上に種々の置換基を有する基質においても望みの環化体を得ることができた。また、脂肪族アミン由来のラクタム環の構築を目指し、基質 3 を用いて検討を行った結果、式 1 の場合と比して高温条件 (130°C)、20 mol % の触媒量を必要としたが、望みの反応が進行し、中程度から良好な収率で環化体 4 が得られることを見出した。また式 1 の場合とは異なり、いずれの場合も生成物の異性化は起こらず、単一生成物として得ることができた。



Scheme 1. Synthetic strategy for α -alkylidene- γ -lactams III



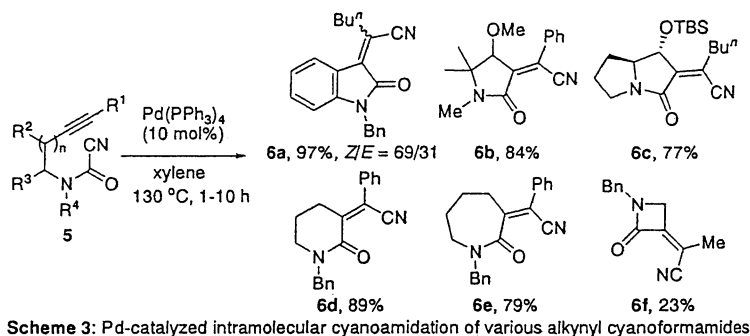


Scheme 2. Intramolecular hydroamidation of alkynylformamides 1 and 3

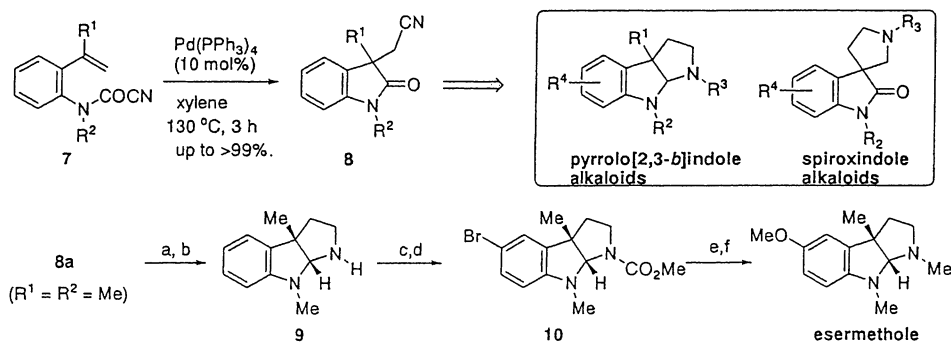
2. β 位にシアノ基を有するラクタム環の新規合成法の開発

次に、著者は分子内ヒドロアミド化反応では構築することができなかった四置換アルケン類の選択的合成を目指し、分子内にアルキンを含むシアノギ酸アミド5を用いて検討を行った。その結果、10mol%のPd(PPh₃)₄触媒存在下、キシレン中130度に加熱することで望みの分子内シアノアミド化反応が円滑に進行することを見出した。アニリン誘導体からは α , β -不飽和ニトリル基を有するオキシインドール6aをアルケン部の幾何異性体混合物として、収率97%で得ることができた(Scheme 3)。反応はアニリン誘導体だけでなく、脂肪族アミン誘導体にも適用可能であり、環化体6bは収率84%で得ることができた。脂肪族アミン誘導体を基質として用いた場合、アニリン誘導体よりも反応は速やかに進行し、また、生成物はアルケン部の異性化がまったくおこらず単一異性体として得ることができた。アミノ酸誘導体からも光学活性な二環性の環化体6cを良好な収率で得ることができた。さらに本反応は4, 6, 7員環ラクタム合成にも適用でき、ラクタム6d, 6e, 6fをそれぞれ収率23%, 89%, 79%で単一生成物として得ることができ、本反応は先に述べたロジウム触媒を用いた分子内ヒドロアミド化反応よりも幅広い基質に適用可能な優れた反応であることを明らかにした。

さら特筆すべきは、本反応が分子内にアルケンを含む基質においても進行することである(Scheme 4)。すなわち、1, 1-二置換アルケンを含むシアノギ酸アミド7を同反応条件に付したところ、四級炭素を有するオキシインドール8をほぼ定量的に得ることができた。本反応により導入されたシアノ基は様々な官能基変換が可能であるが、特に反応成績体8は、そのシアノ基を還元することで三環性のピロロ[2,3-*b*]インドール骨格やスピロオキシインドール骨格へと導くことができる有用な合成中間体である。実際に、その一例として、7から既知のアルカロイド esermetholeへと導いた。すなわち、8のシアノ基を還元し、ピロロインドール骨格9を構築した後、芳香環への修飾を行うことで esermetholeへと収率よく導



Scheme 3: Pd-catalyzed intramolecular cyanoamidation of various alkynyl cyanoformamides



Scheme 4: Cyanoamidation of 7 and the application to the synthesis of esermethole. Reagents and conditions: (a) 30% H₂O₂, 1N NaOH, MeOH, 0 °C, 5 h, 77%; (b) LAH, THF, reflux, 2 h, 57%; (c) ClCO₂Me, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C, 2 h, 78%; (d) NBS, DMF, 0 °C, 2 h, 92%; (e) CuI, NaOMe, MeOH/DMF, 120 °C, 2 h, 70%; (f) LAH, THF, reflux, 2 h, 96%

くことができ、本分子内シアノアミド化反応がピロロ [2,3-*b*] インドールアルカロイド類やその誘導体合成の有効な手法であることを示した。

論文審査の結果の要旨

遷移金属触媒を用いた一酸化炭素共存下の不飽和アルコールや不飽和アミンのカルボニル環化反応はラクトンやラクタムなど様々な複素環化合物の非常に有用な合成法である。しかし、一酸化炭素の使用はその毒性のため取り扱いが困難であり、特に実験室レベルではその貯蔵や輸送が制限されることも少なくない。そこで、申請者は一酸化炭素を用いない新規ラクタム環合成法の開発を目指し、不活性であるギ酸アミドの C-H 結合を遷移金属触媒により活性化することにより、 α -アルキリデン- γ ラクタム環の立体選択的合成を計画した。また、シアノギ酸アミドの C-CN を同様に活性化することができれば、一挙にラクタム環の構築とシアノ基の導入ができ、種々の官能基化された多置換ラクタム環を合成できると考えた。これらの反応で得られる骨格は、種々の生物活性天然物へと導きうる有用な合成中間体であり、本骨格を立体選択的に合成することは創薬化学の見地からも非常に重要である。

1. α -アルキリデン- γ ラクタム環の新規合成法の開発

ギ酸アミドの C-H 結合活性化を利用した類似のヒドロアミド化反応は過酷な反応条件を要し、また利用できる反応基質も限られていた。そこで、申請者は容易に合成可能なギ酸アミドに対し、種々の反応条件下、反応の再検討を行った結果、10mol%の $\text{Rh}_4(\text{CO})_{12}$ 触媒存在下、トルエン中100度に加熱することで望みの分子内ヒドロアミド化反応が速やかに進行し、最高85%収率でラクタム体が得られ、また予想通り、高い立体選択性で閉環反応が進行することを見出した。本反応は、副生成物をまったく伴わない極めて効率的な合成法であり、分子内ヒドロアミド化反応の初めての報告例である。酸性・塩基性条件下でのアルドール縮合による合成では酸・塩基に弱い官能基を有する基質には適用できないなどの問題点があったが、本手法によりアルキン上に種々の置換基を有する基質においても望みの環化体を得ることに成功した。また、脂肪族アミン由来のラクタム環構築を検討した結果、中程度から良好な収率で環化体が見出された。いずれの場合も生成物の異性化はおこらず、単一生成物として合成している。

2. β 位にシアノ基を有するラクタム環の新規合成法の開発

次に、申請者は分子内ヒドロアミド化反応では構築することができなかった四置換アルケン類の選択的合成を目指し、分子内にアルキンを含むシアノギ酸アミドを用いて検討を行った。その結果、10mol%の $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 触媒存在下、キシレン中130度に加熱することで望みの分子内シアノアミド化反応が円滑に進行することを見出した。アニリン誘導体からは α , β -不飽和ニトリル基を有するオキシインドールをアルケン部の幾何異性体混合物として、収率97%で得ている。反応はアニリン誘導体だけでなく、脂肪族アミン誘導体にも適用可能であり、環化体を収率84%で合成した。脂肪族アミン誘導体を基質として用いた場合、アニリン誘導体よりも反応は速やかに進行し、また、生成物はアルケン部の異性化がまったくおこらず単一異性体として得ることに成功している。アミノ酸誘導体からも光学活性な二環性の環化体を良好な収率で変換した。さらに、本反応は4, 6, 7員環ラクタム合成にも適用可能で、本反応は先に述べたロジウム触媒を用いた分子内ヒドロアミド化反応よりも幅広い基質に適用可能な優れた反応であることを明らかにした。

さらに本反応の特徴は、分子内にアルケンを含む基質においても進行することである。すなわち、1, 1-二置換アルケンを含むシアノギ酸アミドを同反応条件に付し、四級炭素を有するオキシインドールをほぼ定量的に得た。本反応により導入されたシアノ基は様々な官能基変換が可能であるが、特に反応成績体は、そのシアノ基を還元することで三環性のピロロ [2,3-*b*] インドール骨格やスピロオキシインドール骨格へと導くことができる有用な合成中間体である。実際に得られた生成物のシアノ基を還元し、ピロロインドール骨格を構築したのち、芳香環への修飾を行うことで *esermethole* の合成にも成功しており、本分子内シアノアミド化反応がピロロ [2,3-*b*] インドールアルカロイド類やその誘導体合成の有効な手法であることを明らかにした。

以上の研究は、通常不活性な炭素-水素および炭素-炭素結合を選択的に活性化する手法の開発に成功し、それらが種々の官能基化された多置換ラクタム環の合成に応用可能であることを初めて明らかにした。本研究により得られた知見は、有機金属化学の発展に重要な知見を含んでおり、またホルムアミドやシアノギ酸アミドを合成中間体とした生物活性化合物の

合成研究に有用な指針を与えるものとする。

よって、本論文は博士（薬学）の論文として価値あるものとする。

更に、平成19年2月23日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。