

京都大学	博士（薬学）	氏名	上崎 春陽
論文題目	パラジウム触媒を用いた分子内アミド化を経由するラクタム環化反応の開発		

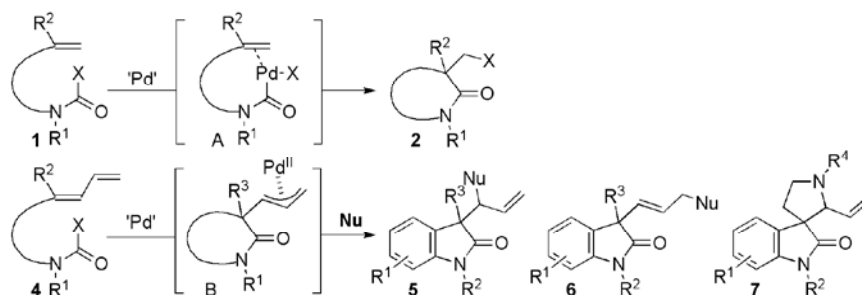
（論文内容の要旨）

序論

ラクタム構造は多くの生物活性天然物および合成医薬品の主要な構成要素である。したがって、高度に官能基化されたラクタム構造の迅速な構築は、医薬品合成における重要な課題であり、今なお、洗練された合成法の開発が求められている。本研究では遷移金属触媒を用いた分子内不飽和結合のアミド化を伴う環化反応を利用して、高次ラクタム構造の単段階構築に取り組んだ。すなわち、分子内の適切な位置にオレフィンと有するギ酸アミド誘導体**1**にパラジウム触媒を作用させ、カルバモイル金属錯体**A**を発生させる。これに不飽和結合が挿入することで α 位に四級炭素を有するラクタム**2**が得られると考えた。同様の手法でジエン**4**を適切な求核剤存在下で反応させると、 π -アリルパラジウム錯体**B**を経由して、ラクタム

5および**6**が得られる。

さらに分子内に窒素求核部位を有する基質に適用すればスピロラクタム**7**を合成できると期待した。こうして得られたラクタム化合物は様々な生物活性化合物へと誘導可能である。



第一章 炭素-炭素結合活性化を利用した α,α -二置換ラクタム形成反応の開発

シアノギ酸アミド**1a**を、2 mol %のPd(dba)₂、4 mol %の*t*-Bu₃P存在下、キシレン中100 °Cに加熱すると、C-CN結合の開裂と分子内閉環反応が速やかに進行し、高収率で目的とする α,α -二置換ラクタム**2a**を与えた（Table 1, entry 1）。本手法は反応基質に存在する官能基の影響を受けることなく進行し、様々な3,3-二置換オキシインドールを高収率で合成することができた。一方、オキシインドール以外のラクタム合成には、本条件よりも10 mol %のPd(PPh₃)₄を触媒として用いる条件が

Table 1. Enantioselective Intramolecular Cyanoamidation.

Reaction scheme showing the conversion of **1a** to **2a** using a palladium catalyst ('Pd', mol %) and an additive (100 mol %) in a solvent at 130 °C. The structure of the ligand **A** is also shown.

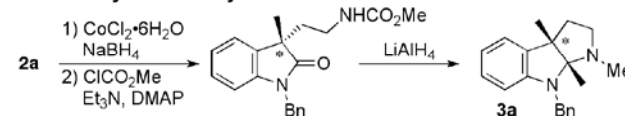
entry	'Pd' (mol %)	solvent	additive	time (h)	yield (%)	ee (%)
1 ^a	Pd(dba) ₂ (2)/ <i>t</i> -Bu ₃ P (4)	xylene	—	0.25	98	—
2	Pd(dba) ₂ (2)/ A (8)	↓	—	6	92	68
3	↓	NMP	—	0.25	97	56
4	↓	decalin	—	24	83	74
5	↓	↓	NMP	7	quant	78
6 ^a	↓	↓	DMPU	24	quant	81

^a The reaction was performed at 100 °C.

Chemical structures of NMP, DMI, and DMPU.

^a The reaction was performed at 100 °C.

Scheme 1. Synthesis of Pyrrolooxindole.



より有効であることがわかった。次に、環化と同時に生じる四級炭素の立体制御を目指し、種々の光学活性配位子を組み合わせる環化反応を検討した。その結果、単座および二座の光学活性なホスフィン配位子では良好なエナンチオ選択性は認められなかったが、ホスホロアミダイト型配位子**A**を用いると、68% eeとまずまずの選択性で**2a**を得ることができた（entry 2）。さらに溶媒および添加剤を検討したところ、デカリン溶媒に1当量のDMPUを加えると、100 °Cでも反応が完結し、エナンチオマ一過剰率も81%と最も良い選択性を示した（entry 6）。また、得られた環化体**2a**を3工程でピロロイ

ンドール**3a**へと誘導することにも成功した (Scheme 1)。

第二章 ジエンのアミド化を経由するスピロラクタム合成法の開発

o-ジェニルアニリンから誘導したクロロギ酸アミド誘導体 **4a** に種々の求核剤存在下、パラジウム触媒を作用させ、1'-および 3'-置換アリルオキシインドール誘導体の合成を試みた (Table 2)。まず、ギ酸アンモニウムを還元剤とするジェンのヒドロアミド化を検討したところ、ジェンに対し 1,2-付加が進行したラクタム **5** (Nu = H) が選択的に得られた (entry 1)。次に様々な外部求核剤を加えて検討したところ、本反応は比較的酸性度の高い窒素求核種を用いた時にアリル位置換反応が良好に進行することがわかった (entries 2-5)。また、酸素求核種 (entries 8, 10) や有機ホウ素試薬 (entries 11, 12) も利用でき、それぞれ対応する環化アリル置換体 **6** を与えることがわかった。興味深いことにベンジルアルコール存在下の反応では、酸素求核種による置換反応は進行せず、還元体 **6** (Nu = H) のみを選択的に与えた (entry 9)。続いて、本手法を 3,3'-ピロリジニル-スピロオキシインドール骨格の合成へと展開した (Scheme 2)。先ほどの検討結果で良好な収率を与えた

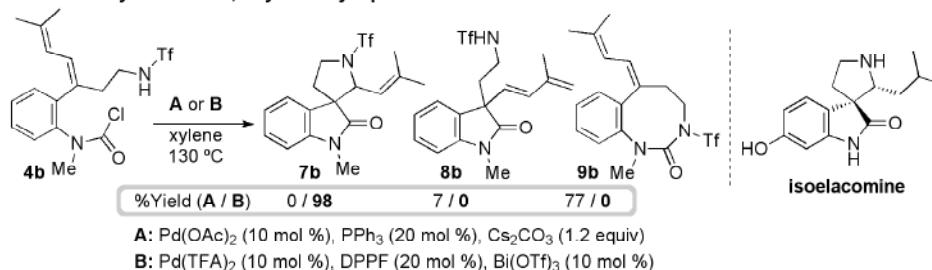
Table 2. Pd-Catalyzed Reactions Involving Nucleophilic Attack.

entry	'Pd' (mol %)	base	Nu-H	yield (%)	
				5	6
1 ^a	[Pd(π -allyl)Cl] ₂ (5) Pd(OAc) ₂ (10)	Cs ₂ CO ₃	HCO ₂ NH ₄	89 (Nu = H)	0
2			<i>p</i> -NsNH ₂	0	51
3			<i>p</i> -TsNH ₂	0	73
4			TfNH ₂	0	94
5			indole	0	62
6			aniline	0	0 ^b
7			morpholin	0	0 ^b
8			PhOH	0	81
9			BnOH	0	97 (Nu = H)
10			PhCO ₂ H	0	74
11			PhB(OH) ₂	0	58
12			Ph-CH=CH-B(OH) ₂	0	37

^a The reaction was performed at 100 °C. ^b Corresponding ureas were obtained.

用いた時にアリル位置換反応が良好に進行することがわかった (entries 2-5)。また、酸素求核種 (entries 8, 10) や有機ホウ素試薬 (entries 11, 12) も利用でき、それぞれ対応する環化アリル置換体 **6** を与えることがわかった。興味深いことにベンジルアルコール存在下の反応では、酸素求核種による置換反応は進行せず、還元体 **6** (Nu = H) のみを選択的に与えた (entry 9)。続いて、本手法を 3,3'-ピロリジニル-スピロオキシインドール骨格の合成へと展開した (Scheme 2)。先ほどの検討結果で良好な収率を与えた

Scheme 2. Synthesis of 3,3'-Pyrrolidinyl-spirooxindoles.



4b を用い、前述

の条件下反応させると、目的のスピロラクタム **7b** は一切得られず、ジェン **8b** およびウレア **9b** がそれぞれ 7%、77%の収率で得られた。パラジウム触媒および添加剤を検討した結果、10 mol %の Pd(TFA)₂、20 mol %の DPPF に、Bi(OTf)₃ を添加する条件において目的のラクタム **7** が 98%の収率で選択的に得られることを見出した。さらにこの条件を用いて isoelamcomine の形式合成を達成した。

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

高度に官能基化されたラクタム構造は生物活性天然物および合成医薬品の主要な構成要素であり、その迅速かつ効率的な構築法の開発は、有機合成化学における重要な研究課題である。申請者は、高次ラクタム構造の単段階構築法として、分子内に不飽和結合を有するギ酸アミド誘導体に対する遷移金属触媒ワンポット環化反応の開発に取り組み、シアノギ酸アミド体の炭素-炭素結合活性化を利用した α,α -二置換ラクタム形成反応の開発とジェンのアミド化を経由するスピロラクタム合成法の開発に関して、以下の研究成果を見出した。

シアノギ酸アミドの分子内シアノアミド化反応に関しては、基質構造に依存する2つの最適環化反応条件を見出し、四置換炭素含有オキシインドール類の一般合成法を確立した。さらに本環化反応の不斉化にも挑戦し、ホスホロアミダイト型配位子を用いることでエナンチオマー過剰率を81%までに向上させ、ピロロインドールの不斉合成にも成功した。さらに本法をジェニルクロロギ酸アミドの分子内アミド化へと展開し、新規な複合触媒 $\text{Pd}(\text{TFA})_2/\text{Bi}(\text{OTf})_3$ を用いたスピロラクタム環化反応の開発と isoelacomine の形式全合成を達成した。

よって本論文は博士(薬学)の学位論文として価値あるものと認める。

さらに、平成22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。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 平成 年 月 日以降