

生物活性含窒素天然物の全合成研究：新規合成法の開拓から創薬先導化合物の開発まで

中川 昌子¹⁾**Synthetic Study of Biologically Important Nitrogen Containing Natural Products:
Development of New Methodology and Design of Leading
Compounds for New Pharmaceuticals**

Masako NAKAGAWA

*Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chiba University, 1-33 Yayoi-cho,
Inage-ku, Chiba City 263-8522, Japan*

(Received December 17, 2002)

Synthetic study of biologically important nitrogen-containing natural products and development of new methodologies and design of leading compounds for new pharmaceuticals are described. The first total synthesis of eudistomines, manzamine C, martefragin A, cerebroside B1b, and symbioramide was accomplished and the absolute configurations of the stereogenic centers were determined. A novel methodology useful for the synthesis of alkaloids that have perhydroisoquinoline ring system such as manzamine A and B, and related alkaloids, nakadomarin A and dynemicin A, is presented. Sphingolipids, 4-stereoisomers of 1-phenyl-2-palmitoylamino-3-morpholino-1-propanol, were synthesized and antimalaria activity was investigated. Inhibition of DNA primase by sphingosine and its analogues is described. A new synthetic methodology for alkylation and reduction of imines has been developed, and the first example of a reagent-controlled enantioselective Pictet-Spengler reaction is described. Also novel and convenient methods using transition metal and rare earth metals including alkene metathesis, asymmetric Diels-Alder reaction, imino ene reaction, selective allylic halogenation, enantioselective Pictet-Spengler reaction, and enantioselective physostigmine synthesis are described.

Key words—synthesis; eudistomins; manzamines; nakadomarin A; ring closing metathesis; Yb(OTf)₃-TMSCl

はじめに

医薬品・農薬・香料・食品添加物・その他種々の機能性分子にはヘテロ原子を含む環状骨格を有するものが多々見られる。一方スフィンゴシンに代表されるように鎖状アミンは生体の中で重要な役割を演じているものが多い。このように窒素を含む化合物は医薬品、農薬、機能性分子等の探索研究において期待されている化合物群である。本研究では顕著な生物活性を有する含窒素有機化合物、なかんずく微量しか得られない天然物、さらには非天然物を独自の合成方法論を基盤として全合成すると共に、活性ファーマコフォアアの解明、コンピューター化学支

援による活性発現機構解明、そして構造ベースの医薬デザインによる、より機能性の高い医薬先導化合物・人工機能性分子の創製へと展開した。さらにポストゲノム創薬を志向して、含窒素化合物の新規合成反応の開発とコンビナトリアルケミストリーへの展開を計った。含窒素化合物の合成においてはアミン類の不安定性、高極性、吸湿性など取り扱いの難しさがああり、保護基の選択、脱保護の条件、反応条件の設定、さらには分離精製などCHOの化学にもう1つNの特性を加味しなければならない。合成戦略としては、合理的な、かつ量的供給の可能な骨格構築法を考案し、立体制御、多官能基のそれぞれの保護基の選択、さらには官能基変換や導入の順序など多数の制約を克服して多数の不斉中心を持つ多官能基性含窒素化合物の合成を達成した。さらに合成の途上で含窒素化合物に対する新規反応、新規不斉反応の開発を行った。

千葉大学薬学部 (〒263-8522 千葉市稲毛区弥生町 1-33)

e-mail: nakagawa@chem.kanagawa-u.ac.jp

*本総説は、平成14年度日本薬学会賞の受賞を記念して記述したものである。

1. 生物活性含窒素天然物の合成研究

1-1. 向神経性カビ毒フミトレモルジン B 及び C の全合成 脳機能改善薬を志向した先導化合物の探求を目的として、強い痙攣性かび毒フミトレモルジン B, C さらに関連化合物を L-トリプトファンより立体選択的全合成を達成し絶対構造を決定した (Scheme 1).²⁻⁴⁾

N-メトキシカルボニル-L-トリプトファンメチルエステル **1** から、サイクリックトートマーを利用して 6-メトキシトリプトファン誘導体 **2** を合成した。続く不斉 Pictet-Spengler 反応によって光学活性テトラヒドロ- β -カルボリン **3** を得た。このエステル **3** を L-プロローリン誘導体 **4** と反応させ、脱 Troc 化すると 5 環性中間体 **5** が得られ、これより数工程でフミトレモルジン B の全合成を達成した。さらにフミトレモルジン C の 12 位の両異性体も合成した。⁵⁾

また中間体をも含めて活性評価を行い、構造活性相関についても考察を行った。活性発現には 12, 13 位の 2 つの α 水酸基や 1 位のジメチルアール基が必須であることなどが明らかになった。

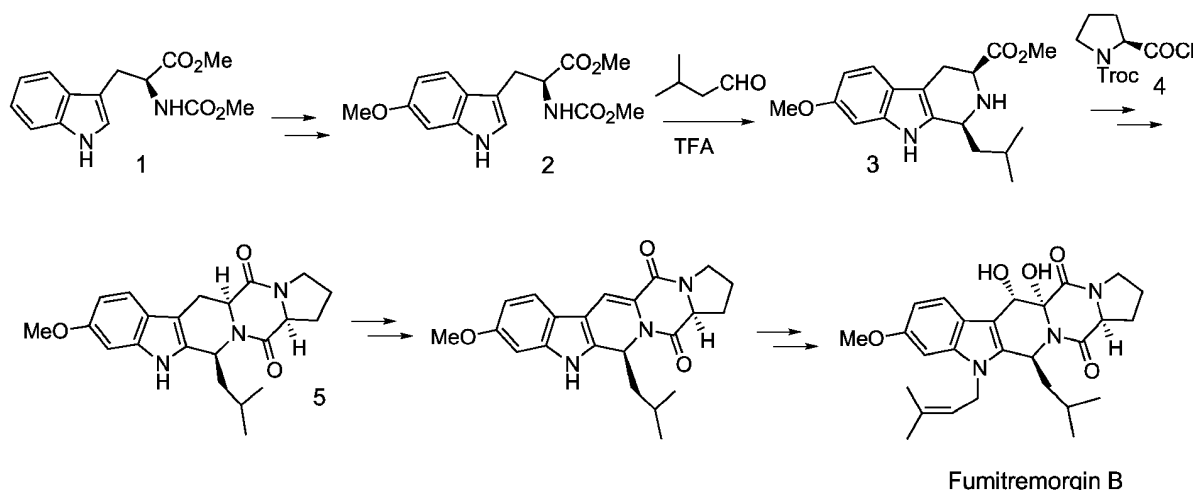
1-2. 海洋産インドールアルカロイドの合成 近年海洋生物から陸上生物には見られない新規な化学構造を有し、かつ興味ある顕著な生物活性を有するインドールアルカロイドが見出されている。これら微量成分の効率的な合成方法の確立と詳細な活性試験や活性発現機構の解明と新規ファーマコフォアの探索を目指して全合成に取り組んだ。

1-2-1. 抗ウイルス性海洋天然物ユーデストミン

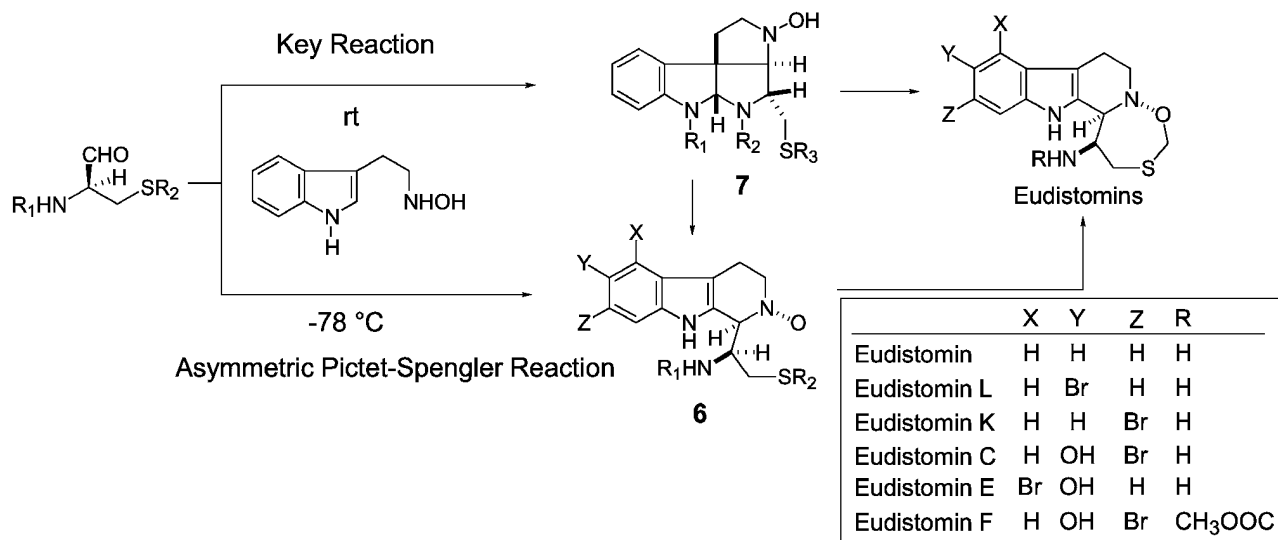
L, K, C, E 及び F の全合成 カリブ海やニュージーランドの群体ホヤから新しいタイプの強い抗ウイルス活性を示す一連の新規 β -カルボリンアルカロイドユーデストミン L, K, C, E 及び F が単離された。海洋天然物で抗ウイルス作用、抗菌作用などを有する (-)-ユーデストミン (C, E, F, K, L) は新規ヘテロ環オキサチアゼピン環を有する β -カルボリンアルカロイドである。そこで不斉 Pictet-Spengler 反応の利用とオキサチアゼピン環の構築法を開発し、D-システイン、トリプタミンより **6** を経て (-)-デブプロモ-ユーデストミン L の最初の全合成に成功すると同時に絶対構造を化学的に立証した。⁶⁻¹⁰⁾ 同時に四環性中間体 **7** を利用したベンゼン部位への位置選択的な置換基の導入法を確立し、(-)-ユーデストミン L の全合成を達成した。¹¹⁾ さらに合成が困難とされている他のベンゼン置換体ユーデストミン K, C, E, F すべての最初の全合成,^{12,13)} さらに芳香族性 β -カルボリン系ユーデストミン H, I, P の合成も達成した (Scheme 2).¹⁴⁾

これら天然物及び非天然型異性体、さらに種々の中間体について活性評価の結果、デブプロモ-D-ユーデストミン L に抗インフルエンザ活性が認められた。

1-2-2. 海綿由来の抗腫瘍性、マンザミンアルカロイド C, A, B, ナカドマリン A の全合成研究 マンザミン類は比嘉ら,¹⁵⁾ ついで中村及び小林ら¹⁶⁾ により沖縄産海綿から単離構造決定されたアルカロイド群であり、その後の沖縄以外の海洋産物からの報告を加えて現在まで 40 種をこえる同族体が見出されており一大マンザミンファミリーを形成して



Scheme 1.



Scheme 2.

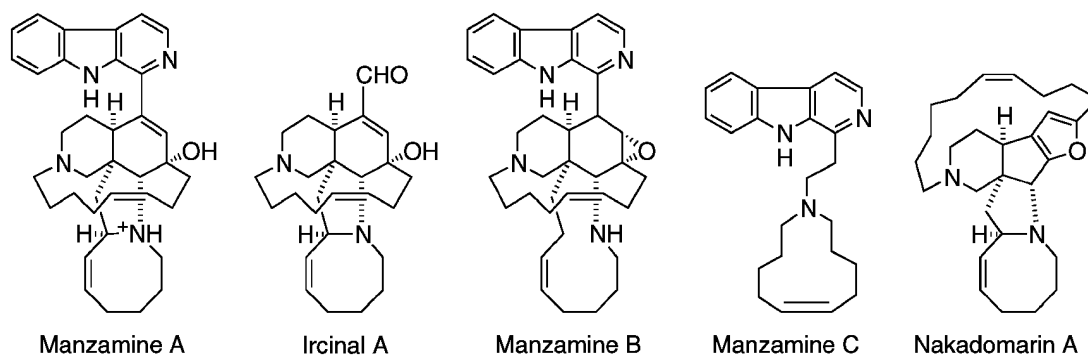


Fig. 1. Representative Manzamine Alkaloids

いる.¹⁷⁾ その代表としてマンザミン A, B, C 及びその生合成前駆体と見なされるイルシナル A, B さらに生合成起源を同じくするアルカロイド群を一部示した。これらはいずれも構造上前例のない特異な環系を持ち、合成化学の見地のみならず、近縁ポリアミン系化合物を含めた生合成の観点からも興味を持たれる化合物群である。加えて生物活性として、抗腫瘍及び抗菌活性を有していること、さらに最近ではアルテミシニンよりも強力な抗マラリア活性を示すことなどが報告¹⁸⁾されるなどその薬理的な側面からも関心が持たれる化合物群である。

そこでまず単純な同族体で含窒素 11 員環を有するマンザミン C 及び各種アナログを合成し構造活性相関を検討した。^{19,20)}

マンザミン A の合成では、独自の効率的な基本

骨格構築法、ポリアザサイクルの合成に有効な手法を開発した (Scheme 3).²¹⁾

すなわち、基本戦略としてシロキシジエンと *N*-アリルスルホニルジヒドロピリジノン類 **8** をジエノフィルとする Diels—Alder 反応によるマンザミン A 及び B の高度に官能基化された共通基本骨格、*cis*-ヒドロイソキノリン環系 **9** を構築する方法を確立した。²²⁾ この方法で位置及び立体選択的にマンザミン A 合成の重要中間体、ラセミ体四環性ヒドロイソキノリン中間体 **10** 合成へのルートを確立した^{23,24)} (Scheme 4)。

続いて不斉源として *L*-セリンから得られる 3 位にアミノ酸残基有する光学活性ジヒドロピリジノン **11** とシロキシジエン **12** との Diels—Alder 反応により高度に置換された光学活性四環性中間体 **14** の合

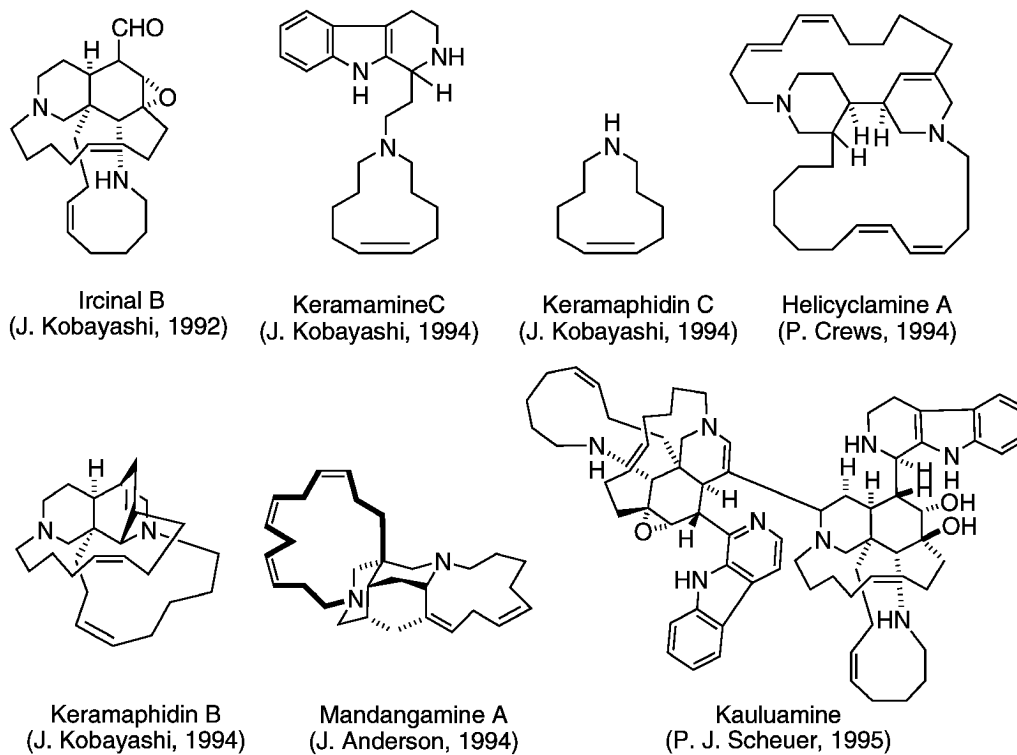
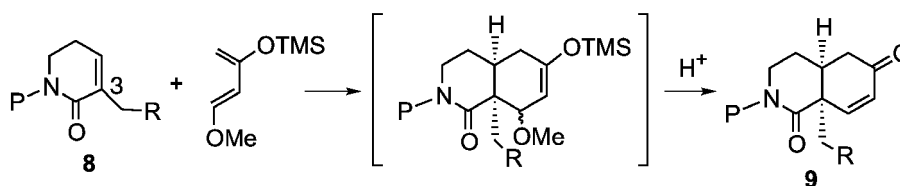


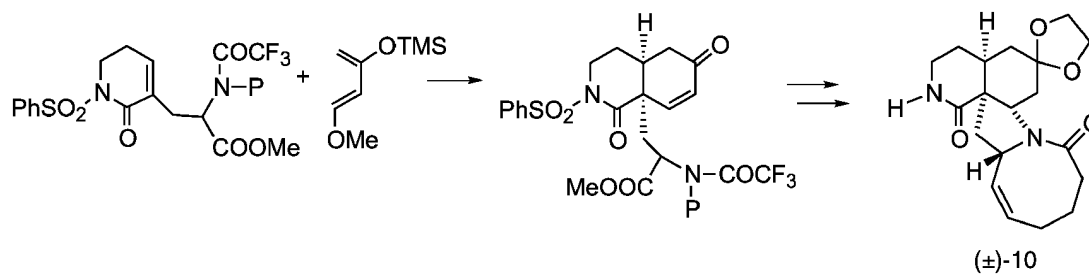
Fig. 2. Manzamine Related Alkaloids

Diels-Alder Reaction to the Functionalized Isoquinolines : *Basic Strategy*

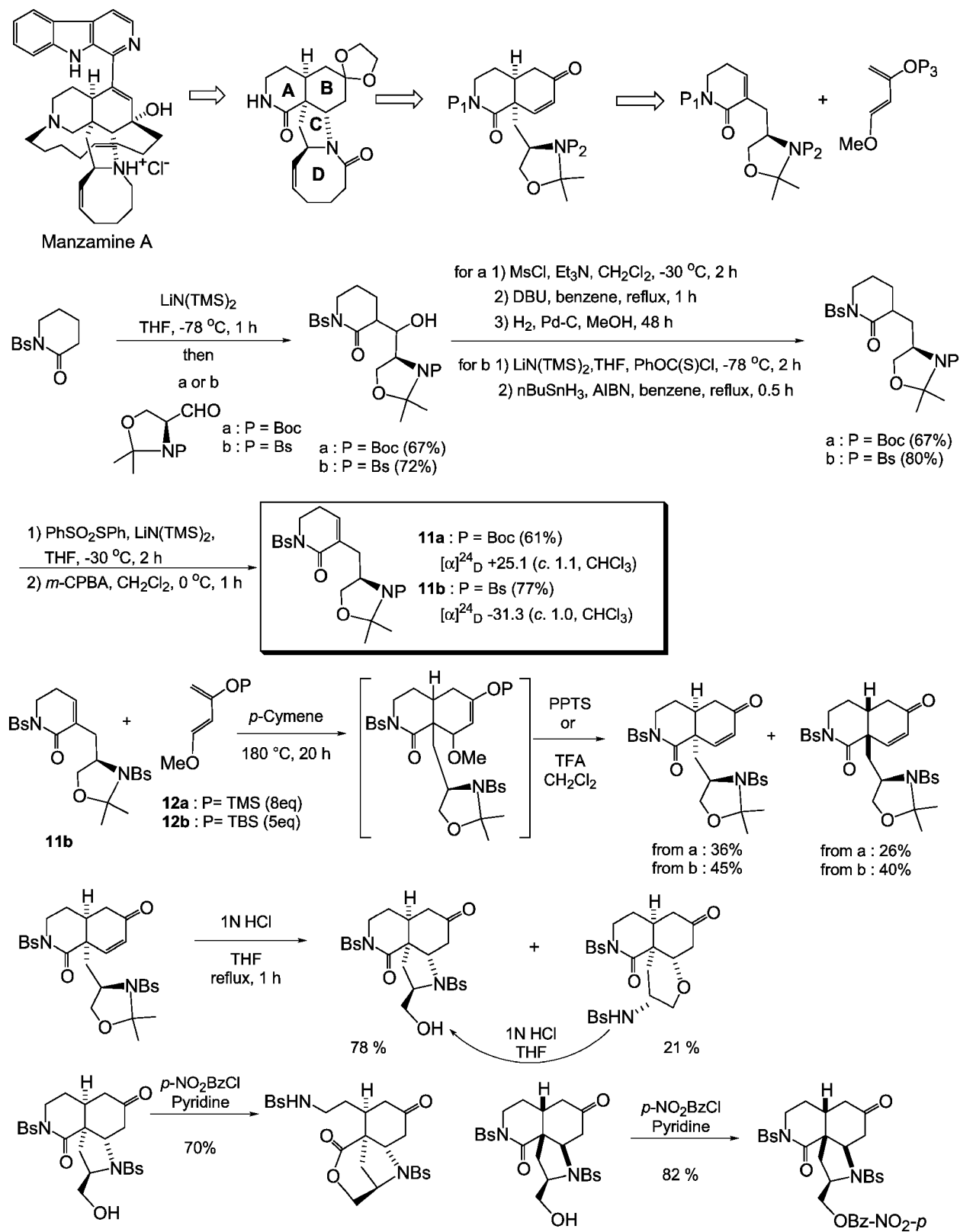
Diels-Alder Reaction of 3-Alkyldihydropyridinone

- Effects of the Substituents
 - N -Protecting Group
 - Substituent at C-3
- Conditions for Effective Diels-Alder Reaction

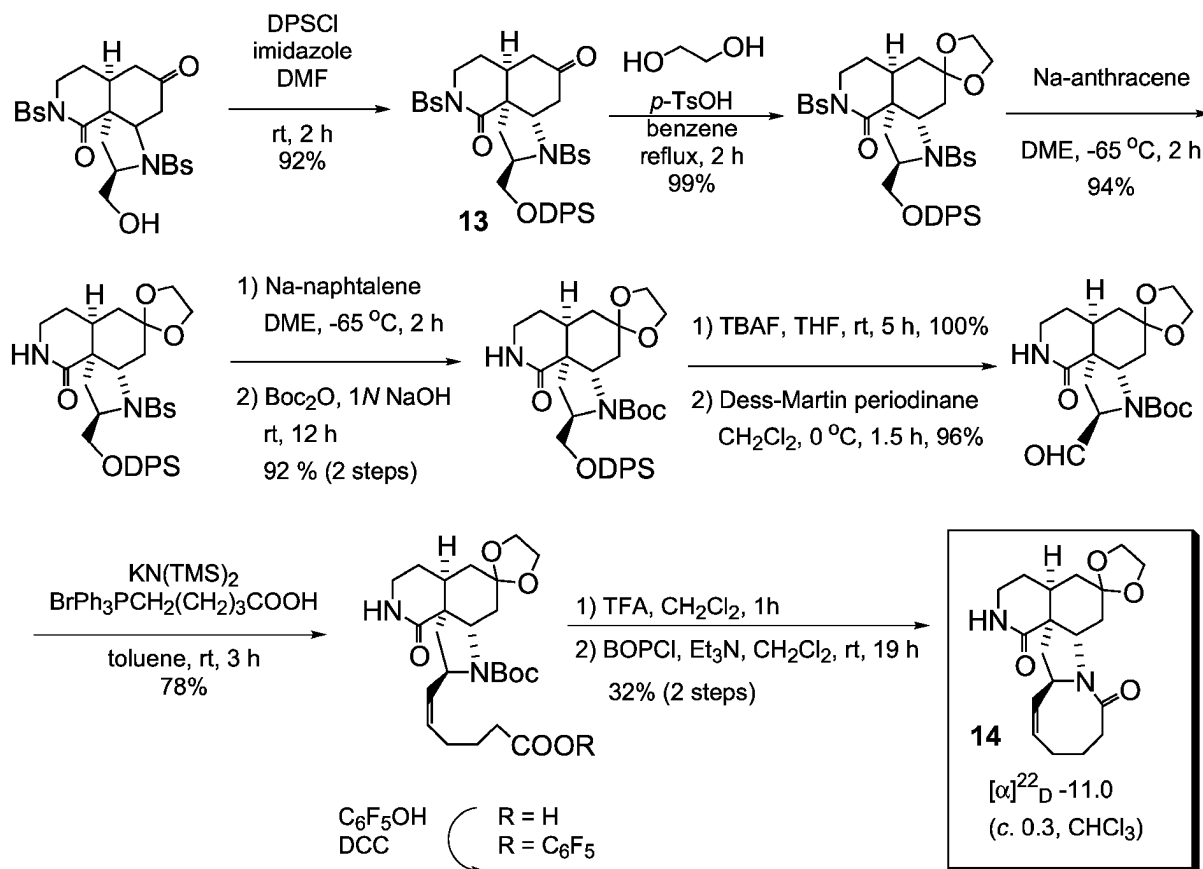
Scheme 3.



Scheme 4.



Scheme 5.



Scheme 5. (continued)

成に成功した (Scheme 5).²⁵⁾

ついで **13** より誘導されるジエン **15** の閉環メタセシス (RCM) の導入によりアゾシン環 **16** を構築した.^{26,27)} 得られた光学活性な高度に官能基化された四環性中間体 **16** からジエン **17** を合成し続く RCM による **13** 員環の構築を経てジオキソイルシナール **A 19** を合成した (Scheme 6). 一方アルデヒド **20** とヒドロキシトリプタミン **21** の Pictet-Spengler 反応により別途合成中間体 **22** を合成した (Scheme 7).

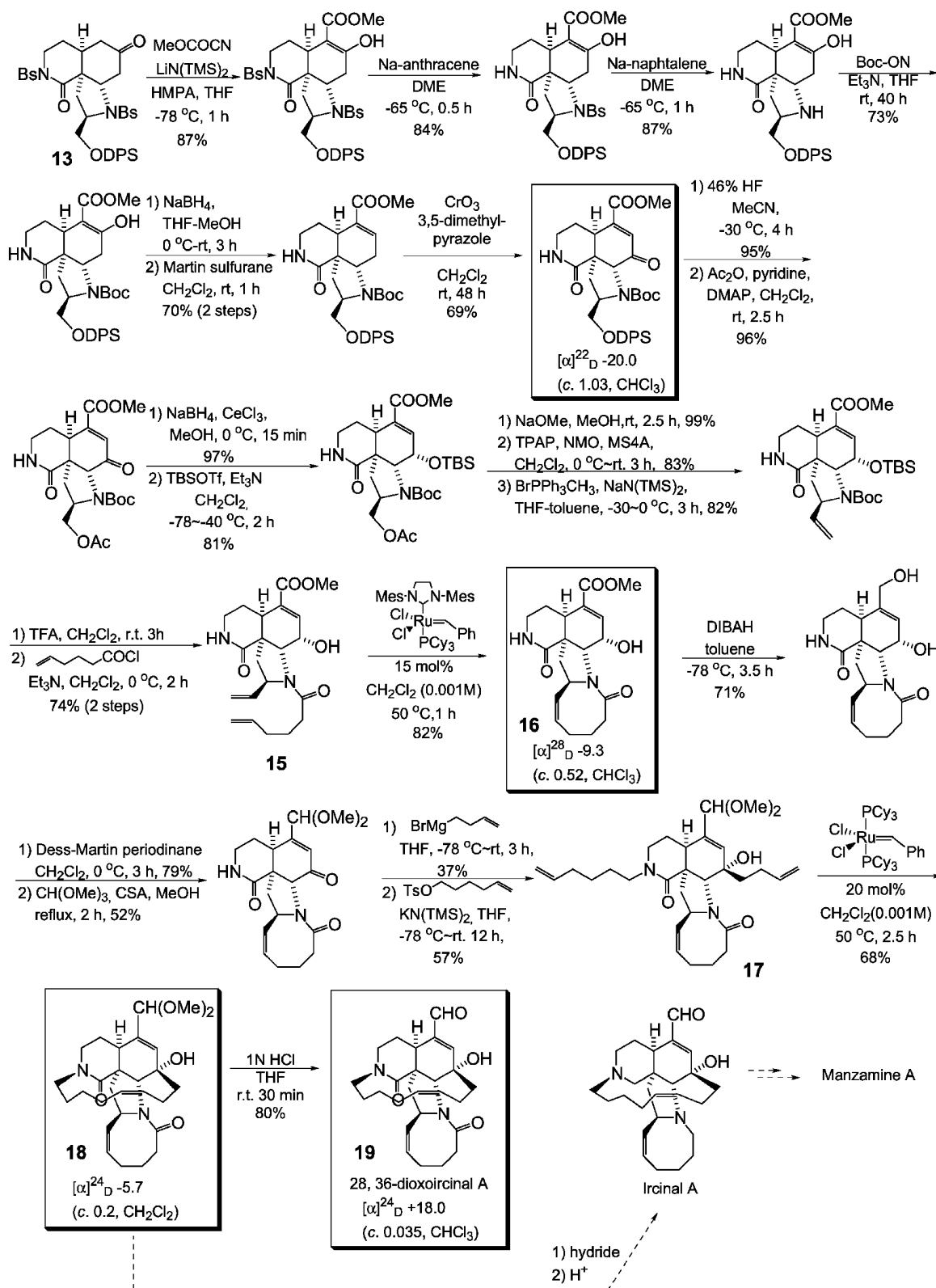
さらに本合成法の延長として (Scheme 8) に示されるようにマンザミン B²⁸⁾ やナカドマリン A 中間体の合成に適用した.

すなわち, 共通中間体 **23** からマンザミン B へのアプローチとして新規ジエン **24** の閉環メタセシスによる中心環系の構築を計画し 3 つのルートによる **24** の合成を検討した (Scheme 9). ルート 1 から 3 はいづれも AB 環構築に新規シロキシジエンと α, β -不飽和エステル又はアルデヒドとの Diels-Alder 反応を用いた. Scheme 10 にはルート 3 に基づく

26 と **27** の Diels-Alder 反応による *cis*-**11** 員環構築の中間体を得た. またルート 2 によるアミノシロキシジエン **30** と **29** の Diels-Alder 反応ではキラルクロム触媒を用いることにより高度に官能基化された付加体 **31** が得られマンザミン B 不斉合成への手がかりが得られた (Scheme 11).

また共通中間体 **23** から **25** を経由するナカドマリン A へのルートとして, まず **23** から **32** への変換に成功した. ついで **32** から誘導されるジエン **33** の光増感酸化反応と塩基によるフラン環構築により光学活性な新規四環性中間体 **34** が L-セリンより 22 steps 通算収率約 2% で得られた (Scheme 12).

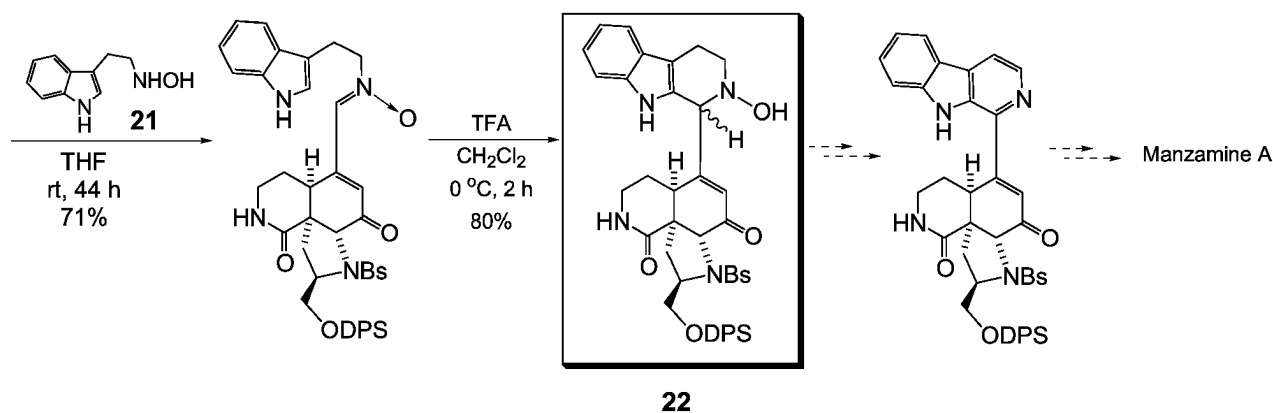
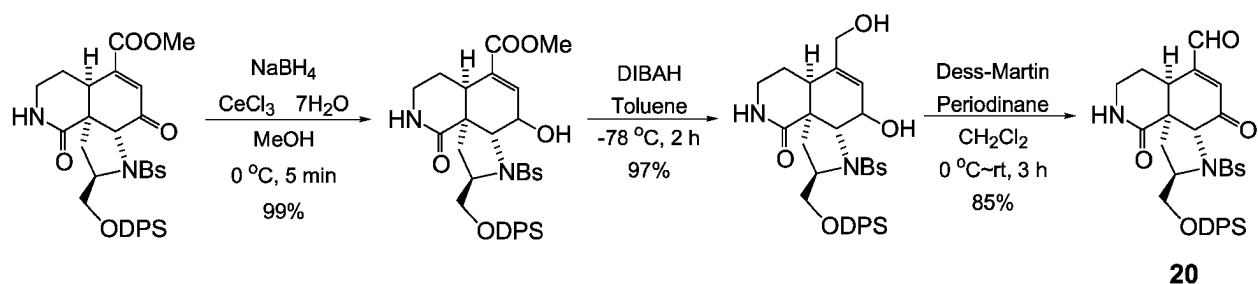
一方 Scheme 13 に示されるようなナカドマリン A の逆合成に基づくナカドマリン A の別途合成を検討した. すなわち, スピロラクタム **37** とフラン誘導體 **36** のカップリング反応と続く **35** のフラン環へのイミニウムカチオンの分子内求電子置換反応を key step とするナカドマリン A の中心骨格 6/5/5/5 環の別途構築法である.²⁹⁾ このルートにより



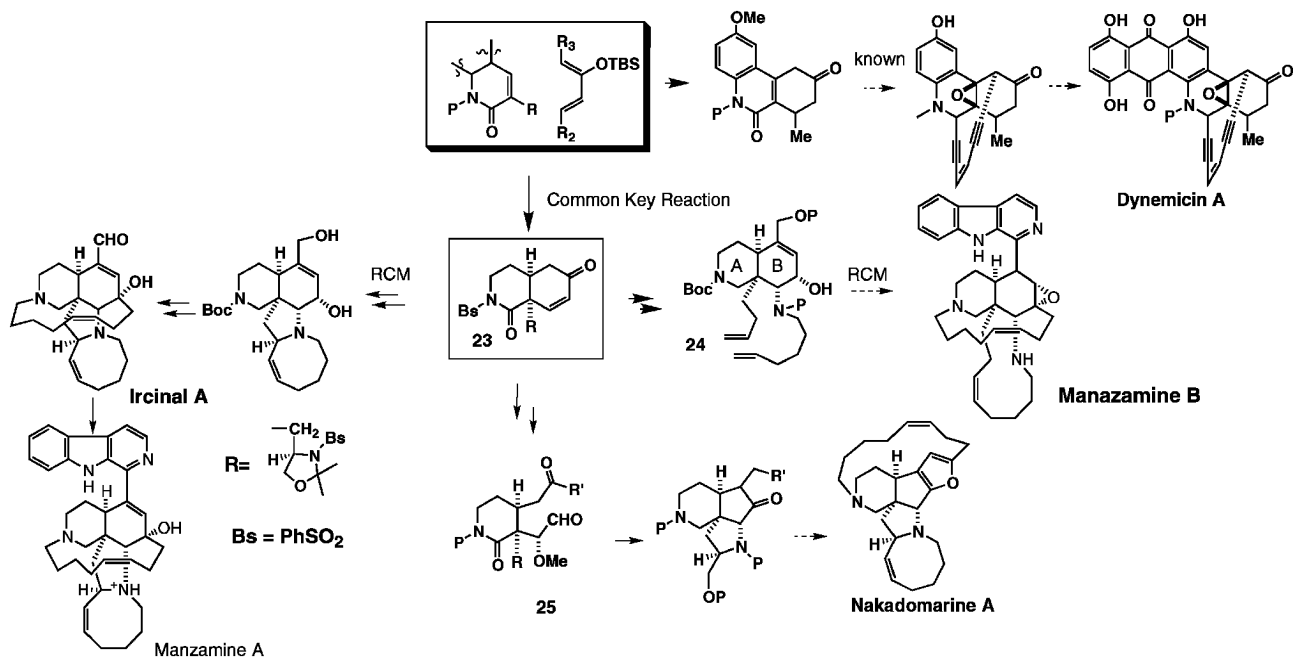
Scheme 6.

Scheme 14 に示されるように **39** の閉環メタセシスにより 5 環性中間体 **40** の構築法を確立した (Scheme 14).

1-2-3. 抗腫瘍性ダイナミシン A 中間体の合成
放線菌由来のダイナミシン A はエンジン環を有する極めて強力な抗腫瘍活性を示す天然物である。



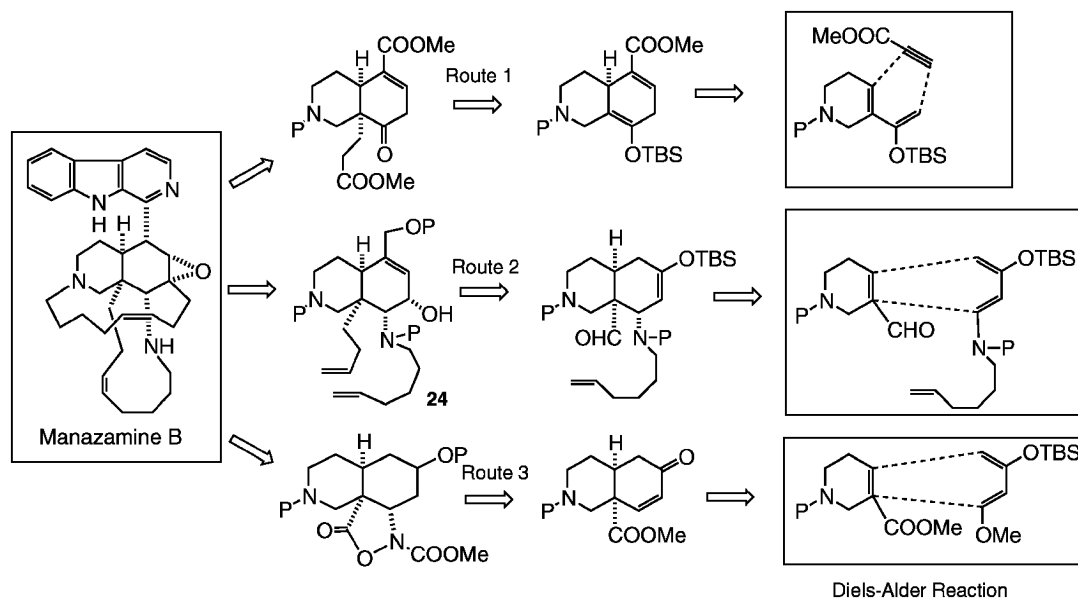
Scheme 7.



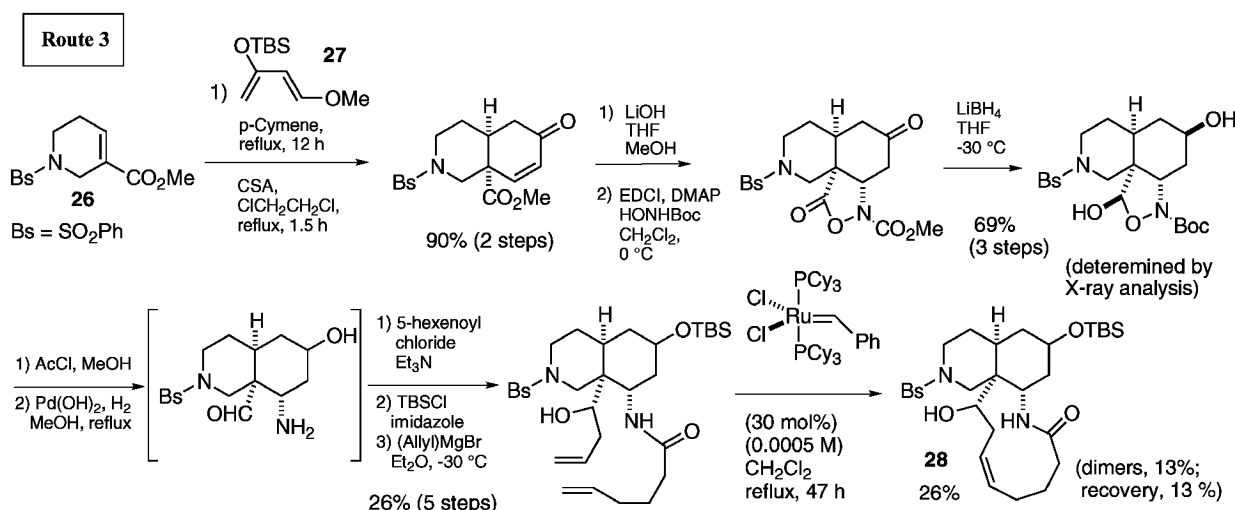
Scheme 8.

海洋産物ではないが、上記マンザミン A 合成で開発した方法論の展開として **41** と **42** の Diels–Alder 反応によるダイナミシン A の重要中間体であるイソキノリン環部 **43** を構築し全合成中間体への変換ルートを確認した (Scheme 15)。^{30–33} この際、**42**

合成に必要なケトン類の有機金属反応を利用する汎用性の高い新規合成法も開発した。³⁴ また、本合成経路の Diels–Alder 反応の不斉化を行うため、後述するようなキラルルイス酸を触媒とする不斉 Diels–Alder 反応開発への展開につながった。



Scheme 9.

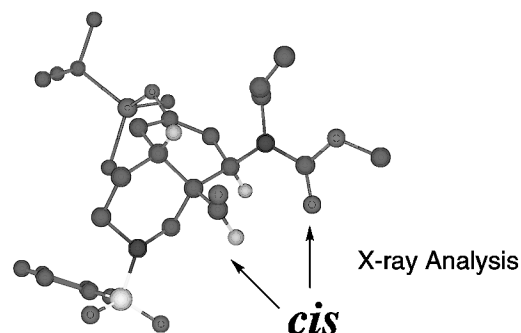
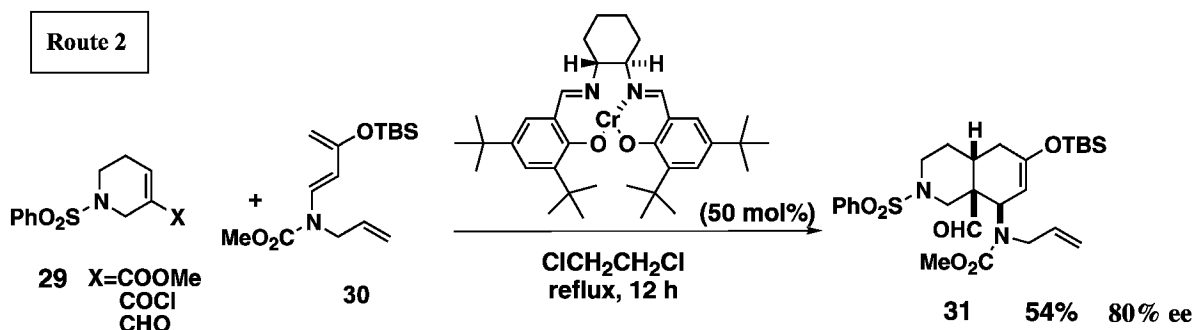


Scheme 10.

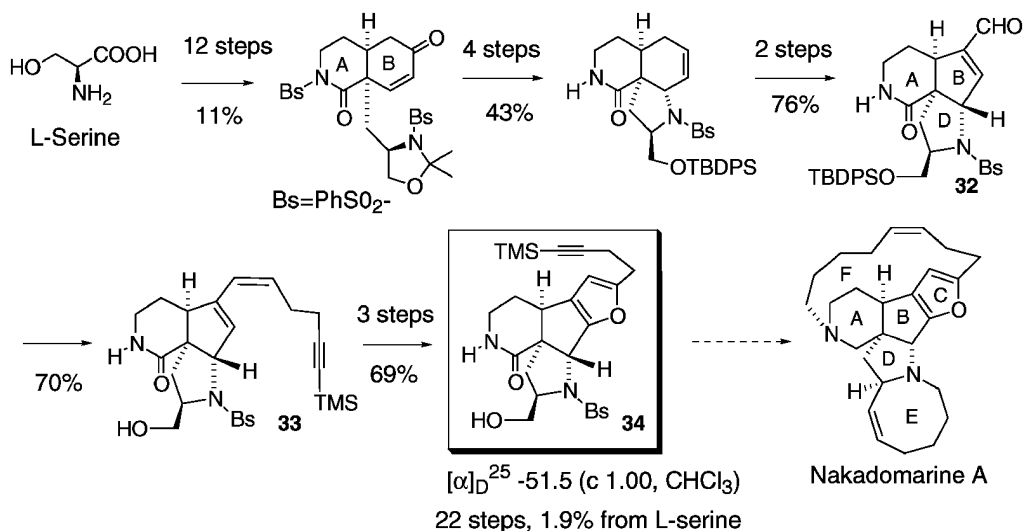
1-2-4. 脂質過酸化抑制物質マルテフラジン A の全合成とコンビナトリアル合成法によるリード化合物の開発研究 マルテフラジン A は富山湾で採集された紅藻アヤニシキ, *Martensia fragilis* Harvey, より単離構造決定されたインドールアルカロイドである。マルテフラジン A はラット肝ミクロソームを用いた脂質過酸化実験において強い酸化作用を示したほか, 血小板凝集抑制作用や抗潰瘍作用も示すことから種々の成人病の予防・治療薬としての開発が期待されている化合物である。そこでまず, 光学活性ホモイソロイシン誘導体とトリプトファン誘導体からマルテフラジン A に至る立体選択

的合成経路を確立した。すなわち, 4 種のマルテフラジン A 異性体の不斉全合成を達成し, 当初不明であった絶対構造が (1'' S, 3'' S) 異性体 44 であることを明確にした (Scheme 16).³⁵⁾ また種々の類縁体の合成を行いマルテフラジン A よりさらに活性の強い類縁体の創製に成功した (Fig. 3)。

さらに活性発現機構の解明を踏まえた構造活性相関研究, さらにインドリルオキサゾール骨格ライブラリー構築を目指して本合成法を固相合成へと発展した。種々の 5-(3-インドリル) オキサゾール誘導体のコンビナトリアル合成法を確立した。³⁶⁾ その一例を Scheme 17 に示した。



Scheme 11.



Scheme 12.

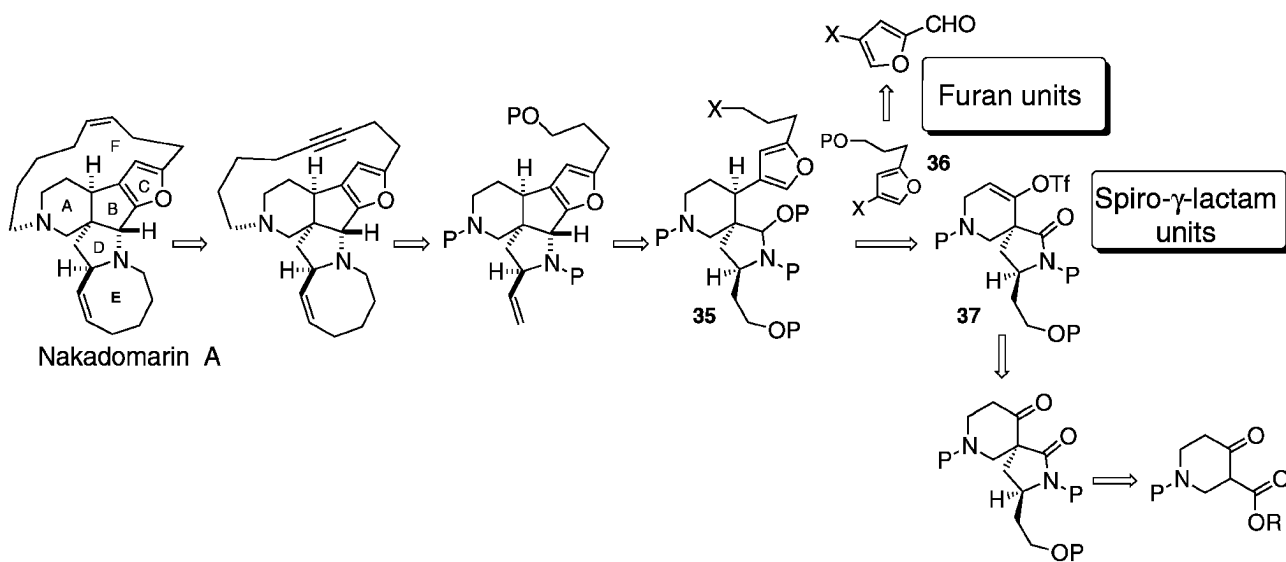
また一方ではさらにインドールと種々のアゾール類や他のヘテロ環との有機金属触媒を用いるカップリング反応で別途合成ルートを確認した。³⁷⁾ 新たな脂質過酸化抑制剤及び高脂血症治療薬の実用化を目指しフラバスタチン-マルテフラジンハイブリッドの合成などを含めた研究を展開した (Fig. 4).

1-3. スフィンゴ脂質関連天然物の合成

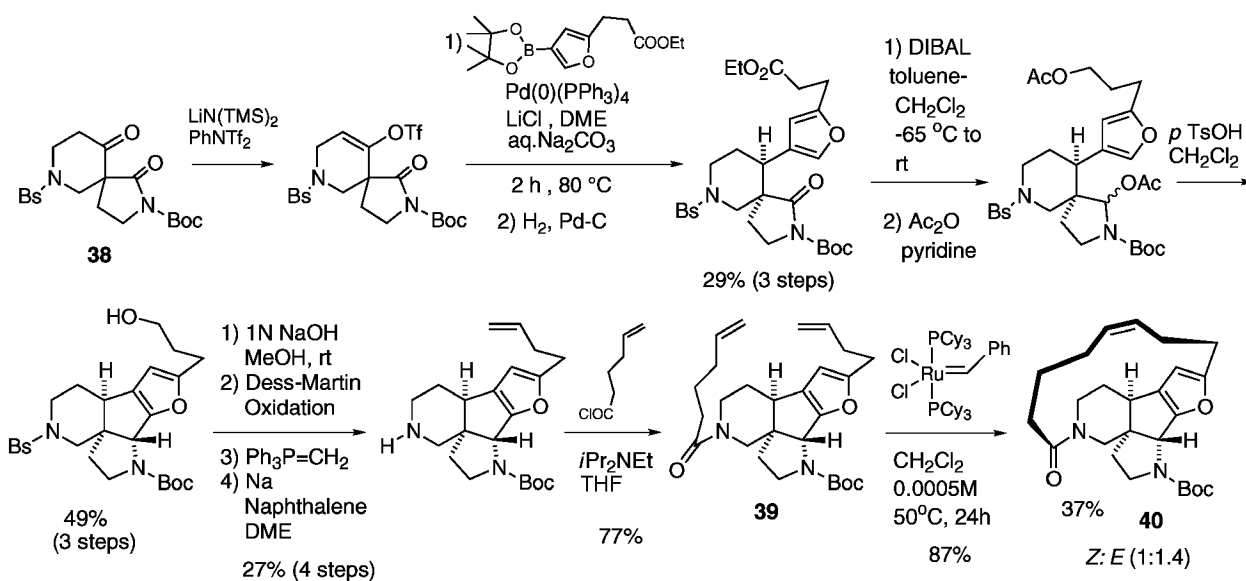
1-3-1. スフィンゴ脂質関連天然物の全合成
ニトロアルドール反応を利用するスフィンゴシンの

立体選択的な合成法を開発し³⁸⁾ 抗潰瘍性セブレロシド B_{1b} の全合成³⁹⁻⁴¹⁾ に続いて Ca^{2+} -ATPase 活性シンビオラミドなどの海洋産セラミドのキラル全合成を達成した (Fig. 5).^{42,43)}

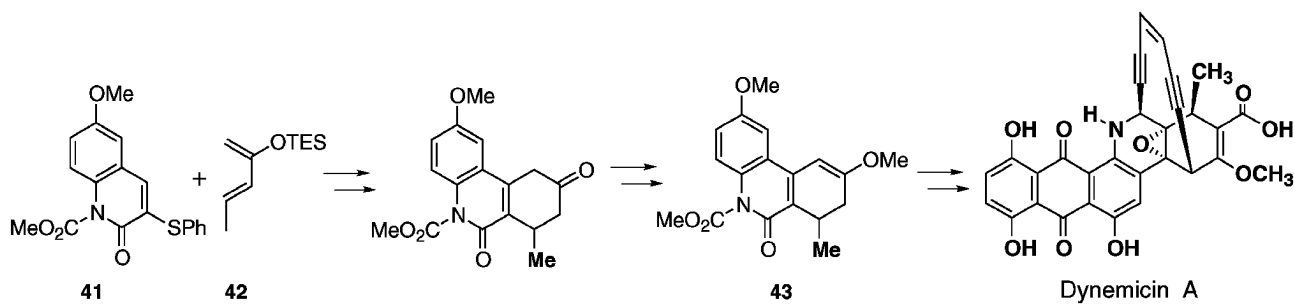
これらスフィンゴ脂質関連天然物の全合成の成果をもとに新規な医薬先導化合物の開発を志向して新たなスフィンゴ脂質のデザインと合成を行い、生物活性評価や計算化学支援による機能発現機構解明を行った。



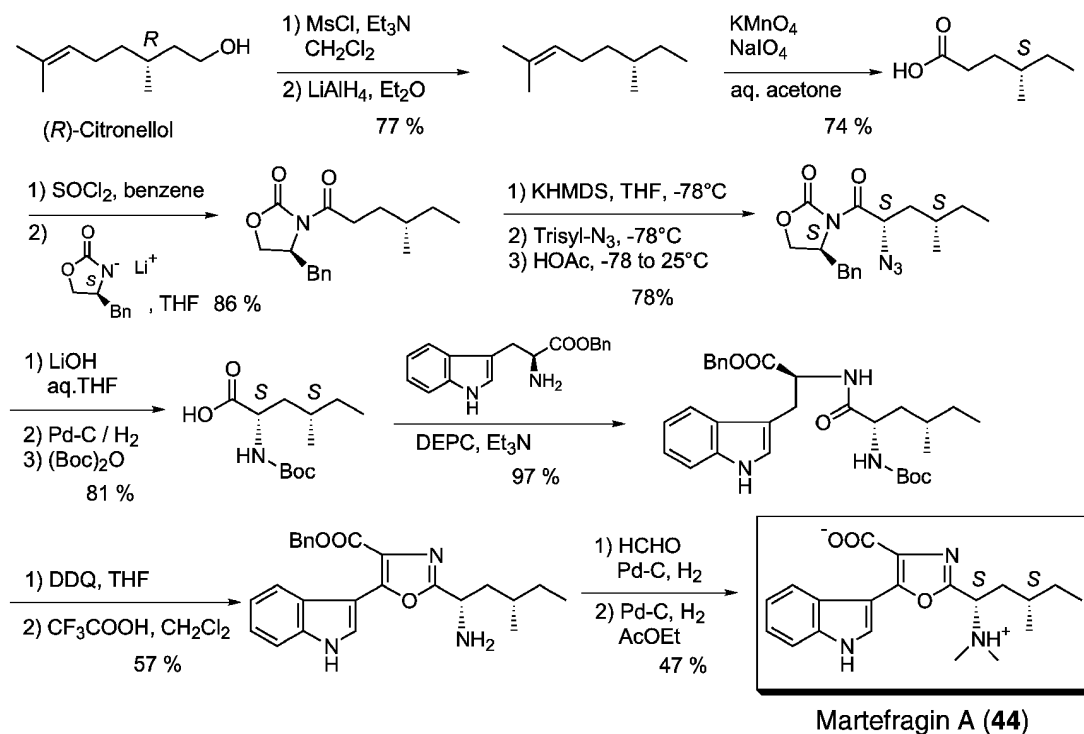
Scheme 13.



Scheme 14.



Scheme 15.



Scheme 16.

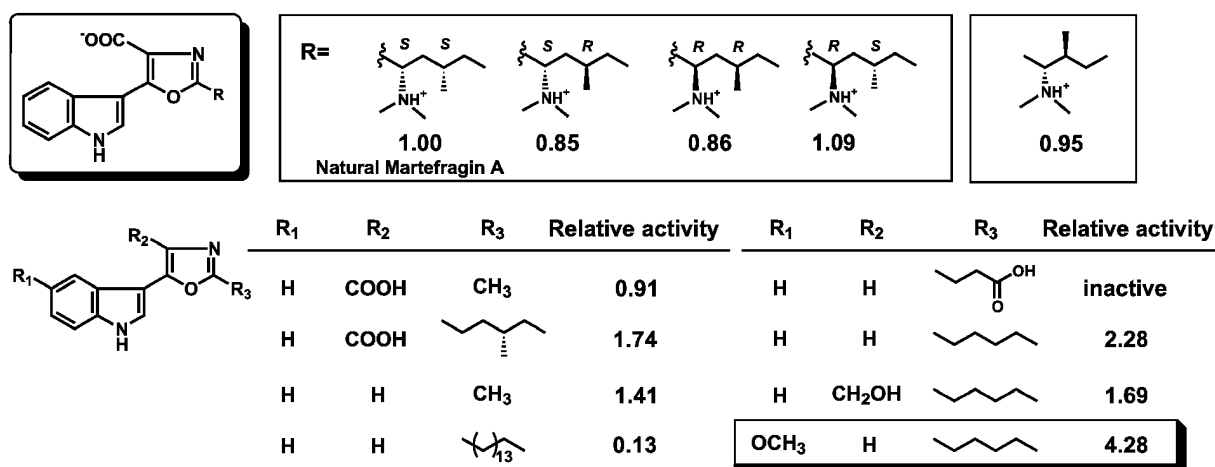
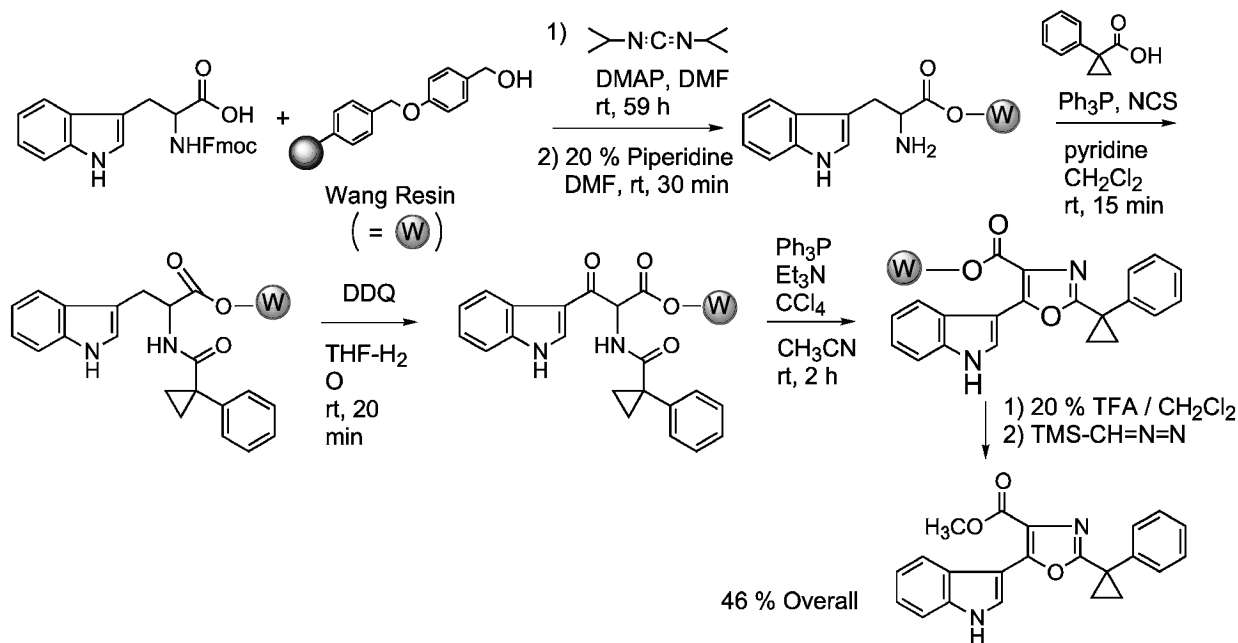


Fig. 3. Effect of Indolyloxazoles on Lipid Peroxidation in Rat Liver Microsomes

1-3-2. スフィンゴ脂質をバイオプローブとするマラリア原虫脂質代謝過程の解明と脂質代謝阻害作用を有する抗マラリア剤の開発研究 スフィンゴ脂質をバイオプローブとするマラリア原虫脂質代謝過程の解明と脂質代謝阻害作用を有する抗マラリア剤の開発を目的として、すでにラセミ体の抗マラリア作用が報告されているスフィンゴ糖合成阻害剤 1-Phenyl-2-palmitoylamino-3-morpholino-1-propanols

(PPMP) 及びその立体異性体の不斉合成法を確立し、⁴⁴⁾ *L-threo*-PPMP (L-1) がキニーネに匹敵する強い抗マラリア活性を示すことを明らかにした (Scheme 18).

さらに選択毒性の高い抗マラリア剤の開発を目指してキニーネと PPMP とのハイブリッド化合物を設計・合成した。活性評価の結果ハイブリッド化合物はキニーネに匹敵する活性を示したが、選択毒性



Scheme 17.

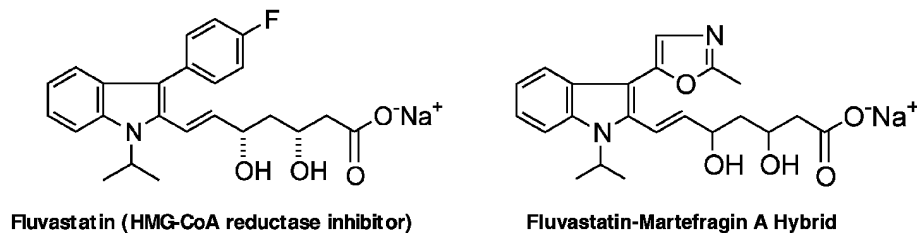


Fig. 4. Structure of Fluvastatin-Martefragin A Hybrid

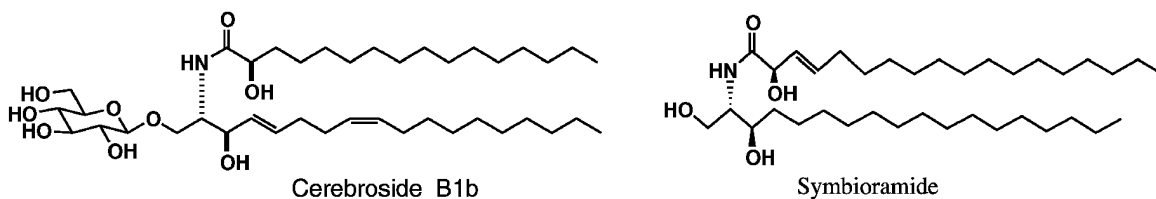


Fig. 5. Synthetic Target Molecules of Some Ceramides

に更なる改善が望まれている (Fig. 6).

興味あることに以前全合成したトリプトキバリンの中間体構造⁴⁵⁾が、我々の合成化合物のなかで最も強い活性を示し、かつ選択毒性も優れていたことである。漢薬、常山の主要植物ジョウザンアジサイに含まれるフェブリジンは強い抗マラリア活性を示すが、キナゾリン骨格を有しており、共通性に興味を持たれる (Fig. 7).

1-3-3. スフィンゴ脂質の合成とプライマーゼ活

性阻害の化学的手法による解明 近年、スフィンゴシンが細胞内の情報伝達に深く関わっていることが報告されてきた。さらにスフィンゴシンが DNA 複製における initiation 及び elongation の両方に関わる DNA プライマーゼを阻害し DNA 合成を阻害することが明らかとなり、スフィンゴシンの細胞毒性の一因と考えられている。そこで約 20 種のスフィンゴシン及びその異性体、類縁体を合成し DNA プライマーゼ阻害活性に及ぼす構造と活性相関を検

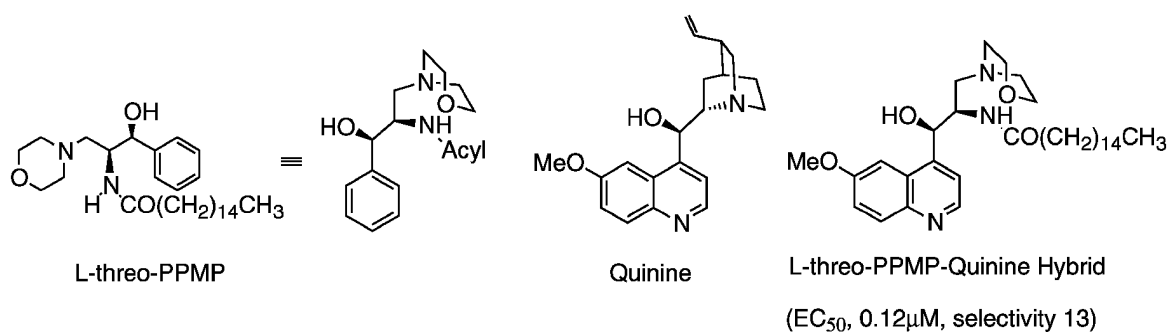
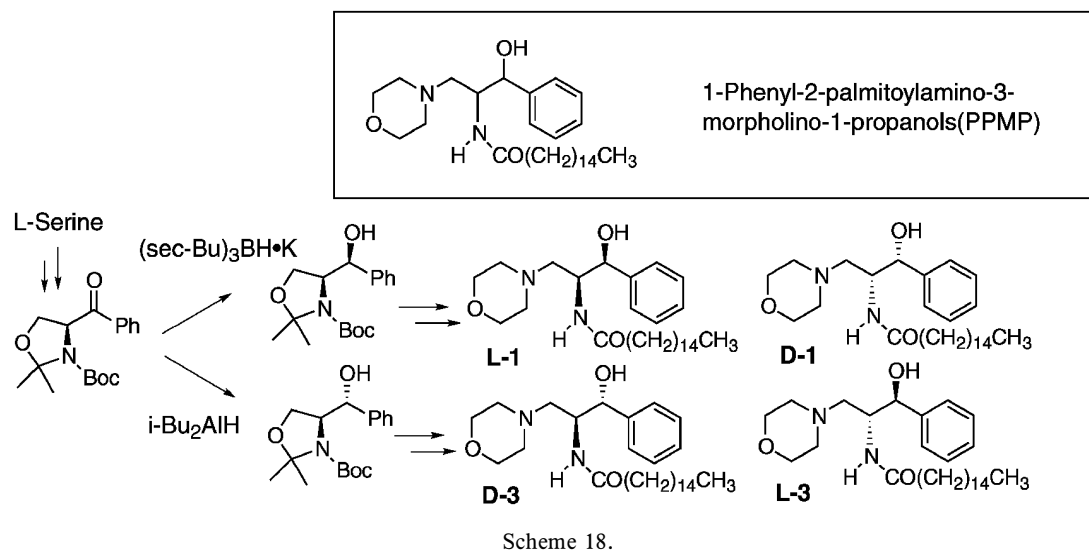


Fig. 6. Structure and Selectivity of L-threo-PPMP—Quinoline Hybrid

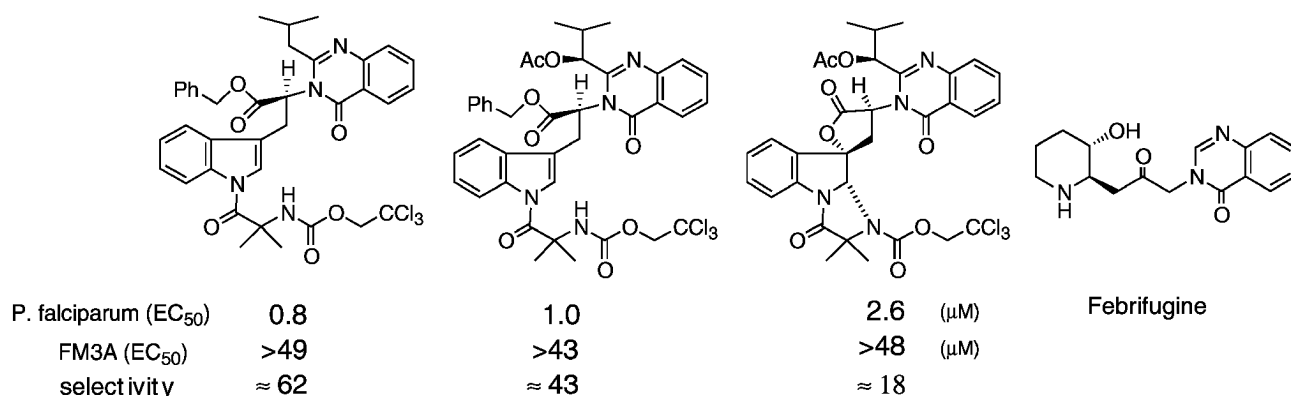


Fig. 7. Active Conformation Model of D-Sphingosine

討した.⁴⁶⁾その結果 C2 位アミノ基, 長鎖アルキル基, C3 位水酸基, 及びトランス二重結合の存在が活性発現に重要であることがわかった (Fig. 8).

さらにその結果を Catalyst 4.5 及び Cerius 2 (Molecular Simulation Inc.) を用いて解析した. DNA

プライマーゼの活性部位の三次元構造が不明であるため Catalyst により活性な 18 化合物をトレーニングセットとして Catalyst/HipHop による活性構造モデルを創出した. そのモデルを用いてスフィンゴシン関連誘導体, 全 21 化合物の三次元構造活性相

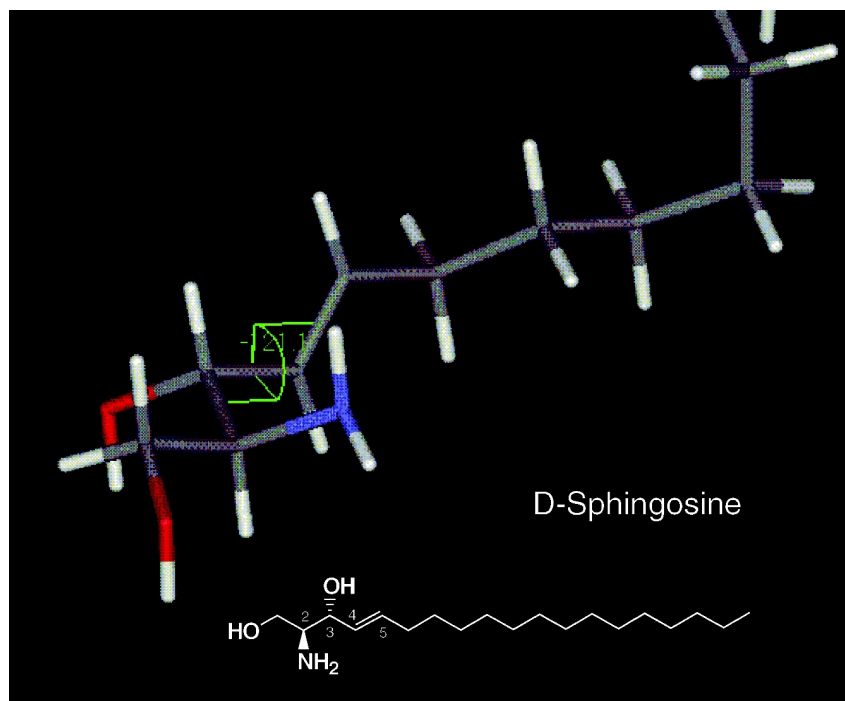
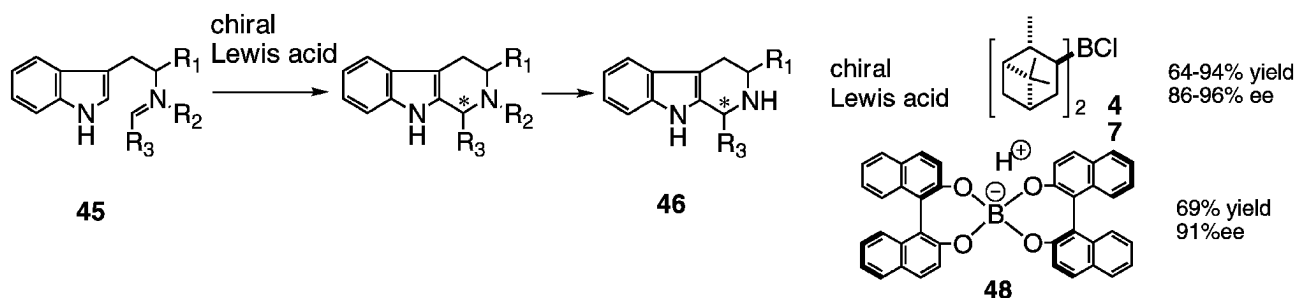


Fig. 8. In Vitro Antimalarial Activity and Selectivity of Synthetic Quinazoline Analogs against *p. falciparum* and FM3A



Scheme 19.

関を検討した。その結果、スフィンゴ脂質というフレキシブルな分子にもかかわらず、比較的良好な活性コンホメーションモデルを得ることに成功し、その検討からスフィンゴシン C2-C3-C4-C5 における 2 面体角が活性発現に重要な役割を果たしていることが判明した。⁴⁷⁾

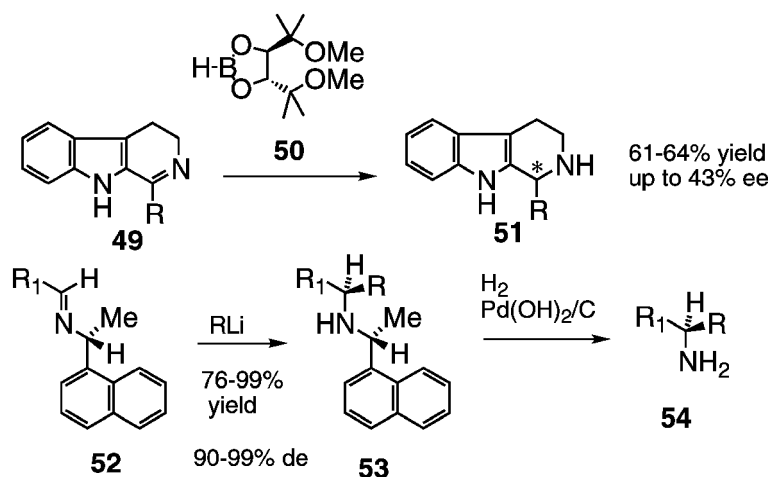
2. 含窒素化合物の新規不斉反応と合成法の開発

2-1. 光学活性アミンの不斉合成

2-1-1. 不斉 Pictet—Spengler 反応：光学活性 β -カルボリン環の構築 テトラヒドロ- β -カルボリン環 **46** の構築法としては **45** のようなイミンの酸触媒による環化反応、すなわち Pictet—Spengler 反応が古くより知られており、信頼性の高い有用な反応

である。著者らは β -カルボリンアルカロイド合成においてしばしば Pictet—Spengler 反応を利用してきた。この反応はイミンに対する分子内求核的付加反応である。そこで光学活性アミンの不斉合成の一環として、効率的な不斉 Pictet—Spengler 反応の開発を目指し種々の反応条件を検討した。^{48–51)} その結果キラルルイス酸 **47** を触媒とするニトロロン **45** ($R_2=O$) から **46** を得る高エナンチオ選択的不斉 Pictet—Spengler 反応の開発に世界で初めて成功した。⁵²⁾ さらにキラルブレンステッド酸 **48** も同様に高エナンチオ選択的不斉 Pictet—Spengler 反応を触媒することを明らかにした (Scheme 19).⁵³⁾

2-1-2. 光学活性アミンの不斉合成—イミンの不



Scheme 20.

斉アルキル化と不斉還元 光学活性アミンの不斉合成の一環として種々の有機金属反応剤によるイミンの不斉還元を検討し、キラルオキサボロリジン **50** を開発した。⁵⁴⁾ 1-置換-ジヒドロ-β-カルボリン **49** を **50** で還元すると中程度ながらエナンチオ選択的不斉還元が起こり光学活性な 1-置換-テトラヒドロ-β-カルボリン **51** が得られた。一方有機金属試薬によるイミン **52** のジアステレオ選択的付加反応で **53** を得、続く加水素分解で種々の光学活性アミン **54** を得る方法を開発した。⁵¹⁾ このように有機金属試薬によるイミンから光学活性アミンへの新しいタイプの効率的な不斉反応とその触媒化を行った (Scheme 20).

2-2. 遷移金属、希土類金属を用いる新規反応

2-2-1. オレフィンメタセシスを利用する複素環の合成

一方有機金属の特性を生かした新反応の開拓として閉環メタセシス反応を用いる含窒素中員環構築法を見出し、マンザミン類の合成に適用したが、本反応をさらに多置換キノリン類の選択的合成法へと展開するなどメタセシスの応用範囲を広げた (Scheme 21, 22).⁵⁵⁻⁵⁷⁾

さらにアンスラニル酸、*o*-アミノスチレンから合成される α, ω -ジエン **55** を Grubbs 触媒 B 及び C を用いて閉環メタセシスを行うと対応する 1,2-ジヒドロキノリン **56** が高収率で得られることを見出した。1,2-ジヒドロキノリン **56** は容易に脱保護され、直ちに空気酸化を受けキノリン **57** になる。一方、Grubbs 触媒 C を用いてシリルエノールエーテルエンメタセシスを行うと 4 位に酸素官能基

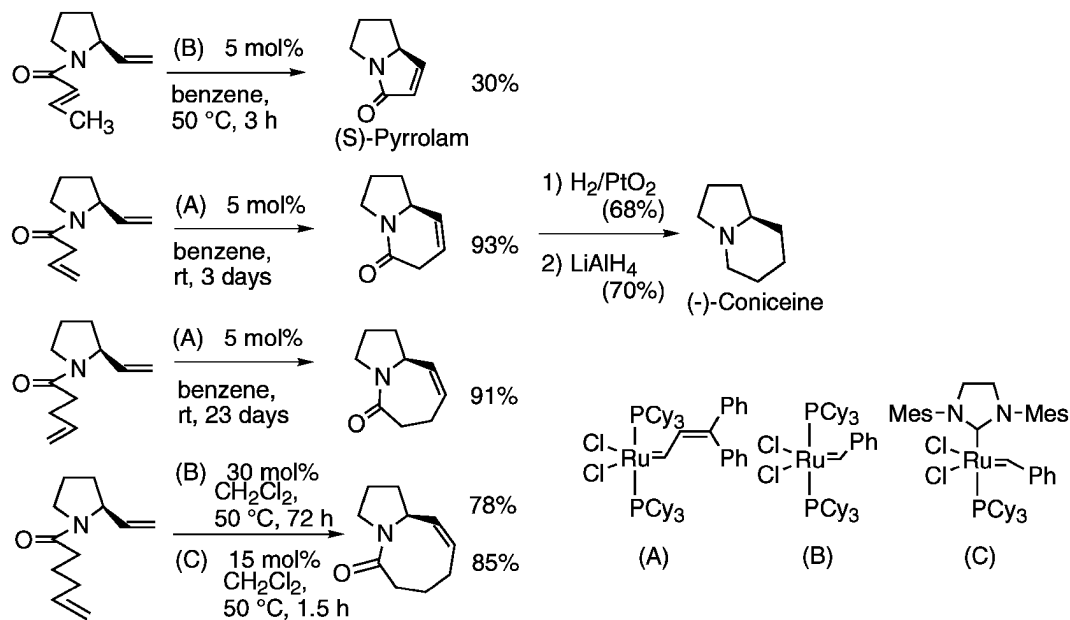
を有する **56** (R=OMe or OSi^tBuMe₂) が高収率で生成することを見出した。これはシリルエノールエーテルを用いる閉環メタセシスの初めての例となった。これらの反応を利用して、抗マラリア活性を有するキニーネ、クロロキン、PPMP-キニーネハイブリドなどの重要中間体を合成した。これらの閉環メタセシスはいずれも穏和な条件下で触媒的に進行し、また簡便であり効率的な新規置換キノリン及び関連複素環合成法の開発となった (Scheme 23).⁵⁸⁾

2-2-2. 新規軸不斉キラル配位子ライブラリーの構築と不斉反応への応用

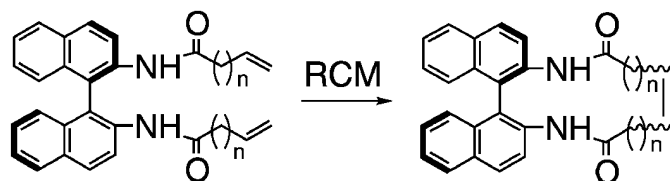
新しい不斉配位子開発をめざして光学活性ジアミノピナフタレンを基本骨格とする種々の C₂ 対称キラルアミド (**58**) 及びウレアリガンド (**59**) を合成しその機能を検討した。その結果、新規軸不斉キラルリガンド BINAMID **55** と Yb(OTf)₃ との錯体は不斉 Diels-Alder 反応において高いジアステレオ、及びエナンチオ選択性を発現することを明らかにすると共に錯体構造についての新しい知見を得た。⁵⁹⁾ この新規不斉反応の応用の一環として抗生物質ザルコマイシンの形式不斉全合成を達成した。一方不斉ウレアリガンドと Yb(OTf)₃ から得られた錯体は不斉 Mannich 反応において中程度の不斉誘導を示すことを見出した。 (Scheme 24).

2-2-3. 希土類金属トリフラートとクロロシランを用いる新規イミノエン反応

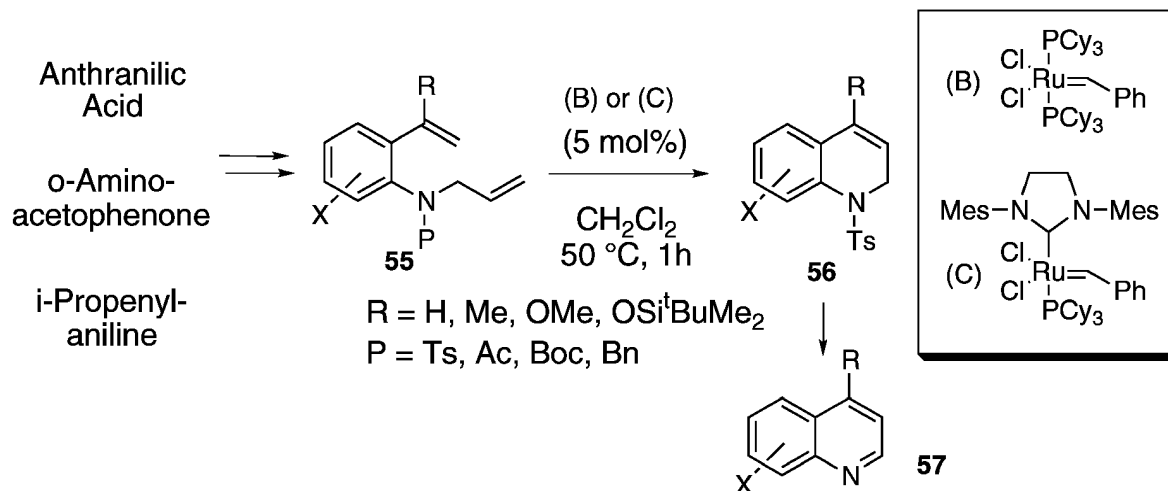
N-トシルペンツアルドイミンと α -メチルスチレンを触媒量の希土類金属トリフラート、Yb(OTf)₃ とクロロシラン



Scheme 21.



Scheme 22.



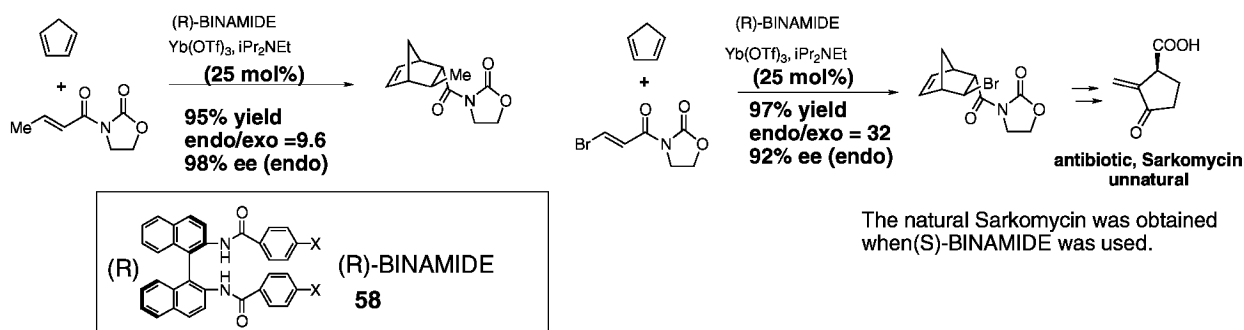
Scheme 23.

(TMSCl) と反応させると容易にイミノエン反応が進行することを見出した.⁶⁰⁾ この反応の置換基効果など一般性を検討した (Table 1). 他の希土類金属トリフラートについても同様にイミノエン反応を

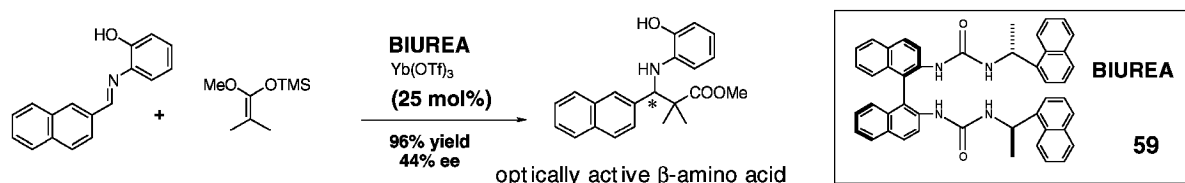
行ったところ Yb(OTf)₃ が最も良好な結果を示し、希土類金属のルイス酸性とイミノエン反応の進行に相関関係が見られた。

この触媒系を用いると種々の *N*-トシルアルドイ

Enantioselective Diels-Alder reaction catalyzed by new axially chiral ligand, 1,1'-(2,2'-bisacylamino)binaphthalene (BINAMIDE)-Ytterbium complex

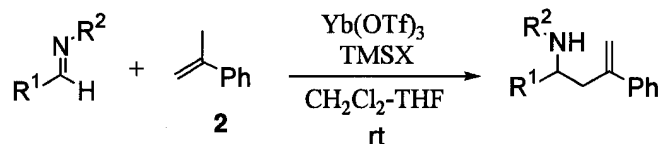


Enantioselective Mannich reaction catalyzed by new chiral ligand, BIUREA - Ytterbium complex



Scheme 24.

Table 1. Imino Ene Reactions of Various Aldimines Catalyzed by $\text{Yb}(\text{OTf})_3\text{-TMSX}$



entry	Imine			X	catalysts (mol%)	time (h)	yield (%)
	R ¹	R ²					
1	1	Ph	Ts	Cl	5	0.25	14 (94)
2	3	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	Ts	Cl	5	0.5	15 (92)
3	4	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	Ts	OTf	10	1	16 (86)
4	5	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Ts	Cl	5	2	17 (54)
5 ^{a)}	6	2-furyl	Ts	Cl	5	3	18 (66)
6	7	Ph	SO ₂ Ph	Cl	5	0.5	19 (91)
7	8	Ph	SO ₂ <i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	OTf	5	2	20 (81)
8	9	Ph	CO ₂ Me	Cl	10	1	21 (44)
9	10	Ph	CO ₂ Me	OTf	10	1	22 (74)
10	11	Ph	P(O)Ph ₂	OTf	25	1.5	23 (38)
11	12	Ph	Ph	Cl	25	5	24 (0) ^{b)}
12	13	Ph	Bn	OTf	25	48	25 (0)

a) Reaction was carried out at -15 °C.

b) Aza-Diels-Alder adduct was obtained in 63% yield.

ミンと 1,1-ジ置換アルケンとのイミノエン反応が穏和な条件下、短時間で進行し対応するホモアリルアミンが高収率で得られることが明らかとなった (Table 2).

この新規イミノエン反応は必ずしもイミンを用いる必要はなく、アルデヒド、トシルアミン、1,1-ジ置換アルケンの三成分を単に $\text{Yb}(\text{OTf})_3\text{-TMSX}$ と混合するのみでも反応は進行し、対応するホモアリル

Table 2. Imino Ene Reactions of Various Alkenes Catalyzed by Yb(OTf)₃-TMSX

Entry	Olefin	X	Catalysts (mol%)	Time (h)	Product	Yield (%)
1	23	OTf	10	4		24 (68)
2	25 : R = H	Cl	5	1		26 (59)
3	27 : R = OMe	Cl	5	0.25		28 (82)
4	29	OTf	10	20		30 (24)
5	31	Cl	5	0.5		32 (73)

Table 3. Yb(OTf)₃-TMSOTf Catalyzed Three-component Reaction of Aldehyde, Tosylamide and α -Methylstyrene^{a)}

entry	R	yield (%)	entry	R	yield (%)
1	Ph	14 (92)	5	<i>c</i> -C ₃ H ₅	36 (76)
2 ^{b)}	CH ₃	33 (79)	6	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	37 (85)
3	<i>i</i> Pr	34 (71)	7	CO ₂ Et	38 (66) ^{c)}
4	<i>t</i> -Bu	35 (45)			

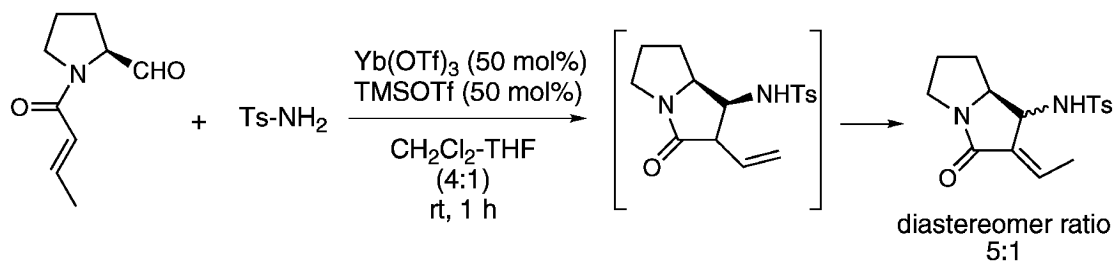
a) All reactions were carried out 5 mol% Yb(OTf)₃ and 120 mol% of TMS-OTf at room temperature. b) 2 equiv of acetaldehyde was used. c) 13% of carbonyl ene product was also obtained.

ルアミンが高収率で得られる。通常イミンの単離精製が困難なアセトアルデヒドのような脂肪族アルデヒドも反応させることが可能であり、柔軟な、かつ簡便な新規アミン、アミノ酸の合成に適用できる (Table 3)。

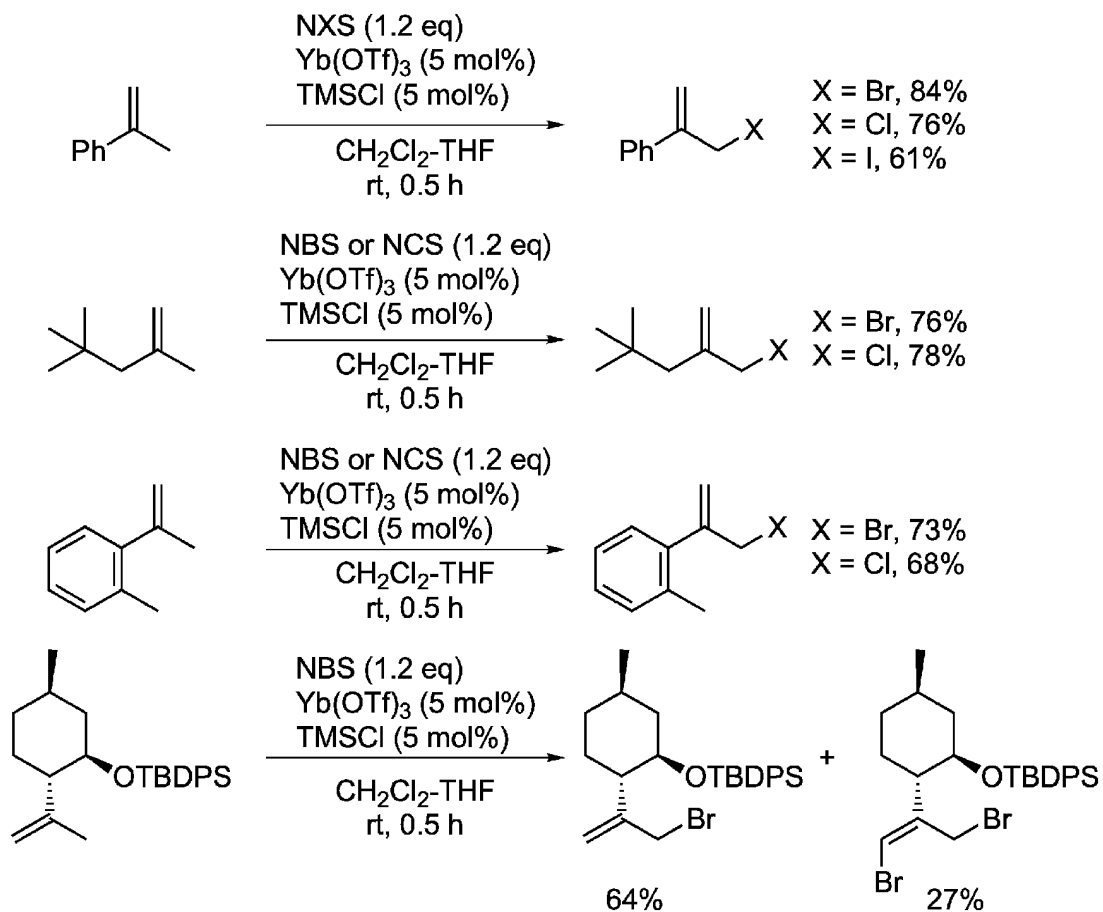
さらにこの反応は分子内でも進行し *N*-アシルピロリナールを基質として用いると光学活性ピロリジン誘導体が得られた (Scheme 25)。

2-2-4. 希土類—ケイ素触媒を用いた選択的アリ

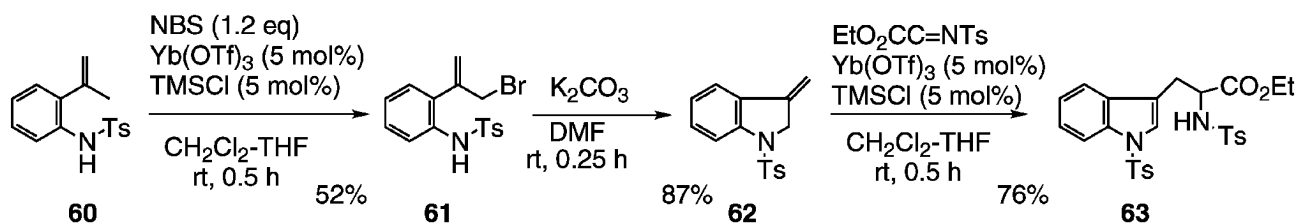
ル位新規ハロゲン化反応 一般に実験室で行われるアリル位のハロゲン化反応は *N*-ハロスクシンイミドが用いられてきたが、反応は過酸化物のようなラジカル開始剤と共に加熱するかあるいは光照射が必要である。またベンジル位のハロゲン化も同様な条件で起こるため選択性に乏しい。イミノエン反応の展開としてイットリビウムトリフラートとクロロシランが *N*-ハロスクシンイミドによるアリル位の選択的触媒となることを見出した。⁶¹⁾ この反応



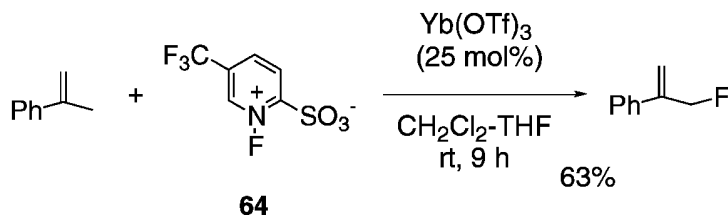
Scheme 25.



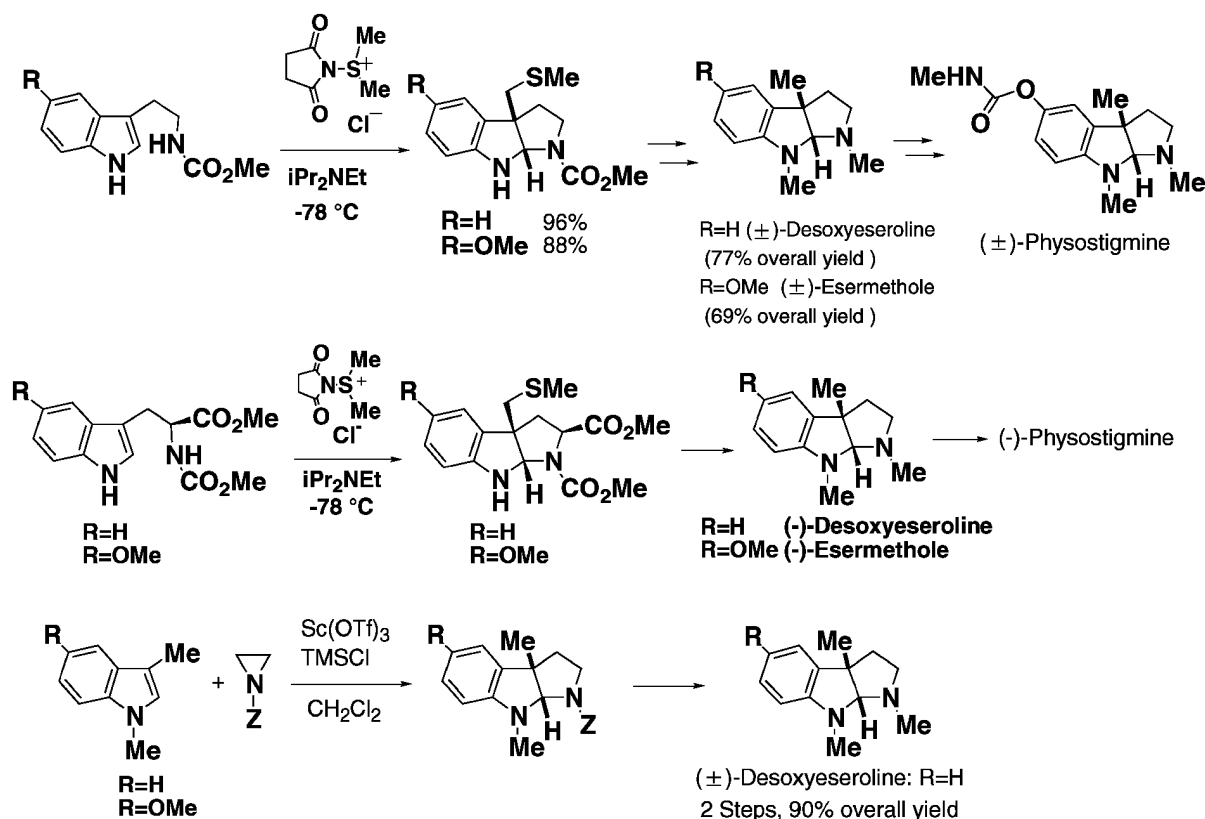
Scheme 26.



Scheme 27.



Scheme 28.



Scheme 29.

ではアリルブロム化，クロル化，ヨード化共に室温で短時間に進行高収率で対応するハロゲン化アリルが得られる (Scheme 26).

この反応の応用として *o*-トシルアミノ- α -メチルスチレン **60** をブロム化すると **61** が得られた。これを塩基処理で **62** に環化，ついで $\text{Yb(OTf)}_3\text{-TMSCl}$ を用いるイミノエン反応を行うとトリプトファン誘導体 **63** が高収率で得られた (Scheme 27).

さらに Yb(OTf)_3 はフッ素化剤 **64** によるアリル位の選択的なフッ素化反応を触媒することを見出した。フッ化アリル化合物の合成法として興味を持たれる (Scheme 28).

2-2-5. $\text{Yb(OTf)}_3\text{-TMSCl}$ をプロモーターとする Pictet — Spengler 反応と Fischer Indole 合成
 $\text{Yb(OTf)}_3\text{-TMSCl}$ がニトロン及びイミンを用いる Pictet—Spengler 反応を促進することを見出した。また Fischer Indole 合成における触媒としても有効でありあらかじめヒドラゾンを合成することなく，直接アルデヒド又はケトンとヒドラジンそして $\text{Yb(OTf)}_3\text{-TMSCl}$ を混合するのみで対応するインドールが得られることが分かった。

2-2-6. 中枢神経作用物質フィゾスチグミンのエナンチオ選択的簡易合成法の確立
 フィゾスチグミンは古くより AchE 阻害剤として知られ，また近

年アルツハイマー病の改善効果などから再び注目されている。本研究ではフィゾスチグミン及びその類縁体の実用的な新規短工程不斉合成法，すなわち，5-メトキシトリプタミン誘導体から一工程でフィゾスチグミン骨格を得る alkylative cyclization 反応の開発を達成し，さらに不斉反応へと発展させた。⁶²⁾ また 1,3-ジメチルスカトールとアジリジンの希土類トリフラート-TMSCl 触媒による従来に例を見ない新しい一工程増環反応も確立し新たな中枢作動薬開発のためのリード化合物の合成を検討した。すなわち，N-Z アジリジンを Sc(OTf)₃-TMSCl 存在下，1,3-ジメチルインドールと反応させたところ，高収率で3環性ピロロインドールを得ることに成功した。⁶³⁾ 本化合物はフィゾスチグミン大量合成における有用な中間体である (Scheme 29)。

おわりに

本研究は千葉大学薬学部 (現千葉大学大学院薬学研究院) において，西田篤司助教授 (現千葉大学教授)，鳥澤保宏講師，川手智彦助手，有澤光弘助手を中心とする薬品合成化学研究室教官また研究室に参加して下さった学生の皆様方の熱心なご協力とご支援のもとに行われたものです。ここに篤く感謝いたします。また終始ご鞭撻，ご助言を賜りました千葉大学名誉教授日野 亨先生，恩師の北海道大学名誉教授，元北海道大学学長故伴 義雄先生，同じく北海道大学名誉教授，富山女子短期大学学長金岡祐一先生をはじめとし，多くの学内外の諸先生方に謹んで深くお礼申しあげます。なお本研究の遂行にあたり，文部省科学研究費，上原記念生命科学財団，財団法人医薬資源研究振興会，内藤記念科学振興財団，公益信託林女性自然科学者研究助成基金，財団法人コスメトロジー研究振興財団，光学活性化化合物研究費及び公益信託医用薬物研究奨励富岳基金の助成を頂いたことを付記して感謝いたします。

REFERENCES

- 1) Present address: *Department of Chemistry, Faculty of Science, Kanagawa University, Hiratsuka, Kanagawa 259-1293, Japan*
- 2) Nakagawa M., Kodato S., Hongu M., Kawate T., Hino T., *Tetrahedron Lett.*, **27**, 6217-6220 (1986).
- 3) Kodato S., Nakagawa M., Hongu M., Kawate T., Hino T., *Tetrahedron*, **44**, 359-377 (1988).
- 4) Hino T., Nakagawa M., *Heterocycles*, **46**, 673-704 (1997).
- 5) Hino T., Kawate T., Nakagawa M., *Tetrahedron*, **45**, 1941-1944 (1989).
- 6) Nakagawa M., Liu J-J., Hino T., *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 2721-2722 (1989).
- 7) Liu J-J., Nakagawa M., Hino T., *Tetrahedron*, **45**, 7729-7742 (1989).
- 8) Liu J-J., Nakagawa M., Harada N., Tsuruoka A., Hasegawa A., Ma J., Hino T., *Heterocycles*, **31**, 229-232 (1990).
- 9) Nakagawa M., Liu J-J., Hino T., *Yuuki Gousei Kagaku Kyoukaishi*, **48**, 891-906 (1990).
- 10) Liu J-J., Nakagawa M., Ogata K., Hino T., *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 1672-1676 (1990).
- 11) Hino T., Nakagawa M., *Heterocycles*, **49**, 499-530 (1998).
- 12) Nakagawa M., Liu J-J., Hino T., Tsuruoka A., Harada N., Ariga Y., Asada M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 3477-3486 (2000).
- 13) Liu J-J., Hino T., Tsuruoka A., Harada N., Nakagawa M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 3487-3494 (2000).
- 14) Hino T., Lai Z., Seki H., Hara R., Kuramochi T., Nakagawa M., *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 2596-2600 (1989).
- 15) Sakai R., Higa T., Jefford C. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 6404-6405 (1986).
- 16) Nakamura H., Deng S., Kobayashi J., Ohizumi Y., Tomotake Y., Matuzaki T., *Tetrahedron Lett.*, **28**, 621-624 (1987).
- 17) Kobayashi J., Tsuda M., *Yuuki Gousei Kagaku Kyoukaishi*, **55**, 1114-1123 (1997).
- 18) Ang K. K. H., Holmes M. J., Higa T., Hamann M. T., Kara U. A. A. K., *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, **44**, 1645-1649 (2000).
- 19) Torisawa Y., Hashimoto A., Nakagawa M., Hino T., *Tetrahedron Lett.*, **30**, 6549-6550 (1989).
- 20) Torisawa Y., Hashimoto A., Okouchi M., Iimori T., Nagasawa M., Hino T., Nakagawa M., *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, **6**, 2565-2570 (1996).
- 21) Torisawa Y., Nakagawa M., Arai H., Lai Z., Hino T., Nakata T., Oishi T., *Tetrahedron Lett.*, **31**, 3195-3198 (1990).

- 22) Torisawa Y., Nakagawa M., Hosaka T., Tanabe K., Lai Z., Ogata K., Nakata T., Hino T., *J. Org. Chem.*, **57**, 5741–5747 (1992).
- 23) Nakagawa M., Torisawa Y., Hosaka T., Tanabe K., Da-te T., Okamura K., Hino T., *Tetrahedron Lett.*, **34**, 4543–4546 (1993).
- 24) Torisawa Y., Hosaka T., Tanabe K., Suzuki N., Motohashi Y., Hino T., Nakagawa M., *Tetrahedron*, **52**, 10597–10608 (1996).
- 25) Uchida H., Nishida A., Nakagawa M., *Tetrahedron Lett.*, **40**, 113–116 (1999).
- 26) Nakagawa M., *J. Heterocyclic Chem.*, **37**, 567–581 (2000).
- 27) Nakagawa M., Torisawa Y., Uchida H., Nishida A., *Yuuki Gousei Kagaku Kyoukaishi*, **57**, 1004–1015 (1999).
- 28) Torisawa Y., Ali M. A., Tavet F., Kageyama A., Aikawa M., Fukui N., Hino T., Nakagawa M., *Heterocycles*, **42**, 677–689 (1996).
- 29) Nagata T., Nishida A., Nakagawa M., *Tetrahedron Lett.*, **42**, 8345–8349 (2001).
- 30) Arisawa M., Torisawa Y., Nakagawa M., *Synthesis*, 1371–1372 (1995).
- 31) Nagata T., Koide Y., Nara K., Itoh E., Arisawa M., Naruto S., Torisawa Y., Hino T., Nakagawa M., *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, 451–453 (1996).
- 32) Yamanaka M., Nagata T., Nakajima Y., Nishida A., Nakagawa M., *Heterocycles*, **56**, 283–290 (2002).
- 33) Torisawa Y., Nakagawa M., Takami H., Nagata T., Ali M. A., Hino T., Naruto S., *Heterocycles*, **39**, 277–292 (1994).
- 34) Arisawa M., Torisawa Y., Kawahara M., Yamanaka M., Nishida A., Nakagawa M., *J. Org. Chem.*, **62**, 4327–4329 (1997).
- 35) Nishida A., Fuwa M., Fujikawa Y., Nakahata E., Furuno A., Nakagawa M., *Tetrahedron Lett.*, **39**, 5983–5986 (1998).
- 36) Nishida A., Fuwa M., Naruto S., Sugano Y., Saito H., Nakagawa M., *Tetrahedron Lett.*, **24**, 4791–4794 (2000).
- 37) Nishida A., Miyashita N., Fuwa M., Nakagawa M., *Heterocycles* (in press).
- 38) Hino T., Nakayama K., Taniguchi M., Nakagawa M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1687–1690 (1986).
- 39) Nakagawa M., Kodato S., Nakayama K., Hino T., *Tetrahedron Lett.*, **28**, 6281–6284 (1987).
- 40) Kodato S., Nakagawa M., Nakayama K., Hino T., *Tetrahedron*, **45**, 7247–7262 (1989).
- 41) Kodato S., Nakagawa M., Hino T., *Tetrahedron*, **45**, 7263–7280 (1989).
- 42) Nakagawa M., Tsuruoka A., Yoshida J., Hino T., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 603–605 (1990).
- 43) Nakagawa M., Yoshida J., Hino T., *Chemistry Lett.*, 1407–1410 (1990).
- 44) Nishida A., Sorimachi H., Iwaida M., Matsumizu M., Kawate T., Nakagawa M., *Synlett*, 389–390 (1998).
- 45) Nakagawa M., Taniguchi M., Sodeoka M., Ito M., Yamaguchi K., Hino T., *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 3709–3710 (1983).
- 46) Tamiya-Koizumi K., Murate T., Suzuki M., Simbulan C.M.G., Nakagawa M., Takemura M., Furuta K., Izuta S., Yoshida S., *Biochemistry and Molecular Biology International*, **41**, 1179–1189 (1997).
- 47) Ito Y., Tamiya-Koizumi K., Koide Y., Nakagawa M., Kawate T., Nishida A., Murate T., Takemura M., Suzuki M., Yoshida S., *Biochemistry*, **40**, 11571–11577 (2001).
- 48) Than Soe, Kawate T., Fukui N., Nakagawa M., *Tetrahedron Lett.*, **36**, 1857–1860 (1995).
- 49) Than Soe, Kawate T., Fukui N., Hino T., Nakagawa M., *Heterocycles*, **42**, 347–358 (1996).
- 50) Yamada H., Kawate T., Matsumizu M., Nishida A., Yamaguchi K., Nakagawa M., *J. Org. Chem.*, **63**, 6348–6354 (1998).
- 51) Yamada H., Kawate T., Nishida A., Nakagawa M., *J. Org. Chem.*, **64**, 8821–8828 (1999).
- 52) Kawate T., Yamada H., Than Soe, Nakagawa M., *Tetrahedron: Asymmetry*, **7**, 1249–1252 (1996).
- 53) Kawate T., Yamada H., Matsumizu M., Nishida A., Nakagawa M., *Synlett*, 761–762 (1997).
- 54) Nakagawa M., Kawate T., Kakikawa T., Yamada H., Matsui M., Hino T., *Tetrahedron*, **49**, 1739–1748 (1993).
- 55) Arisawa M., Takezawa E., Nishida A., Mori M., Nakagawa M., *Synlett*, 1179–1180 (1997).
- 56) Arisawa M., Kaneko H., Nishida A., Yamaguchi K., Nakagawa M., *Synlett*, 841–

- 843 (2000).
- 57) Arisawa M., Kato C., Kaneko H., Nishida A., Nakagawa M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1873–1876 (2000).
- 58) Arisawa M., Theeradanon C., Nishida A., Nakagawa M., *Tetrahedron Lett.*, **42**, 8029–8033 (2001).
- 59) Nishida A., Yamanaka M., Nakagawa M., *Tetrahedron Lett.*, **40**, 1555–1558 (1999).
- 60) Yamanaka M., Nishida A., Nakagawa M., *Organic Lett.*, **2**, 159–161 (2000).
- 61) Yamanaka M., Arisawa M., Nishida A., Nakagawa M., *Tetrahedron Lett.*, **43**, 2403–2406 (2002).
- 62) Kawahara M., Nishida A., Nakagawa A., *Organic Lett.*, **2**, 675–678 (2000).
- 63) Nakagawa M., Kawahara M., *Organic Lett.*, **2**, 953–955 (2000).