

氏名(本籍)	西田 唯香 (大阪府)
学位の種類	博士 (薬学)
学位記番号	博第 40 号
学位授与年月日	平成 29 年 3 月 9 日
学位授与の条件	学位規程第 3 条第 1 項該当者
学位論文の題名	創薬を指向した新規アミノカルボニル化反応による アミド構築法の開発
論文審査委員	主査 教授 和田 昭盛 副査 教授 北河 修治 副査 教授 奥田 健介 副査 准教授 上田 昌史

論文内容の要旨

アミドは、天然物をはじめ多くの生物活性化合物に含まれる重要な部分構造の一つである。¹⁾ なかでも、ラクタム類や芳香族アミド類は様々な天然物に含まれる (Figure 1)。例えば、ラクタム類としては、ピンクリスチン耐性 KB (ヒト口腔類表皮癌) 細胞の薬剤耐性を無効化する Leuconodine E²⁾ や、A431 (ヒト上皮様細胞癌由来細胞株) への細胞毒性を有する 14,15-Dihydroxygelsenicine³⁾、細胞毒性および抗菌活性を有する海洋天然物 Haliclolin A⁴⁾ などが知られている。また、芳香族アミド類としては、ホヤ由来アルカロイド Kingamide A⁵⁾ や、抗原虫活性をもちバイオフィルム形成阻害剤のリード化合物としても用いられている Oroidin およびその類縁体⁶⁾ などが知られている。

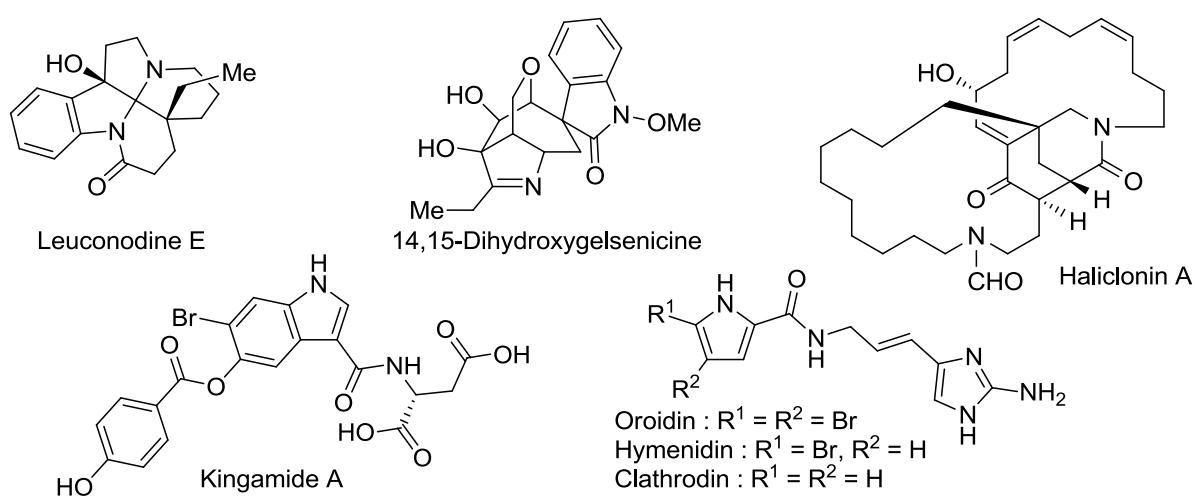
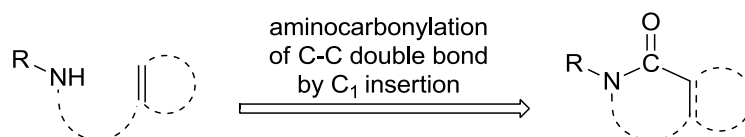


Figure 1. Biologically active compounds having amide.

そのため、アミド構築法は有機合成化学において重要な反応である。その構築法として古くから

用いられているカルボン酸誘導体とアミン類との縮合反応だけでなく、パラジウム触媒存在下、一酸化炭素とアミンを用いるオレフィンのアミノカルボニル化反応^{7a, d)}などのアミドの新たな構築法の開発が着目されている。⁷⁾

そこで、著者はラクタム類および芳香族アミド類の新たな構築法の開発を目的として、炭素-炭素二重結合へのカルボニル基の導入を伴うアミノカルボニル化反応の開発に着手した (Scheme 1)。すなわち、分子内にアミン部分とオレフィン部分を有する化合物のアミノカルボニル化反応によりラクタム類が得られ、またアミン類と芳香族化合物のアミノカルボニル化反応では芳香族アミド類が得られることを見出した。

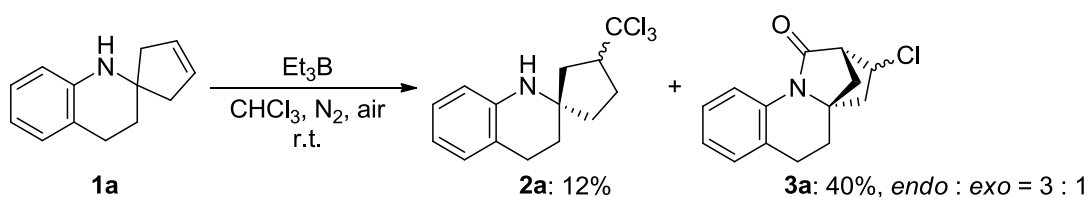


Scheme 1. Strategy for the synthesis of amide by aminocarbonylation.

1. クロロホルムをカルボニル炭素源とするホモアリルアミン類のクロロラクタム化反応の開発⁸⁾

(i) トリクロロメチルラジカル付加反応

トリクロロメチル基は、多くの官能基へと変換できるため、有機合成化学において有用な官能基の一つであり、その導入反応の開発が注目を集めている。そこで、当研究室で見出したトリクロロメチルラジカル付加反応⁹⁾を、スピロ化合物の官能基化に適応できると考え、シクロペンテン環をもつスピロテトラヒドロキノリン **1a** のトリクロロメチルラジカル付加反応を検討した (Scheme 2)。ラジカル開始剤としてトリエチルボランを用いて、空気存在下、室温で本反応を検討したところ、少量のトリクロロメチルラジカル付加体 **2a** とともに、カルボニル基の導入と塩素原子の導入が一举に進行した架橋構造を有するクロロラクタム **3a** が主生成物として 40%の収率で得られることが明らかとなった。

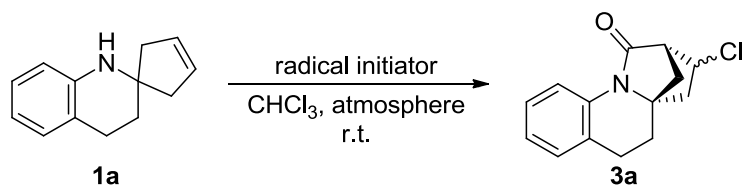


Scheme 2. Trichloromethylation of spirocyclopentenyltetrahydroquinoline.

(ii) クロロラクタム化反応の最適条件の検討、反応経路の考察および基質一般性の検討

ラクタムは種々の天然物に含まれる重要な骨格の一つであることから、カルボニル基の導入により架橋型ラクタムが構築できる上述のクロロラクタム化反応に興味をもち、詳細に検討することとした (Table 1)。トリエチルボラン以外のラジカル開始剤を用いてクロロラクタム化反応を検討したところ、ジメチル亜鉛を用いた場合にクロロラクタム **3a** のみが 86%の収率、*endo*:*exo* = 2:1 の立体選択性で得られた (entry 1)。なお、厳密な脱酸素条件下ではクロロラクタム化反応が進行せず、酸素が本反応の進行に必須であることが明らかとなった (entry 3)。

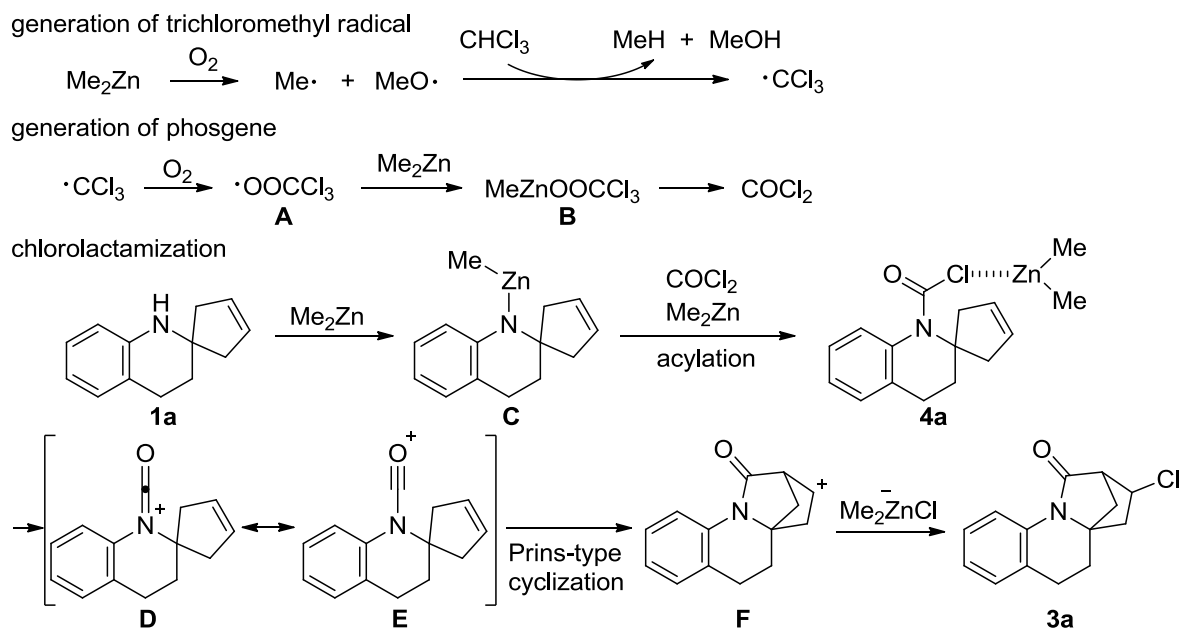
Table 1. Chlorolactamization of spirocyclopentenyltetrahydroquinoline.



entry	radical initiator	atmosphere	yield (%) ^{a)}
1	Me ₂ Zn	N ₂ , air	86
2	Et ₂ Zn	N ₂ , air	36
3 ^{b)}	Me ₂ Zn	Ar	n.r.

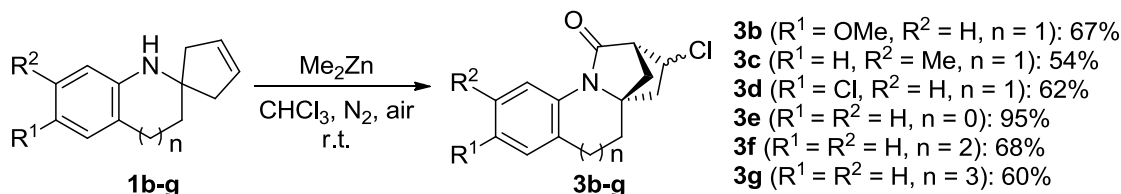
a) The ratios of stereoisomers were *endo* : *exo* = 2 : 1 (entry 1) and *endo* : *exo* = 1 : 1 (entry 2) determined by ¹H NMR analysis. b) The reaction was carried out under strictly deoxygenated conditions.

次に、本クロラクタム化反応の反応経路について考察した (Scheme 3)。まず、ジメチル亜鉛と酸素から発生したメチルラジカルまたはメトキシラジカルにより、クロホルムの水素原子が引き抜かれ、トリクロロメチルラジカルが生成する。続いて、トリクロロメチルラジカルが酸素およびジメチル亜鉛と順次反応し、ペルオキシラジカル **A** を経由して生成したペルオキシド **B** の分解により、ホスゲンが生成すると考えられる。次に、シクロペンテン環をもつスピロテトラヒドロキノリン **1a** とジメチル亜鉛により生成した亜鉛アミド **C** が、ホスゲンによりアシル化されカルバモイルクロリド **4a** となり、塩素原子の脱離による **D** およびアシリウムイオン **E** の生成と、塩化物イオンの導入を伴う Prins 型環化反応¹⁰⁾ が進行し、クロラクタム **3a** が得られたと考えられる。



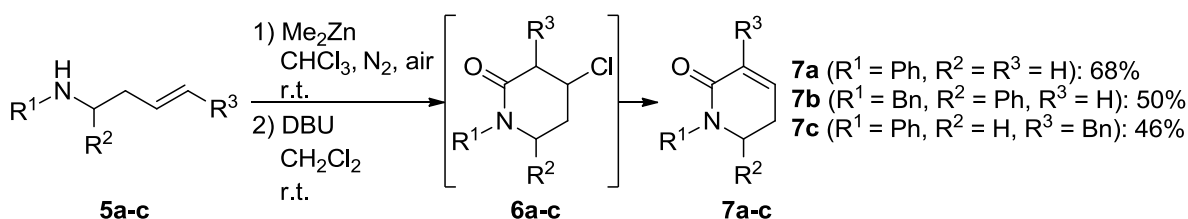
Scheme 3. Possible reaction pathway for chlorolactamization.

次に、基質一般性の検討を行った (Scheme 4)。その結果、ベンゼン環上の置換基の電子的性質に関わらずクロラクタム化反応が進行し、それぞれ目的のクロラクタム **3b-d** が中程度の収率で得られた。また、インドリン誘導体 **1e** を用いた場合には効率良くクロラクタム化反応が進行し、95%の収率でクロラクタム **3e** が得られた。なお、ベンゾアゼピン誘導体 **1f** やベンゾアゾシン誘導体 **1g** についても本反応が進行することが明らかとなった。



Scheme 4. Substituent effects on the benzene ring and the ring size effects.

次に、様々なホモアリルアミン類を用いてラクタム化反応を検討した (Scheme 5)。その結果、鎖状構造を有するホモアリルアミン **5a**、**5b** および **5c** においてもクロロラクタム化反応が進行し、続く DBU を用いた脱塩化水素により α, β -不飽和ラクタム **7a-c** が得られた。



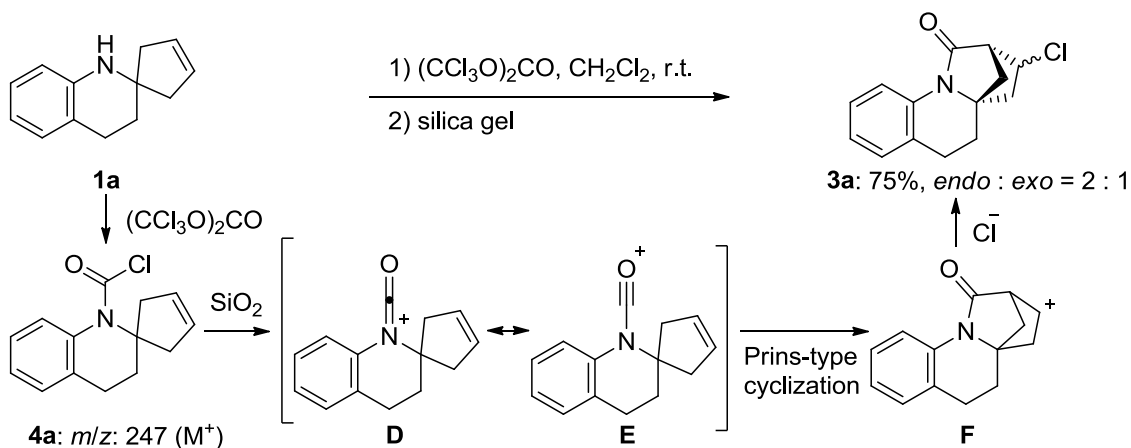
Scheme 5. Lactamization of various acyclic homoallylic amines.

以上のように、ホモアリルアミン類を空気存在下、クロロホルム中、ジメチル亜鉛と反応させると、系中で生成するホスゲンによりアミン部分がアシル化され、その後カルバモイルクロリド中間体の Prins 型環化反応によるオレフィンのアミノカルボニル化反応が進行し、カルボニル基および塩素原子の導入されたクロロラクタム類が得られることを見出した。

2. トリホスゲンを用いたラクタム構築法の開発¹⁾

(i) クロロラクタム化反応の最適条件の検討、反応経路の考察および基質一般性の検討

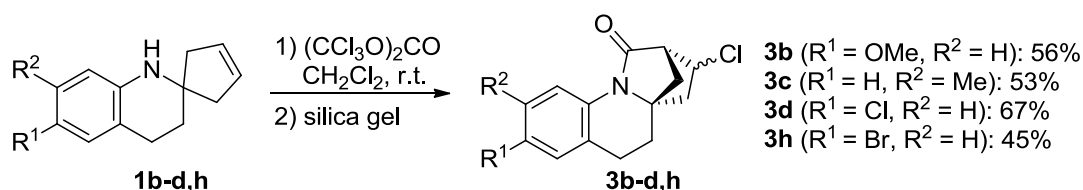
前章で開発したクロロラクタム化反応には、ホスゲンを必要量発生させるために過剰量のジメチル亜鉛が必要となる。そこで、より汎用性の高いクロロラクタム化反応を確立する目的で、固体のホスゲン等価体であるトリホスゲンを用いた、シクロペンテン環をもつスピロテトラヒドロキノリン **1a** のクロロラクタム化反応を検討した (Scheme 6)。 **1a** をジクロロメタン中、室温でトリホスゲンと反応させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止させた後、クロロホルム抽出により得られた粗生成物の各種スペクトルにより、カルバモイルクロリド **4a** の生成が確認された。



Scheme 6. Triphosgene-mediated chlorolactamization.

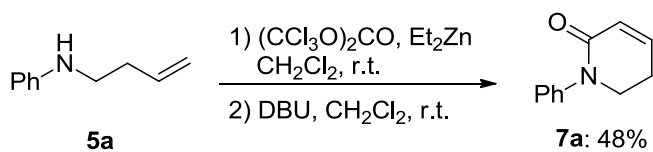
続いて粗生成物を分取薄層クロマトグラフィーにて精製すると、クロロラクタム **3a** が前章と同様に *endo* 体を優先し、収率良く生成することを見出した。本反応ではカルバモイルクロリド **4a** の塩素原子の脱離がシリカゲルにより促進されることによって前章と同様に Prins 型環化反応が進行していると考えられる。

次に、本反応の基質適応範囲について検討した。まず、ベンゼン環上の置換基による影響を検討した結果、いずれの場合も中程度の収率でクロロラクタム **3b-d** および **3h** が得られた (Scheme 7)。



Scheme 7. Substituent effects on the benzene ring.

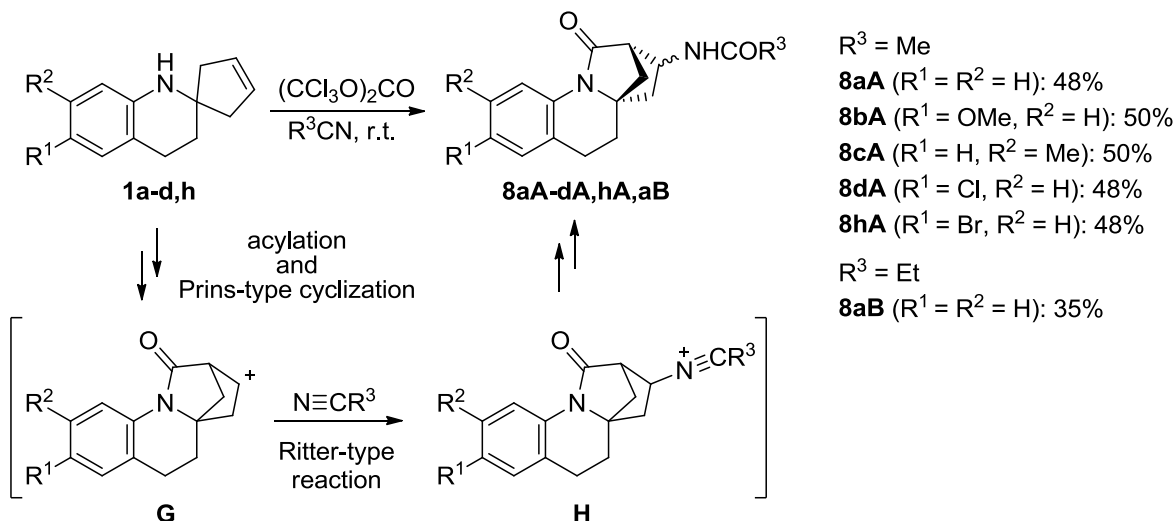
また、スピロ構造を有さない鎖状のホモアリルアミン **5a** の場合には、ラクタム化反応を進行させるためにルイス酸の添加が必要であることが明らかとなった。すなわち、**5a** のジクロロメタン溶液を、ジエチル亜鉛存在下、トリホスゲンを用いてクロロラクタム化した後、DBU による脱塩化水素を行い、不飽和ラクタム **7a** を 2 段階収率 48% で得た (Scheme 8)。



Scheme 8. Lactamization of acyclic homoallylic amine.

(ii) アミノラクタム化反応の検討および反応経路の考察

次に、求核剤および溶媒としてニトリルを用いるアミノラクタム化反応を検討した (Scheme 9)。シクロペンテン環をもつスピロテトラヒドロキノリン **1a** のアセトニトリルもしくはプロピオニトリル溶液を、トリホスゲンと反応させると、期待通りカルボニル基とともにニトリル由来の窒素原子の導入が進行し、対応するアミノラクタム **8aA** および **8aB** がそれぞれ得られた。また、ベンゼン環上に種々の置換基を有する場合にも、同様にアミノラクタム化反応が進行することが明らかと



Scheme 9. Triphosgene-mediated aminolactamization.

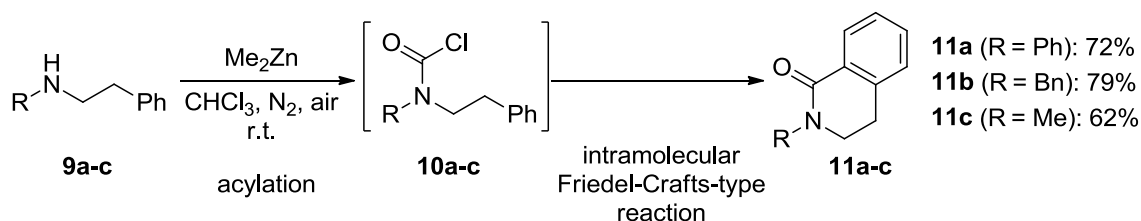
なった。本反応では、トリホスゲンによるアシル化と、続く Prins 型環化反応により発生したカルボカチオン中間体 **G** への、ニトリル類の Ritter 型付加反応¹²⁾ を経由して進行し、アミノラクタムが得られたと考えられる。

以上のように、ホスゲン等価体としてトリホスゲンを用いたホモアリルアミン類のラクタム化反応は、溶媒としてジクロロメタンを用いると塩素原子の導入を伴う Prins 型環化反応によりクロロラクタムが、溶媒および求核剤としてニトリルを用いると Prins 型環化反応と続く Ritter 型反応によりアミノラクタムがそれぞれ得られることを見出した。

3. Friedel-Crafts 型芳香族カルバモイル化反応の開発

(i) 分子内 Friedel-Crafts 型カルバモイル化反応

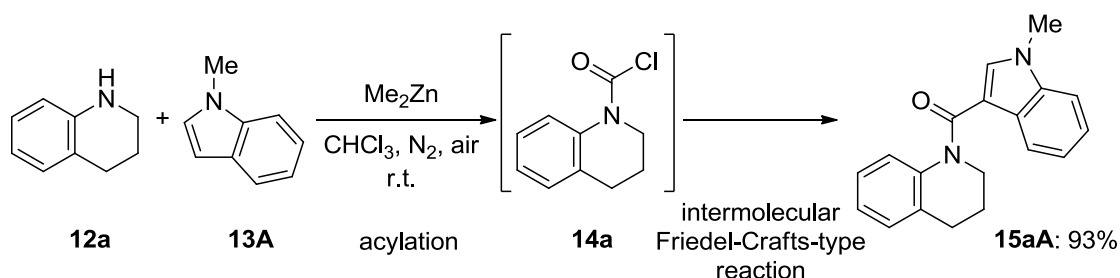
次に、求核部位としてオレフィンの代わりに芳香環を検討した (Scheme 10)。すなわち、フェニルエチルアミン **9a-c** を空気存在下、クロロホルム中、ジメチル亜鉛と反応させると、アミン部分のアシル化と、続く Friedel-Crafts 型ラクタム化反応¹³⁾ が進行し、ジヒドロイソキノリノン **11a-c** が中程度の収率で得られることを見出した。



Scheme 10. Friedel-Crafts-type lactamization.

(ii) 分子間 Friedel-Crafts 型カルバモイル化反応

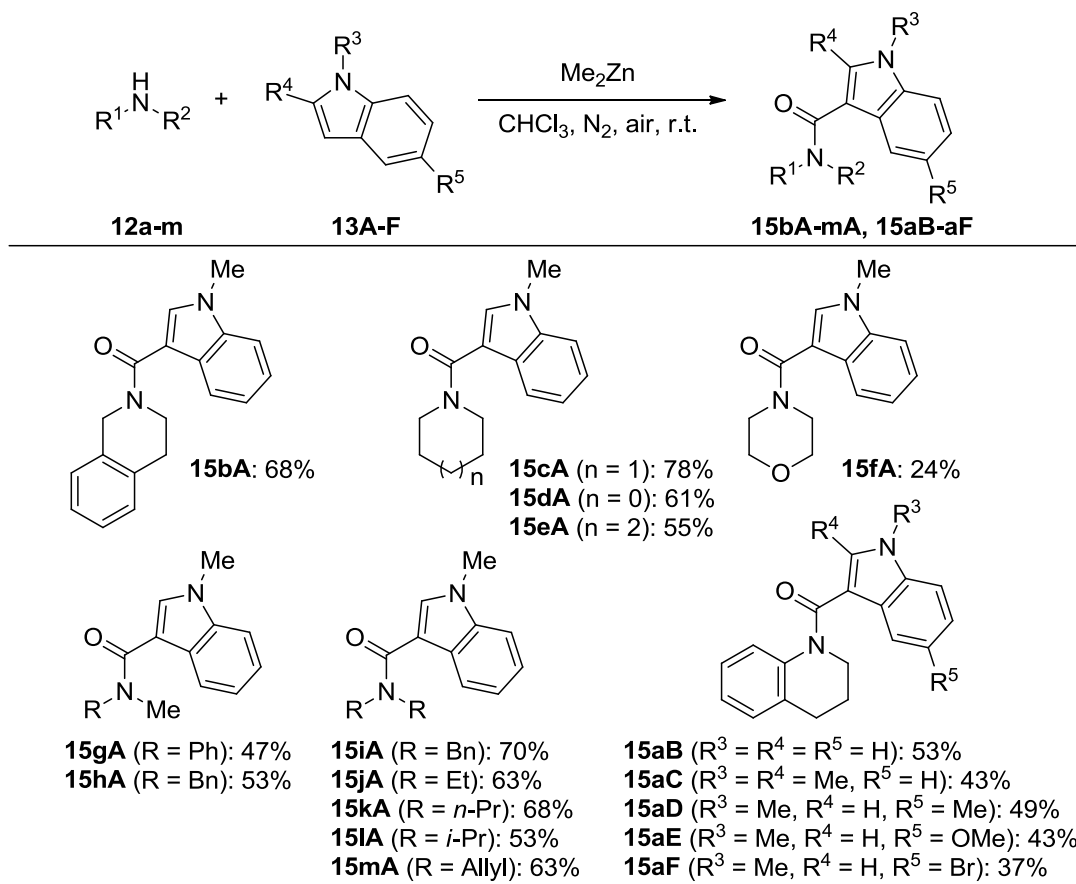
さらに、本反応の分子間反応への展開を検討した (Scheme 11)。すなわち、テトラヒドロキノリン **12a** および 1-メチルインドール (**13A**) を用いて空気存在下、クロロホルム中、ジメチル亜鉛を用いたアミノカルボニル化反応を検討した。その結果、系中で生成するカルバモイルクロリド **14a** と 1-メチルインドール (**13A**) の分子間 Friedel-Crafts 型カルバモイル化反応が、インドール環の 3 位に位置選択的に進行し、インドールカルバモイル化体 **15aA** が 93% の収率で得られることを見出した。



Scheme 11. Friedel-Crafts-type carbamoylation.

次に、本反応の基質適用範囲について検討するため、種々のアミン類およびインドール類を用いて Friedel-Crafts 型カルバモイル化反応を行った (Scheme 12)。まず、環状アミン類について検討したところ、モルホリン環を有する **15fA** は低収率でしか得られなかったが、その他の環状アミン類については、環の大きさに関わらず中程度の収率で目的のカルバモイル化体 **15bA-eA** が得られた。また、鎖状アミン類については、芳香族アミン **12g** および脂肪族アミン類 **12h-k** のいずれの場合も

Friedel-Crafts 型カルバモイル化反応が進行し、目的の **15hA-kA** を与え、嵩高い **12l** やアリル基を有する **12m** を用いた場合についても目的のカルバモイル化体が得られることが明らかとなった。次に、インドール類について検討した。無保護のインドール (**13B**) や、インドール環の 2 位および 5 位に電子供与基およびハロゲンをもつ **13C-F** を用いた場合にも、それぞれ 3 位カルバモイル化体 **15aB-aF** が得られた。

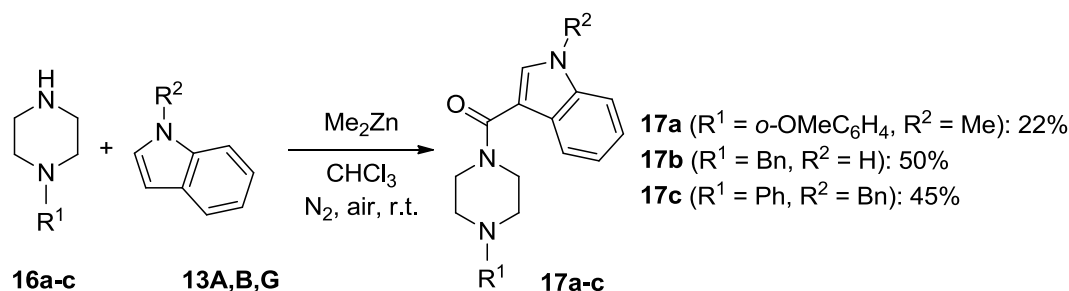


Scheme 12. Scope and limitation.

さらに、ピロール類を用いた場合にも、位置選択性に改善の余地があるものの、Friedel-Crafts 型カルバモイル化反応が進行することが明らかとなった。

(iii) 天然物および生物活性化合物合成への応用

最後に、本手法を天然物および生物活性化合物合成に応用するため、ピペラジン類 **16a-c** およびインドール類 **13A**、**13B** および **13G** を用いてカルバモイル化反応を検討した (Scheme 13)。その結果、ピペラジン類も本反応に適応可能であることが明らかとなった。1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン (**16a**) および 1-メチルインドール (**13A**) を用いた分子間アミノカルボニル化反応により、A375 (ヒト悪性黒色腫細胞株) への細胞毒性を有するインドールアルカロイド **17a**¹⁴⁾ を 1 工程 22% の収率で得ることに成功した。また、p38 α MAP キナーゼ阻害活性を有する **17b**¹⁵⁾ およびドパミン D₄ 受容体アゴニスト活性を有する **17c**¹⁶⁾ も、それぞれ対応するピペラジン類およびインドール類から合成することに成功した。



Scheme 13. Synthesis of biologically active compounds.

以上の結果から、著者が第1章で開発したアミノカルボニル化反応においては、求核部位として芳香環も使用可能であることを見出し、分子内および分子間 Friedel-Crafts 型カルバモイル化反応に展開できることを明らかとした。

以上のように、著者はホスゲン等価体としてクロロホルムおよびトリホスゲンを用いたカルボニル基導入反応の開発を行った。その結果、ラジカル反応条件下、クロロホルムをホスゲン発生源として用いることに成功し、ホモアリルアミン類のクロロラクタム化反応および芳香族 Friedel-Crafts 型カルバモイル化反応による新規アミド結合構築法を開発した。また、本反応を用いて生物活性化化合物の合成に成功した。さらに、トリホスゲンを用いたクロロラクタム化およびアミノラクタム化反応の開発に成功した。

参考文献

- (1) (a) Pathare, S. P.; Jain, A. K. H.; Akamanchi, K. G. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 7697-7703. (b) Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 311-335.
- (2) Gan, C. Y.; Low, Y.-Y.; Thomas, N. F.; Kam, T.-S. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 957-964.
- (3) (a) Harada, T.; Shimokawa, J.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4622-4625. (b) Kitajima, M.; Nakamura, T.; Kogure, N.; Ogawa, M.; Mitsuno, Y.; Ono, K.; Yano, S.; Aimi, N.; Takayama, H. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 715-718.
- (4) Luo, S.-P.; Guo, L.-D.; Gao, L.-H.; Li, S.; Huang, P.-Q. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 87-91.
- (5) Liberio, M. S.; Sooraj, D.; Williams, E. D.; Feng, Y.; Davis, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6729-6731.
- (6) (a) Dyson, L.; Wright, A. D.; Young, K. A.; Sakoff, J. A.; McCluskey, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 1690-1699. (b) Rasapalli, S.; Kumbam, V.; Dhawane, A. N.; Golen, J. A.; Lovely, C. J.; Rheingold, A. L. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4133-4137.
- (7) (a) Liu, J.; Li, H.; Spannenberg, A.; Franke, R.; Jackstell, R.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13544-13548. (b) de Figueiredo, R. M.; Suppo, J.-S.; Campagne, J.-M. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12029-12122. (c) Xie, H.; Liao, Y.; Chen, S.; Chen, Y.; Deng, G.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 6944-6948. (d) Shinohara, T.; Arai, M. A.; Wakita, K.; Arai, T.; Sasai, H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 711-714.
- (8) Nishida, Y.; Ueda, M.; Hayashi, M.; Takeda, N.; Miyata, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 22-25.
- (9) Ueda, M.; Doi, N.; Miyagawa, H.; Sugita, S.; Takeda, N.; Shinada, T.; Miyata, O. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4204-4207.
- (10) (a) Han, X.; Peh, G. R.; Floreancig, P. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1193-1208. (b) Pastor, I. M.; Yus, M. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 1277-1312. (c) Wölfling, J.; Frank, É.; Mernyák, E.; Bunkóczi, G.; Seijo, J. A. C.; Schneider, G. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6851-6861. (d) Adams, D. R.; Bhatnagar, S. P. *Synthesis* **1977**, 661-672.
- (11) Nishida, Y.; Takeda, N.; Miyata, O.; Ueda, M. *Heterocycles* in press, DOI: 10.3987/COM-16-S(S)42.
- (12) Guérinot, A.; Reymond, S.; Cossy, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 19-28.
- (13) Sartori, G.; Maggi, R. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, PR181-PR214.
- (14) He, F.; Sun, Y.-L.; Liu, K.-S.; Zhang, X.-Y.; Qian, P.-Y.; Wang, Y.-F.; Qi, S.-H. *J. Antibiot.* **2012**, *65*, 109-111.
- (15) Mavunkel, B. J.; Chakravarty, S.; Perumattam, J. J.; Luedtke, G. R.; Liang, X.; Lim, D.; Xu, Y.-J.; Laney, M.; Liu, D. Y.; Schreiner, G. F.; Lewicki, J. A.; Dugar, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3087-3090.
- (16) Pessoa-Mahana, H.; Cuevas, I.; Pessoa-Mahana, C. D.; Araya-Maturana, R.; Fajardo, I. A.; Barría, C. *S. J. Chil. Chem. Soc.* **2011**, *56*, 866-869.

論文審査の結果の要旨

アミドは、ラクタムや芳香族アミドとして多くの生物活性化合物に含まれており、その新たな構築法の開発が有機合成化学において着目されている。本論文では、炭素-炭素二重結合へのカルボニル基の導入を伴うアミノカルボニル化反応に着目し、ホスゲン等価体としてクロロホルムおよびトリホスゲンをを用いた新規アミド構築法の開発に成功している。

まず、ホモアリルアミンを空気存在下、クロロホルム中、ラジカル開始剤であるジメチル亜鉛と反応させると、系中で発生するホスゲンによりアミン部分がアシル化され、生成したカルバモイルクロリド中間体の、塩素原子の導入を伴う Prins 型環化反応によりクロロラクタムが得られることを見出した。また、ホスゲン等価体として、より汎用性の高いトリホスゲンをを用いた場合にも同様にクロロラクタム化反応が進行することを見出し、溶媒および求核剤としてニトリルを用いた、窒素原子の導入を伴うアミノラクタム化反応へと展開することにも成功した。

さらに、クロロホルム中、ジメチル亜鉛を用いるアミノカルボニル化反応において、求核部位として芳香環も適用可能であることを見出し、上述の反応を Friedel-Crafts 型カルバモイル化反応に展開できることを明らかとするとともに、生物活性化合物の合成への応用に成功した。

これらの新規アミノカルボニル化反応は、新たなアミド構築法として有用な手法となることが期待される。

上記の論文は博士（薬学）論文として、適当と判定する。