

イトウ ユウタ

氏名(本籍)	伊藤 勇太 (山口県)
学位の種類	博士 (薬学)
学位記番号	博第 31 号
学位授与年月日	平成 28 年 3 月 9 日
学位授与の条件	学位規程第 4 条第 1 項該当者
学位論文の題名	共役イミン類の反応性を駆使したヘテロ環構築法の開発と 医薬品および天然物合成への応用
論文審査委員	主 査 教 授 和田 昭盛 副 査 教 授 棚橋 孝雄 副 査 教 授 宮田 興子 副 査 准教授 土反 伸和

## 論文内容の要旨

### 緒言

含窒素ヘテロ環骨格は、生合成や代謝過程などの生命活動の維持に重要な役割を果たしているだけでなく、現在市販されている低分子医薬品の半数以上に部分骨格として含まれている。<sup>1)</sup>したがって、含窒素ヘテロ環化合物を簡便かつ迅速に供給する新たな方法論の開発は、効率的に創薬研究を行うための重要な課題の一つである。

そこで、含窒素ヘテロ環を合成するための基質として共役イミンに着目した。最近、共役イミン類が多様な反応性を有する入手容易な合成中間体として注目されており、その性質を利用した様々な反応が報告されている。例えば、1,2-および1,4-付加反応やイミン窒素の求核性を利用する反応、さらに共役イミンをアザジエンとして用いた環化付加反応などが開発され、様々な含窒素ヘテロ環化合物の合成へと利用されている (Figure 1)。<sup>2,4)</sup>しかし、共役イミン類をラジカル受容体として利用した含窒素ヘテロ環の合成例はほとんどなく、その開発は共役イミン類のさらなる有用性の拡大につながると期待される。

このような背景から、著者は共役イミン類の新たな反応性の開拓と新規ヘテロ環構築法を開発を目的として、イミン窒素上にフェノキシ基およびフェニルアミノ基を有する共役イミンへのラジカル付加反応を基盤とするドミノ型反応の開発に着手した。すなわち、共役オキシムエーテル **1A** および共役ヒドラゾン **1A'** を、ラジカル開始剤およびエチルラジカル源となるトリエチルボランと反応させると、ラジカル付加反応により生成する *N*-ボリルエナミン **2** の [3,3]-シグマトロピー転位、閉環およびラクタム化が連続的に進行し、3 環性ヘテロ環 **4** が得られると考えた (Scheme 1)。

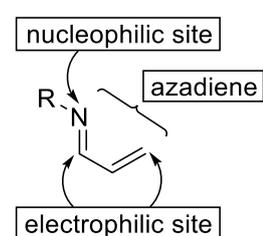
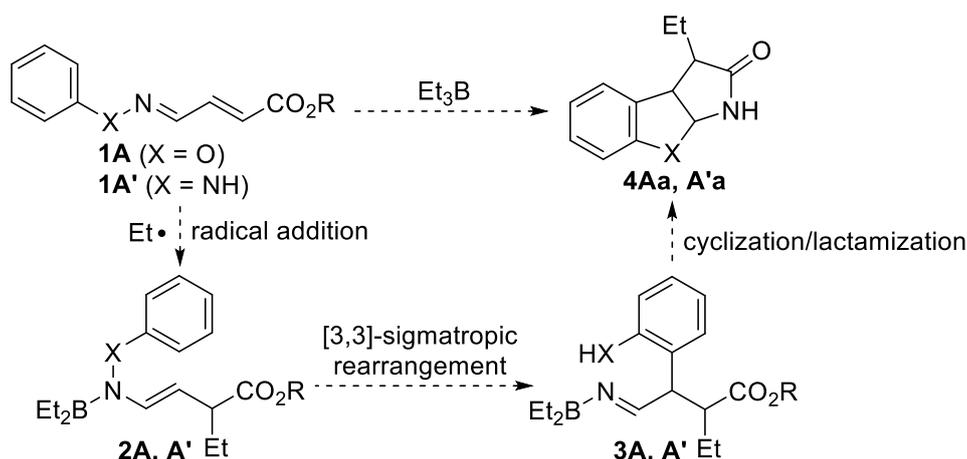


Figure 1. Conjugated imines.



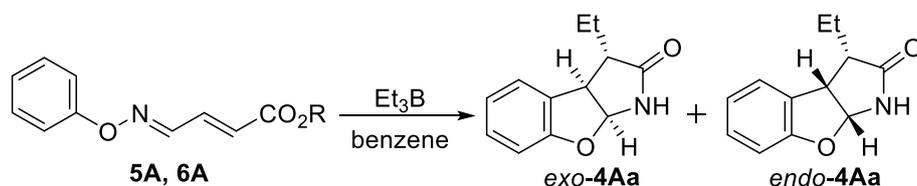
Scheme 1. Strategy for the synthesis of tricyclic heterocycles.

## 第1章 ドミノ型ラジカル付加-転位反応を利用したベンゾフロ[2,3-*b*]ピロール合成法の開発<sup>5)</sup>

### (i) 最適条件の検討、反応経路の考察および置換基効果の検討

はじめに、共役オキシムエーテルのドミノ型ラジカル付加-転位反応を検討した (Table 1)。まず、エチルエステルを有する **5A** を用いてトリメチルアルミニウム存在下でトリエチルボランとの反応を室温で検討した。その結果、期待したドミノ型反応が進行し、ベンゾフロ[2,3-*b*]ピロール **4Aa** が50%の収率、*exo*:*endo*=1:1の立体選択性で得られた (entry 1)。次に、エステル部分の効果について検討したところ、ペンタフルオロフェニルエステルを有する **6A** を用いた場合、ルイス酸非存在下、室温でも効率良く反応は進行し、95%と最も良い収率でベンゾフロピロール **4Aa** が得られた (entry 4)。

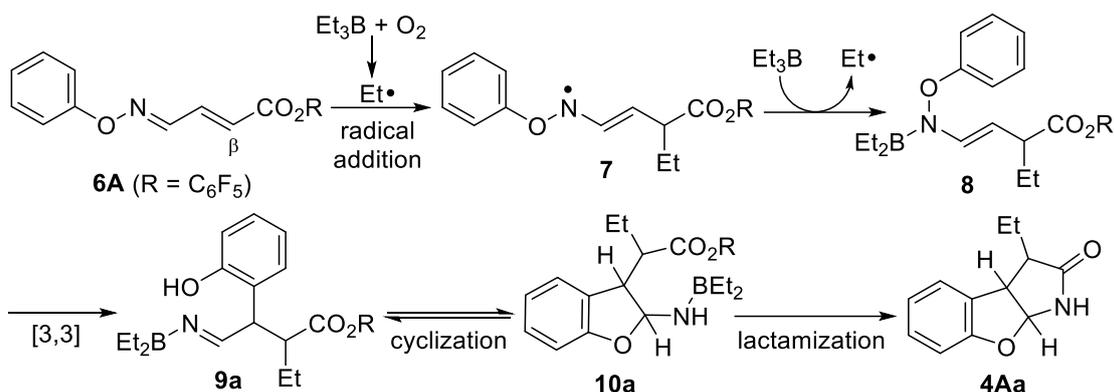
Table 1. Domino reaction of conjugated oxime ethers.



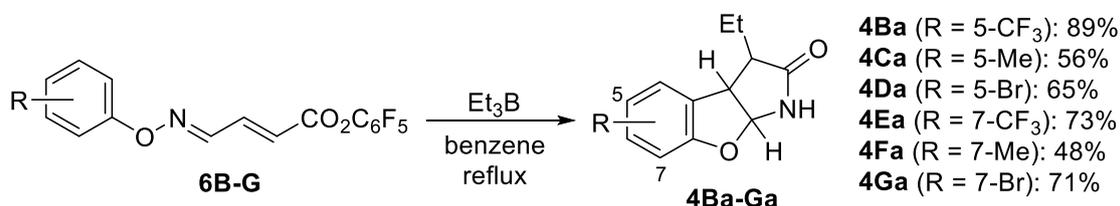
entry	substrate	additive	temp.	yield (%) <sup>a)</sup>
1	<b>5A</b> (R = Et)	Me <sub>3</sub> Al	r.t.	50
2	<b>5A</b> (R = Et)	Me <sub>3</sub> Al	reflux	64
3	<b>6A</b> (R = C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> )	Me <sub>3</sub> Al	reflux	88
4	<b>6A</b> (R = C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> )	-	r.t.	95

a) Ratio of stereoisomers: *exo/endo* = 1 : 1.

次に、本ドミノ型反応の反応経路について考察した (Scheme 2)。まず、トリエチルボランから発生するエチルラジカルが共役オキシムエーテル **6A** のβ位に位置選択的に付加してエナミニルラジカル **7** となった後、トリエチルボランによって捕捉され、*N*-ボリルエナミン **8** が生成する。次に、**8** の[3,3]-シグマトロピー転位と続くα-アールイミン **9a** の閉環により2-アミノジヒドロベンゾフラン **10a** が生成する。最後に、ラクタム化が進行してベンゾフロピロール **4Aa** が得られたと考えられる。

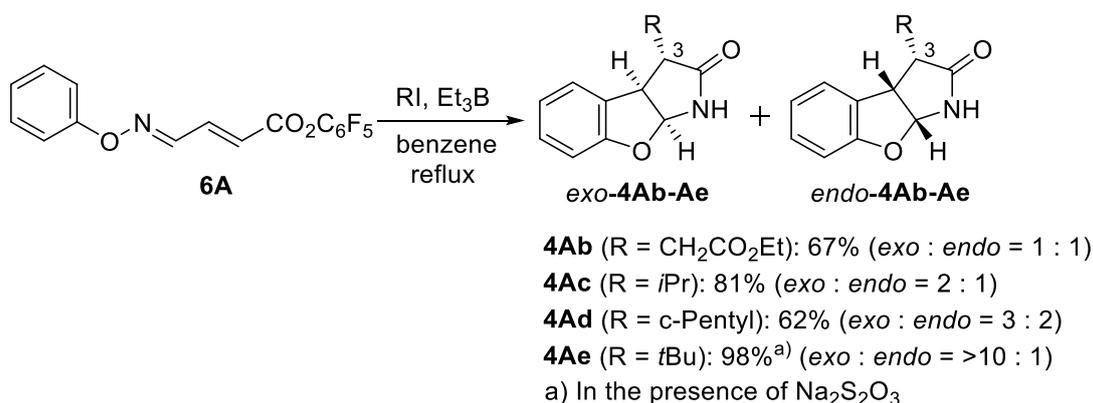


次に、オキシム酸素原子上に存在するベンゼン環の置換基効果について検討した (Scheme 3)。その結果、電子供与基と比較して電子求引基を有する基質のドミノ型反応のほうが効率的に進行することが明らかとなった。



### (ii) 様々な炭素ラジカルとのドミノ型ラジカル付加-転位反応

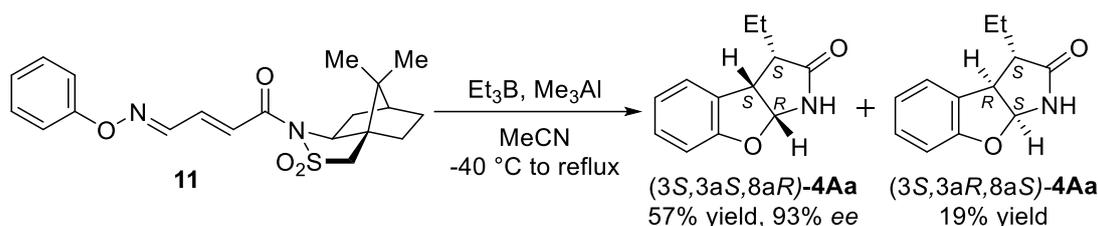
次に、ヨウ化アルキルから発生するアルキルラジカルを用いたドミノ型反応を検討した (Scheme 4)。その結果、C3 位に様々な置換基を有するベンゾフロピロールが収率良く得られた。また、興味深いことに 3 級の *tert*-ブチルラジカルとの反応では *exo*-**4Ae** が高立体選択的に得られることが明らかとなった。



### (iii) ジアステレオ選択的ドミノ型ラジカル付加-転位反応

さらに、本反応を不斉反応に展開するため、カンファースルタムを不斉補助基として有する共役オキシムエーテル **11** を用いてジアステレオ選択的ドミノ型反応を検討した (Scheme 5)。トリメチルアルミニウム存在下、アセトニトリル中、-40 °C でラジカル付加反応を行ったところ、ベンゾフ

ロピロール **4Aa** が 76% の収率、*endo* : *exo* = 3 : 1 の立体選択性で得られた。なお、*endo* 体である (3*S*,3*aS*,8*aR*)-**4Aa** の光学純度は 93% *ee* であった。



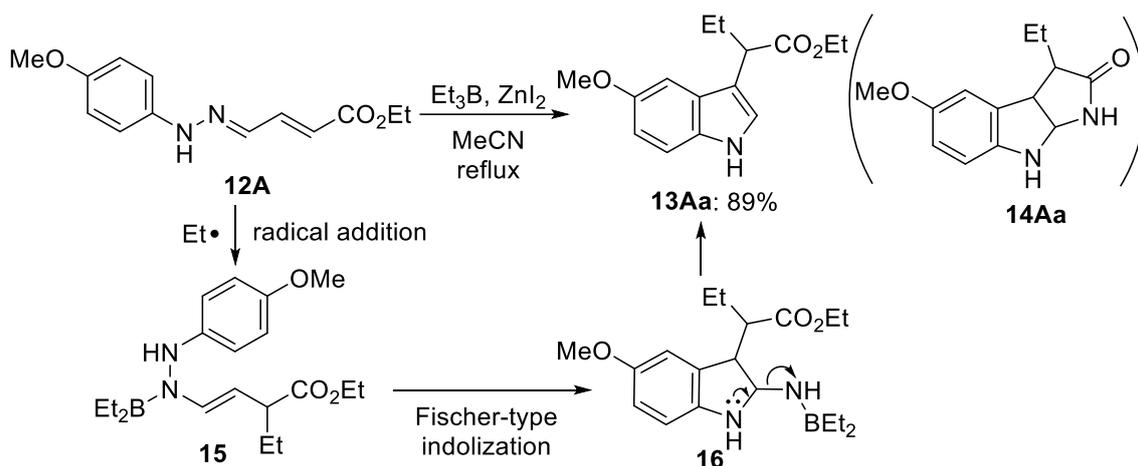
Scheme 5. Diastereoselective domino reaction.

以上のように、*O*-アリール共役オキシムエーテルにトリエチルボランを反応させると、ラジカル付加反応と[3,3]-シグマトロピー転位反応の連動するドミノ型反応が進行し、ベンゾフロピロールが得られることを見出した。

## 第2章 ドミノ型ラジカル付加-転位反応を利用したインドール合成法の開発<sup>6)</sup>

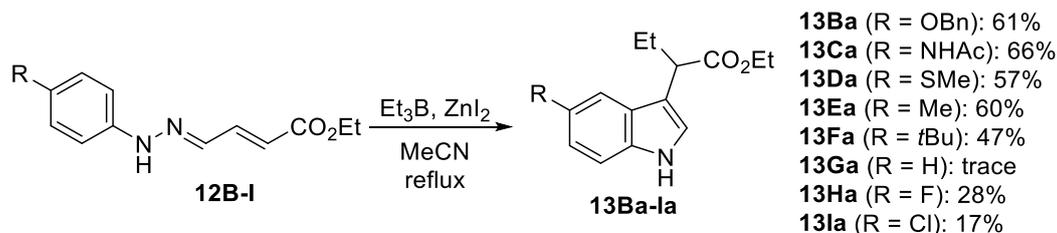
### (i) 最適条件の検討、反応経路の考察および置換基効果の検討

次に、基質として共役ヒドラゾンを用いれば、前章と同様のドミノ型反応が進行し、ピロロ[2,3-*b*]インドリンが得られると考えた。そこで、共役ヒドラゾン **12A** のトリエチルボランによるラジカル付加反応を行ったところ、ピロロインドリン **14Aa** は得られず、インドール酢酸エチル **13Aa** が生成することを見出した (Scheme 6)。また、ルイス酸としてヨウ化亜鉛を添加すると反応が効率的に進行することが明らかとなった。本反応では、まずエチルラジカル付加反応により生成する *N*-ボリルエンヒドラジン **15** の[3,3]-シグマトロピー転位および閉環が進行し、2-アミノインドリン **16** が生成する。続いて、**16** のボリルアミンの脱離を伴う芳香化が進行し、**13Aa** が得られたと考えられる。すなわち、本反応ではラジカル付加反応と Fischer 型インドール合成が連続的に進行していることが判明した。



Scheme 6. Domino reaction of conjugated hydrazone.

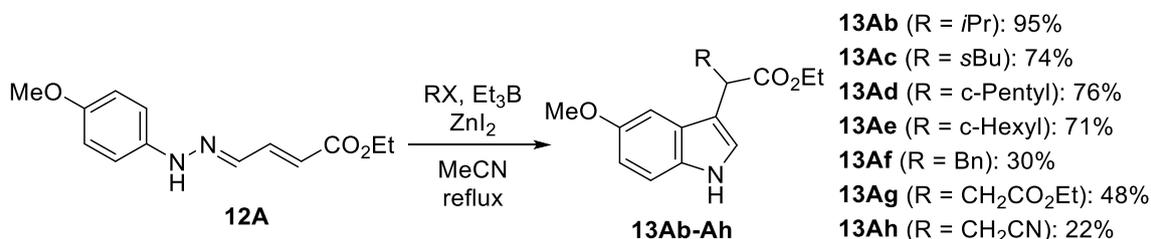
次に、共役ヒドラゾンのベンゼン環上の置換基効果について検討した (Scheme 7)。その結果、パラ位に電子供与基を有する基質からは中程度の収率でインドール **13Ba-Fa** が得られた。しかし、フェニルヒドラゾン **12G** との反応ではインドール **13Ga** は痕跡量しか生成せず、ハロゲンを有する基質との反応でも **13Ha**、**13Ia** は低収率でしか得られなかった。



Scheme 7. Substituent effect.

(ii) 様々な炭素ラジカルとのドミノ型ラジカル付加-転位反応

次に、ハロゲン化アルキルから発生するアルキルラジカルを用いたドミノ型反応を検討した (Scheme 8)。その結果、2級アルキルラジカルとの反応は効率的に進行し、**13Ab-Ae** が良好な収率で得られた。また、ベンジルラジカルとの反応を検討したところ、低収率ではあるものの、インドール **13Af** が生成した。さらに、求電子的なラジカルを発生するヨード酢酸エチルおよびヨードアセトニトリルとの反応も進行し、エステルやニトリルを有する置換基が導入されたインドール **13Ag**、**13Ah** の合成に成功した。



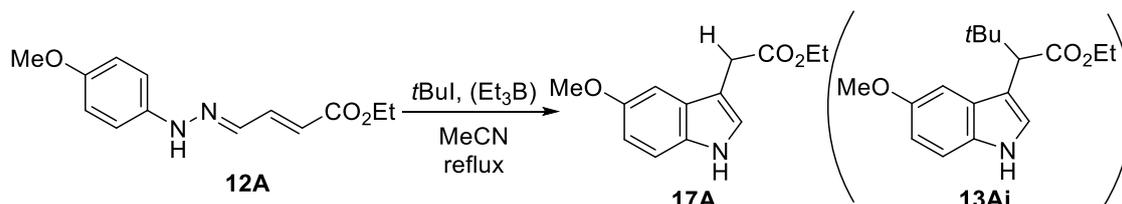
Scheme 8. Domino reaction with various alkyl halides.

以上のように、*N*-アリール共役ヒドラゾンとトリエチルボランとの反応では、ラジカル付加反応と Fischer 型インドール合成の連続するドミノ型反応が進行することを見出した。

### 第3章 還元的 Fischer インドール合成の開発<sup>7)</sup>

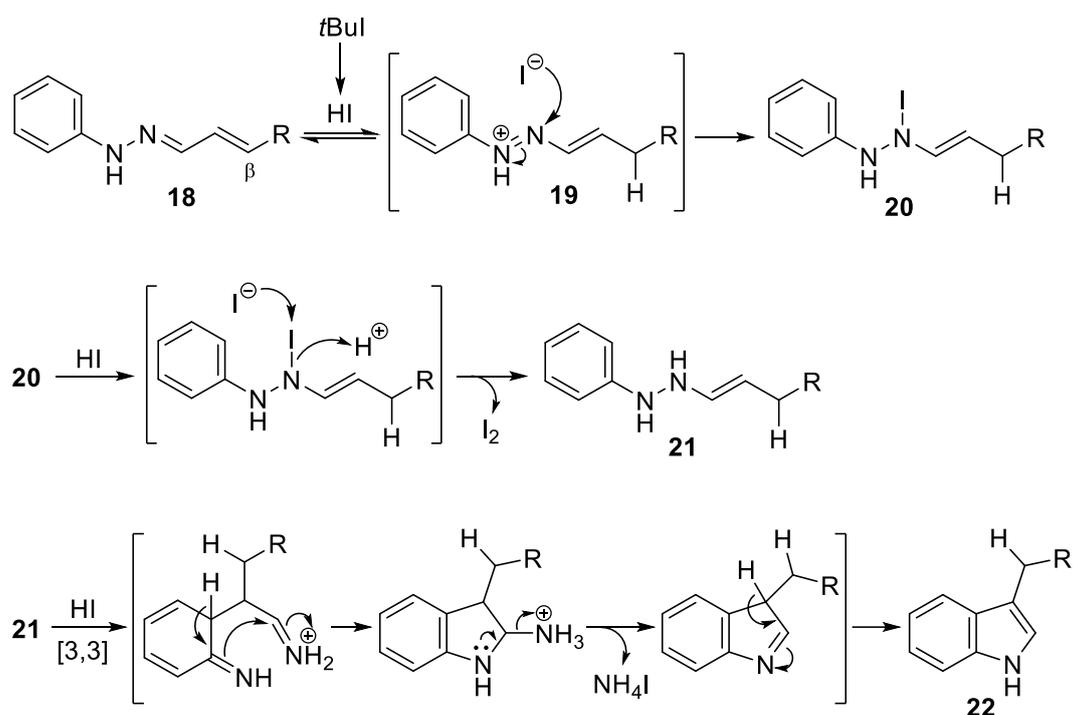
(i) 最適条件の検討と反応経路の考察

上記のヒドラゾンを基質としたラジカル付加-転位反応の開発研究において、3級ラジカルを発生するヨウ化 *tert*-ブチルとの反応では、*tert*-ブチル基の導入されたインドール **13Ai** は得られず、興味深いことに水素原子の導入されたインドール **17A** が生成した (Scheme 9)。さらに、本反応にはラジカル開始剤であるトリエチルボランは必要なく、ヨウ化 *tert*-ブチルの添加のみで還元反応とインドール形成が進行し、**17A** が得られることが明らかとなった。そこで、ヨウ化 *tert*-ブチルを用いる還元的インドール合成に興味をもち、その最適条件を検討した。その結果、本反応は極性溶媒中でのみ進行し、特にアセトニトリルを用いた場合に最も効率的に進行することが明らかとなった。また、ヨウ化 *tert*-ブチルの代わりにヨウ化水素酸を用いてもインドール **17A** が得られることから、本反応はヨウ化 *tert*-ブチルから発生するヨウ化水素により進行すると考えられる。



Scheme 9. *tert*-Butyl iodide mediated reductive Fischer indolization.

本反応は次のように進行していると考えられる (Scheme 10)。まず、ヨウ化 *tert*-ブチルから発生したヨウ化水素により共役ヒドラゾン **18** のβ位がプロトン化されてアゾニウムイオン **19** が生成する。続いて、ヨウ化物イオンが **19** の窒素-窒素二重結合へと求核攻撃して中間体 **20** となった後、ヨウ化物イオンとの反応により窒素-ヨウ素結合が切断され、エンヒドラジン **21** が生成する。さらに、**21** の[3,3]-シグマトロピー転位、閉環およびヨウ化アンモニウムの放出を伴う芳香化が進行し、インドール **22** が得られたと考えられる。すなわち、本反応では還元反応と Fischer インドール合成が連続的に進行している。

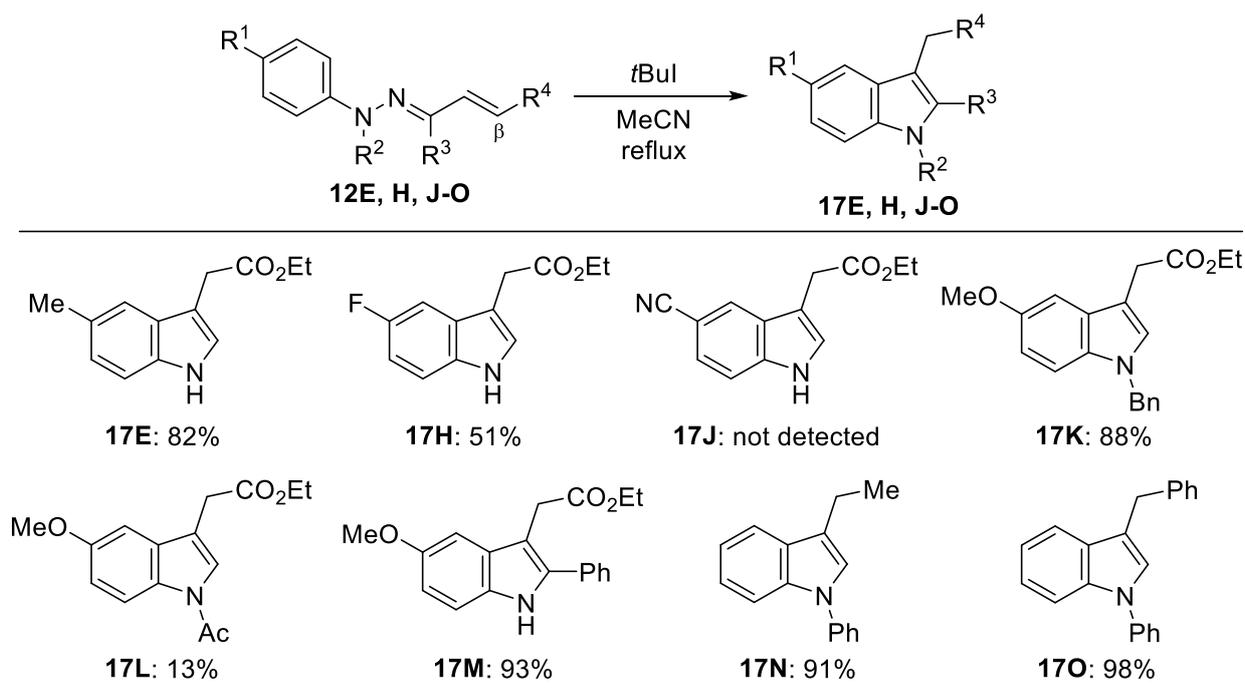


Scheme 10. Plausible reaction pathway.

## (ii) 基質適用範囲の検討

次に、本反応の基質適用範囲について検討した (Scheme 11)。まず、ベンゼン環上のパラ位に置換基  $R^1$  を有する共役ヒドラゾンを用いて反応を行った。その結果、 $R^1$  としてメチル基やフッ素原子を有する基質からはインドール **17E**、**17H** が生成したが、ニトリルを有する基質からはインドール **17J** は得られなかった。

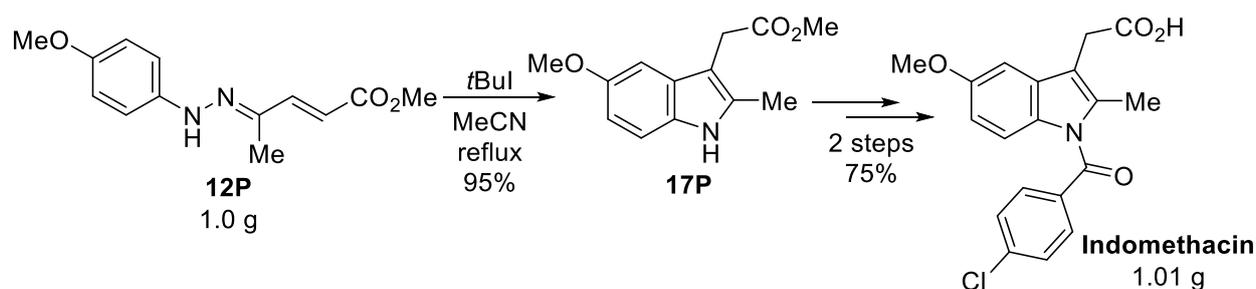
さらに、本反応の一般性を確認するため、置換基  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  についても検討した。まず、窒素原子上の置換基  $R^2$  について検討したところ、 $R^2$  としてベンジル基を有するインドール **17K** は高収率で得られたが、アセチル基を有するインドール **17L** は低収率でしか得られなかった。これは、共役ヒドラゾンの窒素原子上の電子密度が低下しており、β位炭素上でのプロトン化が進行しにくいためであると考えられる。また、イミン炭素上の置換基  $R^3$  としてフェニル基を有するケトヒドラゾンも高収率でインドール **17M** を与えた。さらに、β位にはエステルは必ずしも必要ではなく、 $R^4$  にメチル基やフェニル基を有する場合にもインドール **17N** および **17O** が得られた。この他にも様々な置換基を用いて同様の反応が進行することから、本インドール合成法が高い基質一般性を有することが明らかとなった。



Scheme 11. Substituent effect.

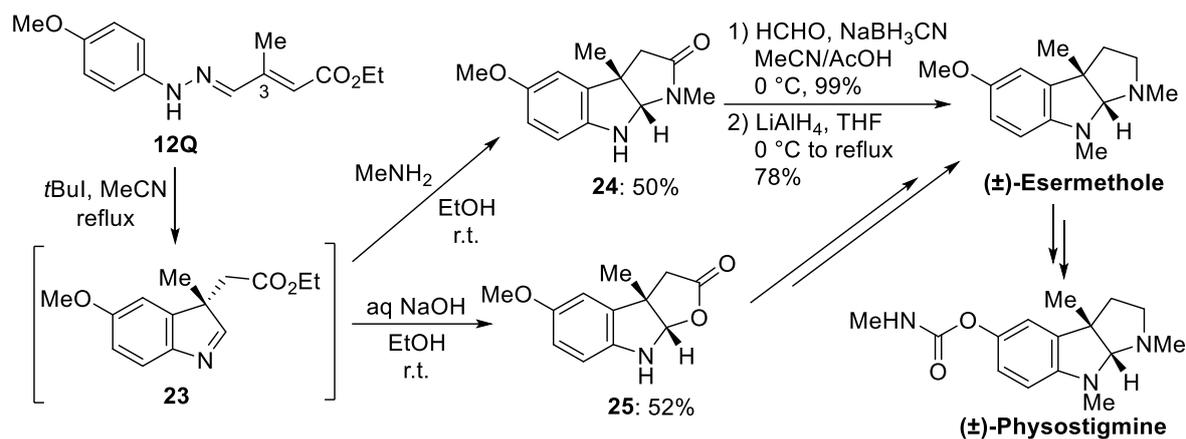
### (iii) 医薬品および天然物合成への応用

最後に、本手法を医薬品や天然物合成に応用した。まず、非ステロイド性抗炎症薬である Indomethacin (Indometacin)<sup>8)</sup> をグラムスケールで合成した (Scheme 12)。市販の共役ケトンから定量的に共役ヒドラゾン **12P** を得た後、還元的 Fischer インドール合成を行ったところ、95%の収率でインドール **17P** が生成した。さらに、ベンゾイル化および脱メチル化の工程を経て、Indomethacin を市販原料から 4 工程、総収率 70%で合成した。



Scheme 12. Synthesis of Indomethacin.

さらに、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する天然物である Physostigmine<sup>9)</sup> の形式全合成を行った (Scheme 13)。すなわち、3 位にメチル基を有する共役ヒドラゾン **12Q** をヨウ化 *tert*-ブチルと反応させると、インドレニン **23** が生成する。続いて、これを単離することなくメチルアミンまたは水酸化ナトリウムで処理すると、ピロロインドリン **24** およびフロインドリン **25** が得られた。さらに **24** の *N*-メチル化およびラクタムの還元により(±)-Esermethole へと誘導することで、(±)-Physostigmine の形式全合成を達成した。



Scheme 13. Formal total synthesis of (±)-Physostigmine.

以上の結果から、著者が開発したヨウ化 *tert*-ブチルを用いる還元的 Fischer インドール合成はグラムスケールにも耐えうる手法であり、様々なインドール類の新規合成法となることが明らかとなった。

## 結論

以上のように、著者はイミン窒素上にフェノキシ基およびフェニルアミノ基を有する共役イミン類の多段階連続反応の開発研究を行った。その結果、ラジカル付加反応と[3,3]-シグマトロピー転位反応の連動するドミノ型反応によるベンゾフロピロールおよびインドール酢酸誘導体の合成法の開発に成功した。また、ヨウ化 *tert*-ブチルから発生するヨウ化水素を利用した共役ヒドラゾンの還元的 Fischer インドール合成を見出し、本反応を応用して Indomethacin のグラムスケール合成や (±)-Physostigmine の形式全合成を達成した。

## 参考文献

- (1) Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257-10274.
- (2) (a) Hachiya, I.; Shimizu, M. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2010**, *68*, 1006-1016. (b) Shimizu, M.; Hachiya, I.; Mizota, I. *Chem. Commun.* **2009**, 874-889.
- (3) Fernandez de Troconiz, G.; Ochoa de Retana, A. M.; Rubiales, G.; Palacios, F. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5173-5181.
- (4) Groenendaal, B.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Chem. Commun.* **2008**, 5474-5489.
- (5) Ueda, M.; Ito, Y.; Ichii, Y.; Kakiuchi, M.; Shono, H.; Miyata, O. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 6763-6770.
- (6) Ito, Y.; Ueda, M.; Matsuda, N.; Nishida, Y.; Miyata, O. *Heterocycles* **2014**, *89*, 963-969.
- (7) Ito, Y.; Ueda, M.; Takeda, N.; Miyata, O. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 2616-2619.
- (8) (a) Gong, T.-J.; Cheng, W.-M.; Su, W.; Xiao, B.; Fu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1859-1862. (b) Zhu, C.; Ma, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2782-2785. (c) Haag, B. A.; Zhang, Z.-G.; Li, J.-S.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9513-9516. (d) Mukai, C.; Takahashi, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5793-5796.
- (9) (a) Pandey, G.; Khamrai, J.; Mishra, A. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 952-955. (b) Badiola, E.; Fiser, B.; Gómez-Bengoia, E.; Mielgo, A.; Olaizola, I.; Urruzuno, I.; García, J. M.; Odriozola, J. M.; Razkin, J.; Oiarbide, M.; Palomo, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17869-17881. (c) Lim, H. J.; RajanBabu, T. V. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6596-6599. (d) Bui, T.; Syed, S.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8758-8759. (e) Aburano, D.; Yoshida, T.; Miyakoshi, N.; Mukai, C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6878-6884. (f) Trost, B. M.; Zhang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4590-4591.

## 論文審査の結果の要旨

ヘテロ環は様々な医薬品に部分骨格として含まれており、その効率的な合成法の開発は有機合成化学上、重要な課題である。著者は、共役イミン類の反応性に着目して、イミン窒素上のアリールオキシ基およびアリールアミノ基の転位を多段階連続反応に組み込んだ、ヘテロ環の新規合成法を開発した。

まず、*O*-アリール共役オキシムエーテルをトリエチルボランと反応させると、ラジカル付加、[3,3]-シグマトロピー転位、閉環およびラクタム化が連続的に進行し、ベンゾフロピロールが得られることを見出した。ベンゾフロピロールは、これまでに生物活性や系統的な合成法に関する研究がほとんど行われておらず、医薬品の新たなファーマコフォアとなることが期待される。

また、上述の反応を *N*-アリール共役ヒドラゾンへと展開することで、ラジカル付加と Fischer 型インドール合成が連続するドミノ型反応を見出し、 $\alpha$ 位に様々なアルキル置換基を有するインドール酢酸誘導体の合成に成功した。

さらに、ヨウ化 *tert*-ブチルから発生するヨウ化水素を用いた共役ヒドラゾンの還元的 Fischer インドール合成法を見出し、本手法を応用して **Indomethacin** や **Physostigmine** の合成にも成功した。本反応は、従来の Fischer インドール合成でしばしば困難を伴う 2 位に置換基をもたないインドール類を容易に合成できる画期的な方法であり、その簡便な代替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。