

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		自在な置換基導入を可能とする革新的カスケード型ピロール合成法の開発とその応用			
研究テーマ (欧文) AZ		Development and applications of a novel and versatile synthesis of persubstituted pyrroles			
研究氏 代表 者	カナ CC	姓)トクヤマ	名)ヒデトシ	研究期間 B	2009～2010年
	漢字 CB	徳山	英利	報告年度 YR	2011年
	ローマ字 CZ	Tokuyama	Hidetoshi	研究機関名	東北大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		東北大学大学院薬学研究科・教授			
概要 EA (600字～800字程度にまとめてください。)					
<p>金触媒を用いたカスケード型ピロール合成法の開拓を行うに先立ち、反応の進行に有利な分子内反応をモデルに、その最適条件を探索した。すなわち、分子内に三重結合とアセタール部を持つアミドに対し、種々の金触媒を用い、得られる縮環型ピロールであるインドリジジンの収率を指標として、連続反応の最適化を試みた。その結果、ジオキサン中80℃にて10 mol%の(Ph₃P)AuNTf₂を作用させると、三重結合の活性化とそれに対する分子内アミド窒素の求核付加によりエナミドが生じ、さらにこれが分子内のアセタール部より生じたオキシニウムへの攻撃することによる環化と芳香環化が一挙に進行し、最大95%収率で目的とするインドリジジノンが生成することを見いだした。基質の適用範囲の拡大を試みたところ、見出した条件は種々のインアミドに適用可能であることが明らかとなり、完全置換ピロール部を持つインドリジジンの合成を行うことにも成功した。インドリジジンは生理活性アルカロイドによく見られる骨格であり、さらに、抗がん活性アルカロイド・ラジニラムの不斉全合成への適用を試み本合成法の実用性を実証した。この際、第四級炭素に隣接し立体的に込み入った三重結合をもつ基質に対しても、金触媒による連続反応が適用可能であった。すなわち、マイクロウェーブ照射下、触媒量のBrønsted酸の共存下金触媒を作用させる改良反応条件を開発し、65%収率でインドリジノンへと変換できた。さらに新たなアシルピロールのカルボニル除去法により、短行程かつ良好な収率でのラジニラム全合成経路を確立することに成功した。</p> <p>続いて、本来の目的である分子間反応へと展開し、金触媒を用いた連続反応をピロール合成へと適用したところ、10 mol%の(Ruphos)AuCl-AgOTf存在下最大86%収率で多置換ピロールが得られた。基質適用範囲の確認を行った結果、上記の金触媒を用いた分子内反応とは異なり、分子間反応による多置換ピロール合成の生成機構は金アセチリドを経由していることが推察された。現在、本推定機構の立証を行っている。</p> <p>また、本反応様式の適用拡大を試み、分子内反応によって含窒素二環性骨格であるキノリジジン合成法を見いだした。本合成には用いる金触媒として(Johnphos)Au(MeCN)SbF₆が最適であり、2.5 mol%の本触媒存在下、最大85%収率で様々なキノリジジンの合成が可能であることを見いだした。</p>					
キーワード FA	ピロール合成	金触媒	インドリジジン	ラジニラム	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA						
研究機関番号 AC					シート番号						

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	Total Synthesis of Rhazinilam and Rhazinicine using Au-catalized Cascade Cyclization							
	著者名 ^{GA}	H. Tokuyama et al.	雑誌名 ^{GC}	Manuscript in preparation					
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}	Synthesis of Quinolizidines by Au-catalized Cascade Reaction							
	著者名 ^{GA}	H. Tokuyama et al.	雑誌名 ^{GC}	Manuscript in preparation					
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}	Synthesis of Pyrroles by Au-catalized Cascade Reaction							
	著者名 ^{GA}	H. Tokuyama et al.	雑誌名 ^{GC}	Manuscript in preparation					
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要 EZ

At the outset of this project, we examined a transition-metal catalyzed intramolecular pyrrole synthesis via a cascade cyclization reaction of a linear ynamide having acetal moiety. Among examinations of numerous π -Lewis acids, $(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuNTf}_2$ was found to be a best catalyst to give the desired bicyclic pyrrole, indolizinone in 69% yield. Plausible reaction mechanism would start from activation of the triple bond and the acetal moiety by the gold catalyst, and subsequent 6-*exo* cyclization to give an enamide intermediate, which would undergo cyclization and aromatization to form the pyrrole product. Under these optimized conditions for the gold(I)-catalyzed cascade cyclization, indolizines possessing a various substitution pattern were synthesized. It is notable that highly congested indolizinone having 1, 2, 3, 4, 5-substituted pyrrole moiety was constructed in one-pot process in 50% yield. This method was successfully applied to synthesis of antitumor alkaloid, (-)-rhazinilam.

Having established the optimal conditions for intramolecular pyrrole synthesis, we next investigated an intermolecular version of the above reaction for synthesis of pyrrole. After extensive exploration, we finally found that $(\text{Ruphos})\text{AuCl-AgOTf}$ was effective catalytic system and the desired pyrroles was obtained in high yield. Furthermore, gold-catalyzed intramolecular quinolizidine synthesis was also examined through a similar approach. We revealed that the expected sequence consisting of 6-*exo-dig* and then 6-*exo-trig* cyclization proceeded in the presence of 2.5 mol% $(\text{Johnphos})\text{Au}(\text{MeCN})\text{SbF}_6$ to furnish a various quinolizidines with maximum yield of 85%.