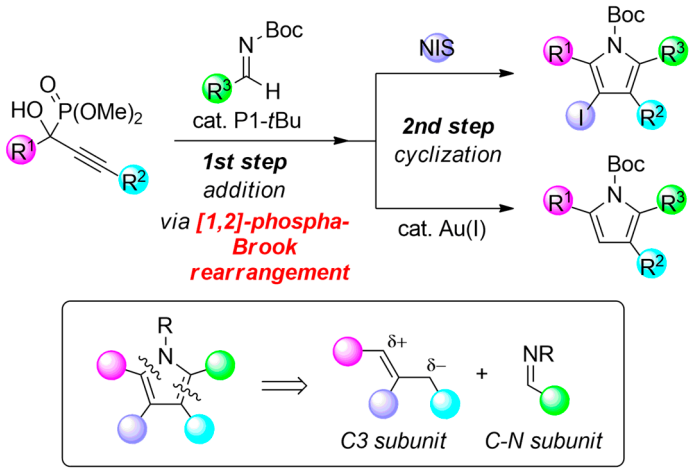
113　多置換ピロールの革新的迅速合成法の開発	近藤　梓

【目的】ピロールは生物活性天然物や合成医薬品に含まれる重要な含窒素複素芳香族化合物である。高度に官能基化された多置換ピロールの簡便かつ高効率な合成法の開発は、新たな医薬品の創製に直接的につながるため、有機合成化学における重要な課題の一つとなっている。多置換ピロール合成の強力な方法論の一つとして[3+2]環化付加がある。この方法論では、二つのサブユニットから収束的にピロール環を構築するため、それぞれのサブユニットの置換基の選択に応じて多様な置換基をもつ多置換ピロールの迅速合成が可能となる。よって、類縁体合成の観点から非常に魅力的な方法論である。しかしながら、この方法論に基づく従来の反応では、ピロール環上に導入可能な置換基の多様性や置換基導入における位置選択性に多くの課題があった。そこで本研究では『多置換ピロールの革新的迅速合成法の確立』を目的として、ピロール環上への多様な置換基の位置選択的な導入を可能にする新たな形式的[3+2]環化付加反応の開発を目指した。

【方法】これまでに取り組んできた[1,2]-ホスファ-ブルック転位を用いた極性転換型炭素アニオン発生法ならびにそれを利用した触媒的付加反応の開発研究で得られた知見を活かし、二段階の反応からなる形式的[3+2]環化付加による多置換ピロール合成法を設計した。すなわち、ブレンステッド塩基触媒による[1,2]-ホスファ-ブルック転位を利用したα-オキシプロパルギルアニオンのイミンへの付加反応と、これにより得られるホモアレニルアミンのリン酸の脱離を伴う分子内環化反応により、多様な多置換ピロールの合成が可能になると考えた。

【結果】設計した二段階の反応について、それぞれ反応条件の検討を行った。一段階目の反応については、ブレンステッド塩基触媒としてホスファゼン塩基 P1-*t* Bu を用いることで目的とするα-オキシプロパルギルアニオンの発生とイミンへの付加が良好な収率で進行することを見いだした。また、二段階目の反応については、一段階目の付加で得られたホモアレニルアミンに対し、カチオン性金触媒あるいは種々の求電子的ハロゲン化剤を作用させることで、想定したリン酸の脱離を伴う分子内環化反応が進行し、対応する多置換ピロールが得られた。本手法には様々な置換基を有する基質を適用することができる。よって、ピロール環上に多様な置換基が位置選択的に導入された多置換ピロールを簡便に合成することが可能となった。

形式的[3+2]環化付加による多置換ピロール合成法



113. 多置換ピロールの革新的迅速合成法の開発

近藤　梓

東北大学 大学院理学研究科 附属巨大分子解析研究センター

Key words：ピロール，[1,2]-ホスファ-ブルック転位，ブレンステッド塩基触媒，環化付加，極性転換

緒　言

ピロールは生物活性天然物や合成医薬品に含まれる重要な含窒素複素芳香族化合物である［1］。高度に官能基化された多置換ピロールの簡便かつ高効率な合成法の開発は、新たな医薬品の創製に直接的につながるため、有機合成化学における重要な課題の一つとなっている。多置換ピロール合成の強力な方法論の一つとして[3+2]環化付加がある［2］。この方法論では、二つのサブユニットから収束的にピロール環を構築するため、それぞれのサブユニットの置換基の選択に応じて多様な置換基をもつ多置換ピロールの迅速合成が可能となる。よって、類縁体合成の観点から非常に魅力的な方法論である。この方法論における最も一般的なアプローチは、窒素を含む三原子サブユニットとアルケン、アルキンなどの不飽和化合物（C2 サブユニット）の環化付加である（図 1a）。しかしながらこのアプローチでは、三原子ユニットの適用範囲の狭さと C2 サブユニットの位置選択性が大きな問題となっている。一方、他のアプローチとして、窒素を含む二原子サブユニットと C3 サブユニットの環化付加が挙げられる（図 1b）。このアプローチでは入手容易なイミンを二原子サブユニットとして用いることができるため、多様な置換基をもつ多置換ピロールの合成に非常に有効であると考えられる。しかしながら、実際にはこのアプローチによる合成法は非常に限られている。その主な原因は、イミンと反応させる適切な C3 サブユニットがこれまでほとんどなかったことにある。これに対し、多様な置換基の導入を可能にする新たな C3 サブユニットを創出し、イミンと反応させることで、強力な多置換ピロール合成法を開発することができると考えた。この考えに基づき、本研究では『多置換ピロールの革新的迅速合成法の確立』を目的として、ピロール環上への多様な置換基の位置選択的な導入を可能にする新たな形式的[3+2]環化付加反応の開発を目指し研究を行った［3］。

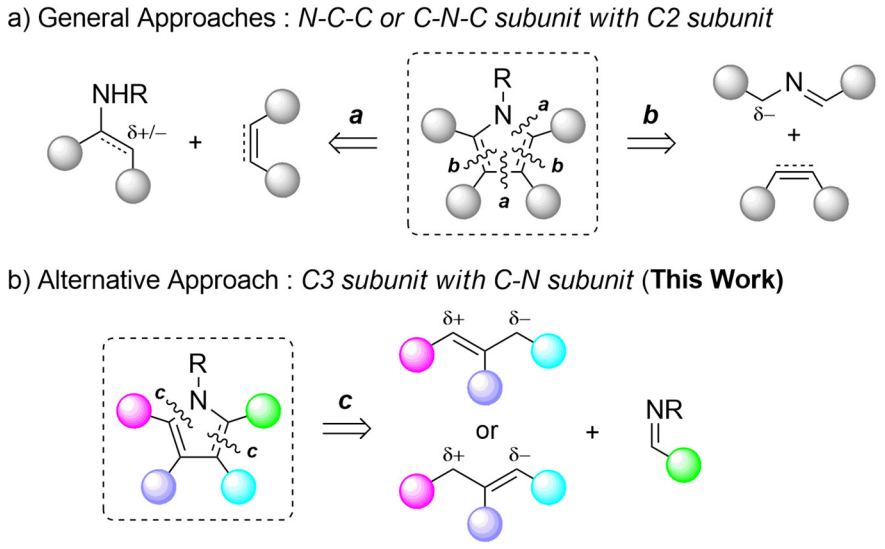


図 1. 形式的[3+2]環化付加によるピロール合成のアプローチ

方　法

1.　反応設計

本研究で採用するアプローチによる多置換ピロール合成法の開発の鍵は、新たな C3 サブユニットの創出である。我々はブレンステッド塩基触媒による[1,2]-ホスファ-ブルック転位を用いた極性転換型炭素アニオン発生法と、それを利用した触媒的付加反応の開発に取り組んでいる［4]。その一つとして、アリルアルコールを前駆体とするホモエノラート等価体として利用可能なα-オキシアリルアニオンの触媒的発生法ならびに種々の求電子剤への触媒的付加反応を開発した［5]。今回、前駆体をアリルアルコールからプロパルギルアルコールに変えることで、α-オキシプロパルギルアニオンの触媒的な発生が可能であると考えた。この炭素アニオン種はβ-アシルアルケニルアニオンの合成等価体とみなすことができる。よって、イミンとの[3+2]環化付加によるピロール合成の C3 サブユニットとして利用できると考えた。具体的には二段階の反応からなる形式的[3+2]環化付加による多置換ピロール合成法を設計した（図 2)。まず一段階目の反応として、アルキニルケトンから一段階で調製可能なプロパルギルアルコール **1** を基質として用い、イミン **2** 存在下、適切なブレンステッド塩基触媒を作用させる。すると、アルコールの脱プロトン化によるアルコキシド **A** の発生に続き、[1,2]-ホスファ-ブルック転位が進行し、α-オキシプロパルギルアニオン **B** が生じる。そしてこの炭素アニオン種がγ位で位置選択的にイミン **2** に付加することでホモアレニルアミン **3** が生成する。続いて二段階目の反応では、ホモアレニルアミン **3** に対し、π酸性遷移金属触媒あるいは求電子試薬を作用させることで、アミン部位のアレン部位への分子内付加とリン酸の脱離による芳香環化が進行し、対応する多置換ピロール **4** および **4'** が得られると考えた。

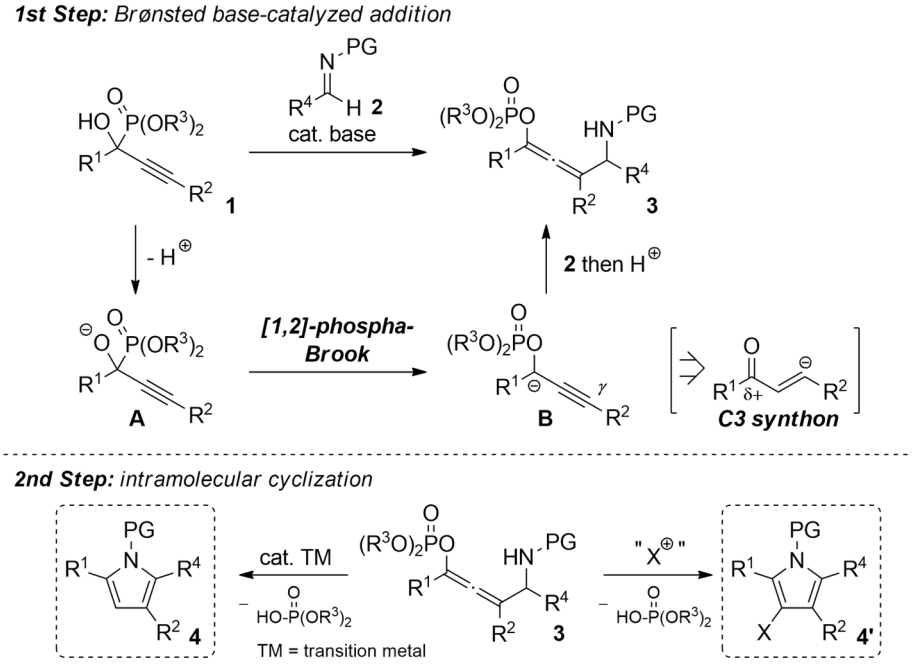


図 2.　多置換ピロール合成に向けた形式的[3+2]環化付加の反応設計

結果および考察

1. ブレンステッド塩基触媒によるプロパルギルアルコールのイミンへの付加反応

まず、一段階目の反応であるプロパルギルアルコールのイミンへの付加反応の検討を行った。基質としてプロパルギルアルコール **1a** を用い、*N*-Boc イミン **2a** 存在下、**DMF** 溶媒中、−60℃で触媒量の種々のブレンステッド塩基を作用させた。その結果、ブレンステッド塩基としてホスファゼン塩基 P1-*t*Bu を用いることで、良好な収率で目的とするホ

モアレニルアミン **3aa** が得られた（図 3）。

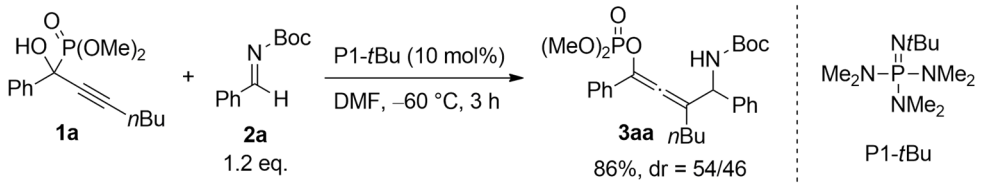


図 3. ブレンステッド塩基触媒によるプロパルギルアルコール **1a** のイミン **2a** への付加反応

2. ホモアレニルアミンの分子内環化反応による多置換ピロールの合成

続いて、二段階目の反応であるホモアレニルアミンの分子内環化反応の検討を行った。まず、**3aa** に対し、触媒として種々のπ酸性遷移金属錯体を作用させた。その結果、カチオン性の一価の金錯体を用いることで、想定した分子内ヒドロアミノ化とリン酸の脱離が進行し、*N*-Boc-2,3,5-三置換ピロール **4aa** が良好な収率で得られることを見いだした（図 4a）。次に、種々の求電子的ハロゲン化剤を用いて検討を行った。*N*-ヨードスクシンイミド（NIS）を作用させたところ、期待した通りにヨードアミノ化とリン酸の脱離が進行し、ヨードピロール **5aa** が高い収率で得られた（図 4b）。また同様にして、ブロモピロールやクロロピロールの合成も可能であった。このようなハロゲン化されたピロールは生物活性物質によくみられるとともに、後述するようにさらに変換可能なビルディングブロックとして有用な化合物である。なお二段階の反応によるヨードピロール **5aa** の合成は one-pot かつグラムスケールで行うことが可能であった。

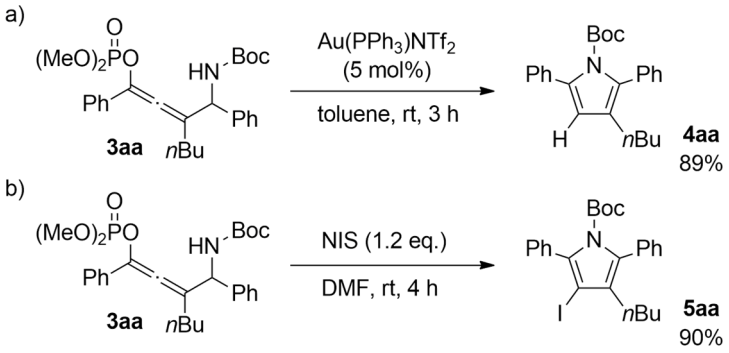


図 4. ホモアレニルアミン **3aa** の分子内環化による多置換ピロールの合成

本手法には、様々なアリール基およびアルキル基を有するプロパルギルアルコールおよびイミンの適用が可能である（図 5）。よって、基質の選択に応じてピロール環上にアリール基およびアルキル基が位置選択的に導入された多置換ピロールを簡便に合成することが可能となった。また、本手法を用いることで、トリフルオロメチル基やホルミル基、エステル基などの官能基が直接置換した多置換ピロールの合成や二つの多置換ピロールを含むテルアリール骨格の構築も可能であった。

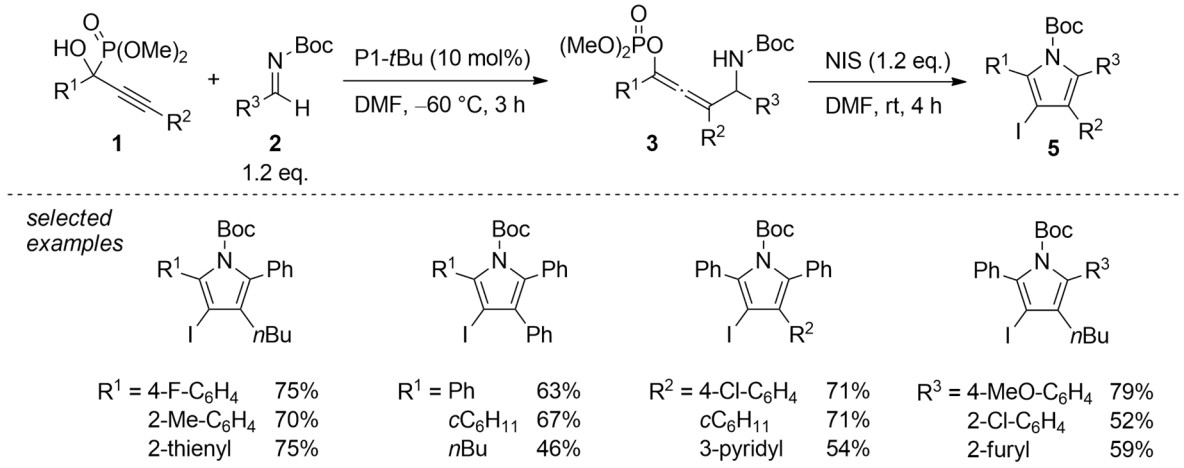


図 5. 二段階の形式的[3+2]環化付加による多置換ピロール合成

3. 多様な多置換ピロールの合成への展開

本手法で得られるヨードピロールはパラジウム触媒を用いた種々の変換反応に適用可能であった。すなわち、薗頭カップリング反応、鈴木-宮浦カップリング反応および溝呂木-Heck 反応を試みたところ、それぞれ対応する多置換ピロールが良好な収率で得られた（図 6）。

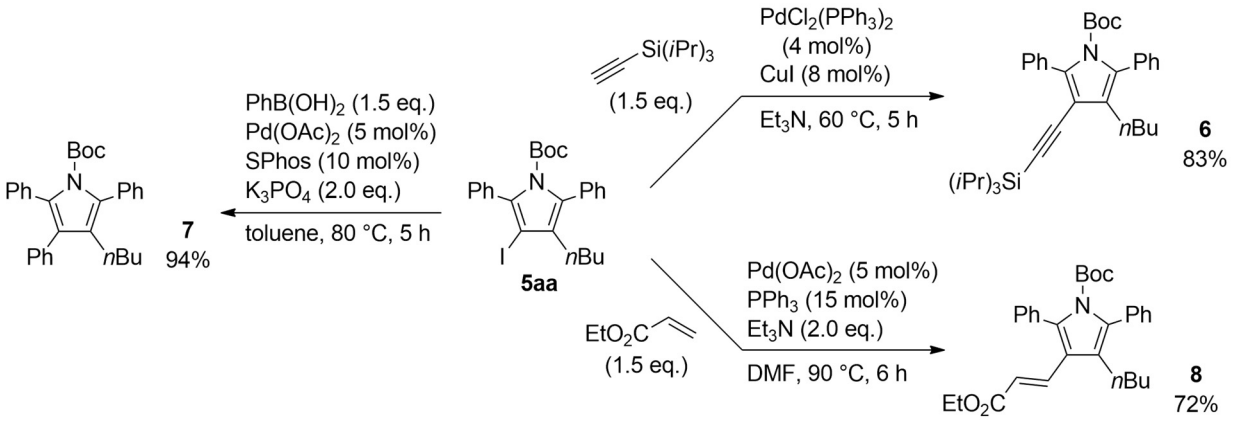


図 6. パラジウム触媒反応によるヨードピロール **5aa** の変換

最後に新たに開発した多置換ピロール合成法を脂質異常症治療薬であるアトルバスタチンのコア構造の合成に適用した。すなわち、二段階の反応によりピロール環を構築したのち、窒素上の Boc 基の除去を行い、さらにフェニルイソシアネートとのフリーデル-クラフツ型の反応によりアミド基を導入することで、目的とする化合物 **10a** を合成することに成功した（図 7）。重要な点として、この合成法を用いれば出発物質およびイソシアネートの組み合わせを変えるだけで、**10b** のような類縁体の合成も極めて簡便に行うことができる。

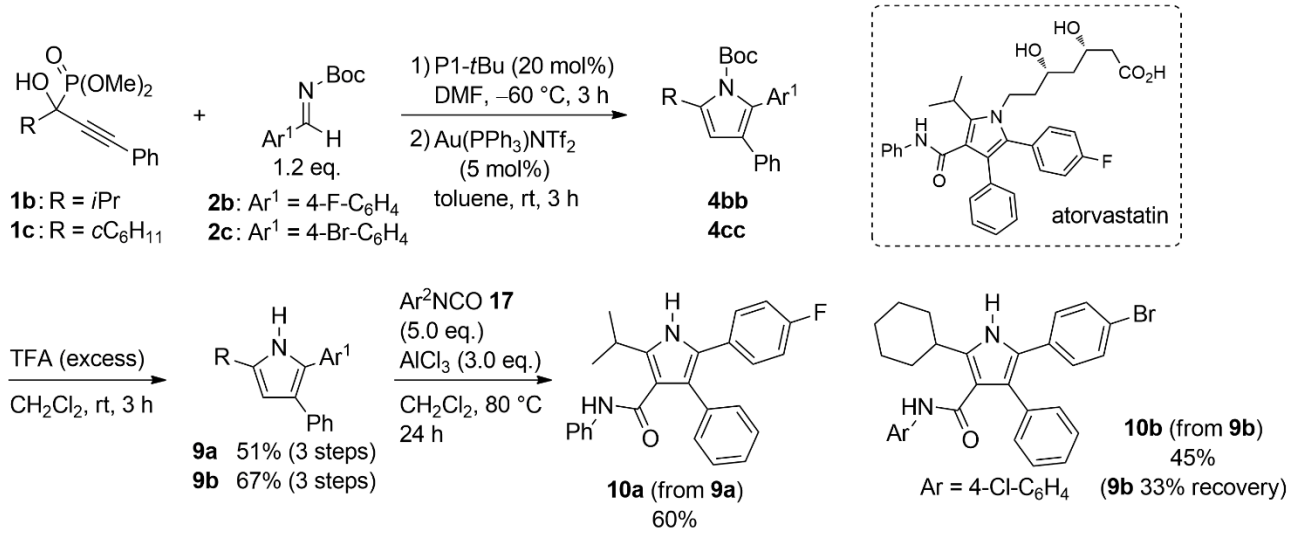


図 7. アトルバスタチンおよび類縁体のコア構造の合成

以上のように、ブレンステッド塩基触媒による[1,2]-ホスファ-ブルック転位を利用したα-オキシプロパルギルアニオンのイミンへの付加反応と、これにより得られるホモアレニルアミンのリン酸の脱離を伴う分子内環化反応の二段階の反応からなる形式的[3+2]環化付加による多置換ピロールの新たな合成法を開発した。本手法を用いれば、入手容易な出発物質から簡便な実験操作でピロール環上に多様な置換基が位置選択的に導入された多置換ピロールを合成することが可能である。今後、本手法を用いた有用化合物の迅速合成の検討ならびに本手法を応用した他の複素環状化合物の合成法の開発へと研究を展開していく予定である。

共同研究者・謝辞

本研究は東北大学大学院理学研究科化学専攻において寺田眞浩教授のご指導のもと、飯野晃生学士、石川奨修士および青木拓磨博士と協力して進めた研究です。最後に、ご支援賜りました上原記念生命科学財団に深く感謝申し上げます。

文　献

1) Domagala A, Jarosz T, Lapkowski M. Living on pyrrolic foundations - Advances in natural and artificial bioactive pyrrole derivatives. Eur J Med Chem. 2015 Jul 15;100:176-87. Epub 2015 Jun 6. PMID: 26087028 DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.06.009

2) Gulevich AV, Dudnnik AS, Chernyak N, Gevorgyan V. Transition metal-mediated synthesis of monocyclic aromatic heterocycles. Chem Rev. 2013 May 8;113(5):3084-213. Epub 2013 Jan 10. PMID: 23305185 DOI: 10.1021/cr300333u

3) Kondoh A, Iino A, Ishikawa S, Aoki T, Terada M. Efficient Synthesis of Polysubstituted Pyrroles Based on [3+2] Cycloaddition Strategy Utilizing [1,2]-Phospha-Brook Rearrangement under Brønsted Base Catalysis. Chemistry. 2018 Oct 12;24(57):15246-15253. Epub 2018 Oct 5. PMID: 30113749 DOI: 10.1002/chem.201803809

4) Kondoh A, Terada M. Brønsted base-catalyzed three-component coupling reaction of α-ketoesters, imines and diethyl phosphite utilizing [1,2]-phospha-Brook rearrangement. Org Biomol Chem. 2016 May 18;14(20):4704-11. PMID: 271318876 DOI: 10.1039/c6ob00739b

5) Kondoh A, Aoki T, Terada, M. Generation and Application of Homoenolate Equivalents Utilzing [1,2]-Phospha-Brook Rearrangement under Brønsted Base Catalysis. Chemistry. 2017 Feb 24;23(12):2769-2773 Epub 2017 Feb 7. PMID: 27918634 DOI: 10.1002/chem.201605673