

平成21年5月27日現在

研究種目： 基盤研究 (C)
 研究期間： 2006 ~ 2008
 課題番号： 18590011
 研究課題名 (和文) 機能性合成素子の生物活性天然物合成への新展開
 研究課題名 (英文) Development of multi-functionalized synthon for the synthesis of bioactive natural products
 研究代表者 石倉 稔 (ISHIKURA MINORU)
 北海道医療大学・薬学部・教授
 研究者番号： 10146011

研究成果の概要：

多機能な化学反応性を有する合成中間体を基盤とする合成法を開発することは、多様な化学構造を有する生理活性物質の合成を行ううえで有用な方法論となる。本研究では、インドリルボレートとビスクロラクタムである ABH の合成中間体としての有用性に着目し、その応用性の開発をすすめた。この結果、重要な生理活性をもつインドールアルカロイド (tubifoline, olivacine) の新規合成法を開発できた。また、中枢および末梢神経に対して強い生理作用を持つ ABH 誘導体の直接的合成法を開発できた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	2,200,000	0	2,200,000
2007 年度	700,000	210,000	910,000
2008 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	420,000	4,020,000

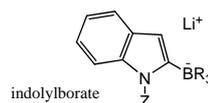
研究分野： 医歯薬学

科研費の分科・細目： 薬学・化学系薬学

キーワード：インドリルボレート、ビスクロラクタム、インドールアルカロイド、クロスカップリング反応、

1. 研究開始当初の背景

(1) ホウ素化学に関する研究にはこれまでに多くの優れた成果が報告されているが、ホウ素化学と複素環化学領域との接点にはほとんど関心が向けられていなかった。我々は、これまでほとんど関心を集めていなかったホウ素置換複素環化合物の反応性と合成化学的応用性にいち早く着目し、ピリジルボランなどの新規化合物の合成と反応性について興味ある知見を明らかとしてきた。この中で、インドリボレートの持つ高い反応性に着



目し、そのインドール化合物合成における合成中間体としての有用性についてこれまで新知見を数多く報告している。最近、ケイ素、スズ、亜鉛、ホウ酸などを置換基とするインドール化合物の利用について反応例がいくつか報告されているが応用性には限られたものがある。

(2) ABH は、ノルボルネンと共通のビシクロ骨格を有するビシクロラクタムであり、環構造に由来す歪み、アミド結合および二重結合に基づく化学反応性とその応用性には大きな期待を持てる。しかし、ABH は、炭素環ヌクレオシドの工業的原料として用いられる例が大部分であり、その応用性に関する検討はほとんど進んでいない。ABH 骨格への化学修飾および環変換法の開発は、立体配置の確定したラクタムあるいは多環構造を有する化合物合成法として有用であると考えられる。



2. 研究の目的

(1) 我々の開発したインドリルボレートはその構造的単純にもかかわらずクロスカップリング反応、分子内アルキル転位、トランスメタリ化反応などの多様な反応性を有することから、潜在する合成化学的応用性には高いものがある。本研究では、インドリルボレートを合成中間体として活用するインドールアルカロイドおよび類縁体の新規合成法の開発についてのさらなる展開を検討する。

(2) 本研究では、我々が見出した ABH における $N\pi-C\pi$ に基づくと思われる渡環相互作用について詳細を明らかとし、ABH の二重結合部位へのメタセシス反応、付加環化反応における選択性発現との関連を検討する。

2. 研究の方法

(1) クロスカップリング反応を用いるインドール誘導体の合成

インドリルボレートを用いるタンデム型クロスカップリング反応を鍵段階とし、ストリクノス、ウレインおよびピリドカルバゾール型インドールアルカロイドの新規合成法の開発を進める。

(2) インドール環への位置選択的置換基導入法の開発

銅イオン存在下、インドリルボレートと種々の求電子試薬との反応における位置選択性について詳細な検討を加え、one-pot 反応による 2,3-ジ置換インドールの簡易合成法の開発を行う。

(3) ABH における渡環効果と反応性についての解析とその応用

ABH の二重結合部位での位置選択的反応性の発現に関する解析を行う。ABH には $N\pi \rightarrow C\pi^*$, $C\pi \rightarrow C\pi^*$ 軌道間相互作用を考慮ことができ、これらの $\pi-\pi$ 相互作用が ABH の構造

変化および反応性とどのように関連付けできるのかについて興味を持たれる。これまで、メタセシス反応における窒素上の置換基の効果について種々検討を行ってきたが、トリアルキルシリル基が位置選択性の発現に有効であることおよびトリフェニルシリル基を用いると選択性が逆転することを見出している。そこで、種々のシリル置換基およびスズ、ゲルマニウムなどの置換基についても検討を行う。

4. 研究成果

(1) インドリルボレートを用いるタンデム型クロスカップリング反応

まず、種々のビニルおよびアリールブロミドを用いてインドリルボレートとのタンデム型クロスカップリング反応について検討を行った。この結果、好収率でカップリング生成物を得ることができたが、インドール環 1 位窒素およびブロミドが立体的に嵩高い置換基を有する場合には反応性に低下が認められた。このことは、インドールアルカロイド合成を進める上でも、N-Boc インドリルボレートと TMS 基を有するビニルブロミドとの反応においても大きな問題となった。しかし、反応溶媒および触媒配位子について詳細に検討を行うことで解決できた。この結果、本反応を用いたインドールアルカロイド；ツビフォリンおよびオリバシンの新規合成法の開発へと展開できた。現在、ツボタイビンの合成を進めている。

○

(2) one-pot 反応による 2,3-ジ置換インドールの位置選択的合成法

先に、CuCN 存在下、インドリルボレートは種々の求電子試薬の性質に応じて、高い位置選択性を持って 2-あるは 3-置換インドールを与えることを明らかとしている。本研究では、カルバゾールおよびアスピドスペルマ型アルカロイド合成への展開を目的とし、本反応のてんかいによる one-pot での 2,3-ジ置換インドール合成法の開発を行った。さらに、カルバゾール骨格の簡易な合成法を開発できた。

(3) ビシクロラクタム ABH (2-azabicyclo-[2.2.1]hept-5-en-3-one) の反応性の解析

ABH の二重結合の反応性は窒素上の置換基により大きく影響を受ける。本研究では、まず ABH への直接的な置換基導入法を開発するべく、この点について検討を加えた。この結果、アリールホウ酸と ABH との反応において、用いる金属触媒と窒素置換基が反応性に影響することを明らかとできた。すなわち、Cu(OAc)₂ を触媒とし、マイクロウェーブ照射下での反応では N-アリール ABH を与える。一

方、ロジウム触媒存在下、同様にマイクロウェーブ照射を行うと二重結合部位へのアリール化が進行し、その位置選択性は窒素置換基により影響された。現在、メタセシス反応におけるN—置換基の影響について検討を行っている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 12 件)

- ① Koji Yamada, Yuichi Namerikawa, Takumi Abe, Minoru Ishikura, Reaction of *N_β*-benzylserotonin with α,β -unsaturated and aryl aldehydes in the presence of a base, *Heterocycles*, 2009, **77**, 825-828. 査読有
- ② Takumi Abe, Hiroyuki Takeda, Yumi Takahashi, Yoshihisa Miwa, Koji Yamada, Minoru Ishikura, Rhodium-catalyzed arylation of 2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-one with arylboronic acids under microwave irradiation, *Heterocycles*, 2008, **75**, 2931-2936. 査読有
- ③ Minoru Ishikura, Norinobu Takahashi, Koji Yamada, Takumi Abe, Reiko Yanada, Formal synthesis of olivacine via indolylborate, *Helv. Chim. Acta*, 2008, **91**, 1828-1837. 査読有
- ④ Reiko Yanada, Kana Hashimoto, Rie Tokizane, Yoshihisa Miwa, Hideki Minami, Kazuo Yanada, Minoru Ishikura, Yoshiji Takemoto, Indium(III)-catalyzed tandem reaction with alkynylbenzaldehydes and alkynylanilines to heteroaromatic compounds, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 5135-5138. 査読有
- ⑤ Takumi Abe, Hiroyuki Takeda, Koji Yamada, Minoru Ishikura, Copper-catalyzed *N*-arylation reaction of 2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-one with arylboronic acids under microwave irradiation, *Heterocycles*, 2008, **76**, 133-136. 査読有
- ⑥ Minoru Ishikura, Norinobu Takahashi, Koji Yamada, Takumi Abe, A concise approach to (+/-)-tubifoline based on the palladium-catalyzed cross-coupling reaction of indolylborate, *Heterocycles*, 2008, **75**, 107-118. 査読有
- ⑦ Minoru Ishikura, Hiroyuki Komatsu, Koji Yamada, Takumi Abe, Reiko Yanada, Investigation of the regioselectivity on the reaction of 2-indolylcyanocuprate with *N*-(prop-2-en-1-ylidene)aminium chloride derivatives, *Heterocycles*, 2007, **71**, 2325-2329. 査読有

- ⑧ Minoru Ishikura, Norinobu Takahashi, Koji Yamada, Reiko Yanada, A palladium-catalyzed tandem cyclization-cross-coupling reaction using indolylborate as a transfer agent, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 11580-11591. 査読有
- ⑨ Minoru Ishikura, Reina Uemura, Koji Yamada, Reiko Yanada, Regioselective reaction of 2-indolylcyanocuprates with electrophiles, *Heterocycles*, 2006, **68**, 2349-2356. 査読有
- ⑩ Minoru Ishikura, Miyako Hasunuma, Koji Yamada, Reiko Yanada, Microwave-assisted cycloaddition reaction of azides to *N*-substituted 2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ones, *Heterocycles*, 2006, **68**, 2253-2257. 査読有
- ⑪ Minoru Ishikura, Wataru Ida, Kazuo Yanada, A one-pot access to cycloalkano[1,2-*a*]indoles through an intramolecular alkyl migration reaction in indolylborates, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 1015-1024. 査読有
- ⑫ Minoru Ishikura, A novel synthetic application of an intramolecular alkyl migration reaction in indolylborates, *Trends in Organic Chemistry*, 2006, **11**, 29-35. 査読無

[学会発表] (計 24 件)

- ① 晴山知拓、滑川祐市、山田康司、石倉稔、Hyrtiazepineの合成研究、日本薬学会第129年会、2009.3.28、京都
- ② 晴山知拓、滑川祐市、山田康司、阿部匠、石倉稔、アゼピノインドールアルカロイドの合成研究、日本薬学会北海道支部第131回例会、2008.11.29、小樽
- ③ 晴山知拓、滑川祐市、山田康司、阿部匠、石倉稔、セロトニンとアルデヒドの新規環化反応を利用したアゼピノインドールアルカロイドの合成研究、第38回複素環化学討論会、2008.11.22、福山
- ④ 武田浩幸、阿部匠、山田康司、石倉稔、ジクロラミン-Tとニトリルを窒素源とするアルケンの触媒的ジアミノ化、第34回反応と合成の進歩シンポジウム、2008.11.4、京都
- ⑤ Yuta Kosaka, Koji Yamada, Takumi Abe, Minoru Ishikura, A protocol for introduction of nucleophiles by way of indoleninium ion, 11th Belgian Organic Synthesis Symposium, 2008.7.14, Belgium
- ⑥ Minoru Ishikura, Takumi Abe, Hiroyuki Takeda, Koji Yamada, Chemical diversity of ABH, 11th

Belgian Organic Synthesis Symposium, 2008.7.14, Belgium

- ⑦ 武田浩幸、阿部匠、山田康司、石倉稔、銅錯体を用いたアルケンの触媒的Ritter型タンデムジアミノ化反応の開発、日本薬学会北海道支部第130例会、2008.5.10、札幌
- ⑧ 武田浩幸、阿部匠、石倉稔、銅錯体を用いる 2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-3-オンとアリアルボロン酸のクロスカップリング反応の開発、日本薬学会第128年会、2008.3.26、横浜
- ⑨ 阿部匠、高橋有美、石倉稔、ロジウム錯体を用いる 2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-3-オンのアリアル化反応の開発、日本薬学会第128回年会、2008.3.26、横浜
- ⑩ 滑川祐市、山田康司、石倉稔、Mannich型環化反応を用いる aurantioclavine の全合成研究、日本薬学会第128年会、2008.3.26、横浜
- ⑪ 小坂裕太、山田康司、武田浩幸、石倉稔、求核的なアルコキシド導入を経由する 2-アルコキシインドール合成法の開発、日本薬学会第128年会、2008.3.26、横浜
- ⑫ 小坂裕太、山田康司、武田浩幸、阿部匠、石倉稔、2-アルコキシインドール類の新規合成法の開発、日本薬学会北海道支部第129回例会、2007.12.1、札幌
- ⑬ 阿部匠、武田浩幸、高橋有美、石倉稔、二環性ラクタムABHの触媒的アリアル化反応の開発、第33回反応と合成の進歩シンポジウム、2007.11.5、長崎
- ⑭ 山田康司、小坂裕太、武田浩幸、阿部匠、石倉稔、2-アルコキシインドール類の合成研究、第37回複素環化学討論会、2007.10.18、長野
- ⑮ Hiroyuki Komatsu, Minoru Ishikura, Koji Yamada, Investigation of the reaction of indolylcyanocuprates with iminium salts, 21th International Congress Heterocyclic Chemistry, 2007.7.17, Sydney
- ⑯ Norinobu Takahashi, Minoru Ishikura, Koji Yamada, Indolylborate as a building block for indole alkaloids, 21th International Congress Heterocyclic Chemistry, 2007.7.17, Sydney
- ⑰ 小松弘幸、山田康司、石倉稔、Indolylcyanocuprateの位置選択的反応性：カルバゾール誘導体合成への展開、日本薬学会北海道支部第128回例会、2007.5.26、札幌
- ⑱ 滑川祐市、山田康司、染井正徳、石倉稔、 α,β -不飽和アルデヒドと N_6 -ベンジル

セロトニンからの新規セロトニン誘導体の合成研究、日本薬学会第127年会、2007.3.29、富山

- ⑲ 小松弘幸、山田康司、石倉稔、Indolylcyanocuprateを利用したカルバゾール誘導体の新規合成法の開発研究、日本薬学会第127年会、2007.3.29、富山
- ⑳ 滑川祐市、山田康司、染井正徳、石倉稔、Mannich型環化反応を用いる新規セロトニン誘導体の合成研究、日本薬学会北海道支部第127回例会、2007.12.9、札幌
- ㉑ 高橋法伸、山田康司、石倉稔、インドリルボレートを用いるドミノ型クロスカップリング反応、第32回反応と合成の進歩シンポジウム、2006.12.4、広島
- ㉒ 山田康司、染井正徳、石倉稔、新規テトラヒドロ-1H-アゼピノ[5.4.3-cd]インドール化合物の合成とアルカロイド合成への展開、第36回複素環化学討論会、2006.11.23、長崎
- ㉓ 小松弘幸、上村怜奈、山田康司、石倉稔、indolylcyanocuprateを用いる 2,3-ジ置換インドールの新規合成、第36回複素環化学討論会、2006.11.23、長崎
- ㉔ Norinobu Takahashi, Minoru Ishikura, Palladium-catalyzed tandem cyclization-cross-coupling reaction of indolylborate, 16th International Conference on Organic Synthesis, 2006.6.12, Merida

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

○取得状況(計 0 件)

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石倉 稔

北海道医療大学・薬学部・教授
研究者番号：10146011

(2) 研究分担者

山田 康司

北海道医療大学・薬学部・講師
研究者番号：80272962

阿部 匠

北海道医療大学・薬学部・助教
研究者番号：80453273

(3) 連携研究者