

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K05119

研究課題名(和文) エナミノンの位置選択的アルキル化を用いるインドールアルカロイドの網羅的全合成

研究課題名(英文) Divergent Synthesis of Indole Alkaloids Using Regioselective Alkylations of Enaminones

研究代表者

南部 寿則 (NAMBU, Hisanori)

富山大学・学術研究部薬学・和漢系・准教授

研究者番号：80399956

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：アミンを用いたスピロシクロプロパンの開裂 環化反応により得られるテトラヒドロインドール-4-オンを鍵中間体とし、位置選択的分子内および分子間アルキル化を連続的に利用して、保護基を使用しないアスピドスペルミジンの短工程合成を達成した。また、合成中間体に様々な置換基を導入できることから、アスピドスペルマアルカロイドの網羅的合成へ応用できる。ハーブインドール類は、2位無置換インダン骨格を共通にもつ生物活性インドールアルカロイドである。このインダン骨格の直接的な構築法を、ロジウム(II)触媒を用いた立体選択的メチルC-H結合挿入反応により開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

学術的意義として、開発したアスピドスペルマアルカロイド合成法はこれまでの方法に比べて短工程であり、また保護基を用いないことから非常に高効率である。さらに、合成中間体から様々な類縁天然物の網羅的合成が可能である。

社会的意義として、この合成法は医薬品開発に応用できる。インドールアルカロイド類は多岐にわたる生物活性をもつことから、インドールアルカロイドの類縁体および誘導体を効率よく網羅的に合成できれば、医薬品開発における構造活性相関研究に活かせる有益な方法となりうる。

研究成果の概要(英文)：A concise synthesis of (\pm)-aspidospermidine was achieved by employing a ring-opening cyclization of spirocyclopropane with amine followed by a regioselective intramolecular/intermolecular alkylation sequence. No protecting groups were used during this synthesis. This synthetic method could be used as a divergent synthesis of Aspidosperma alkaloids. Herbindoless are bioactive indole alkaloids with a common 2-unsubstituted indane skeleton. We developed a direct method for constructing the indane skeleton by a stereoselective methyl C-H bond insertion reaction catalyzed by dirhodium(II) complex.

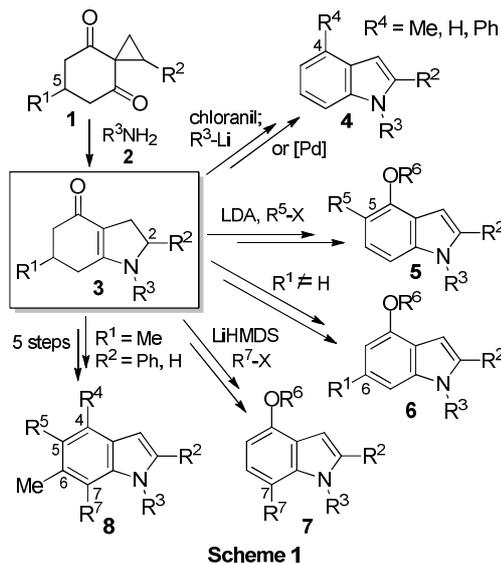
研究分野：有機合成化学

キーワード：インドールアルカロイド スピロシクロプロパン 位置選択的アルキル化 網羅的合成 アスピドスペルマアルカロイド C-H挿入反応 環化反応 ハーブインドール

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 生物活性天然物のみならず医薬品や農薬などに幅広く見られる複素環化合物の合成法の開発は、今なお最も重要な研究課題の一つである。特に、複素環化合物の特定の位置に置換基を組み込むことは容易ではないため、効率的かつ汎用性の高い多置換複素環化合物の合成法の開発が強く望まれている。我々は最近、構造活性相関研究に応用できる多置換インドールの網羅的合成法の開発に成功した[*Chem. Eur. J.*, **23**, 16799 (2017)]。すなわち、スピロシクロプロパン **1** とアミン **2** との反応により得られる2位置換テトラヒドロインドール-4-オン **3** を共通中間体として、様々な多置換インドールを合成することができた (Scheme 1)。4位への置換基の導入は、クロラニルによりピロール部を酸化した後、アルキルリチウムを用いて行うことで達成した。5位へのアルキル化は、3にリチウムジイソプロピルアミド(LDA)を用いて調製したエノラートにヨウ化アルキルを反応させることで達成し、**5** を得た。6位アルキル置換体については、入手容易な5位置換(R^1)スピロシクロプロパン **1** を基質とすることで **6** を合成した。7位へのアルキル基の導入は、リチウムヘキサメチルジシラジド(LiHMDS)を用いることで位置選択的なアルキル化が進行し、**7** を得ることができた。さらに、これら反応を組み合わせることにより、4,5,6,7-テトラ置換インドール **8** を合成することに成功した。インドールのベンゼン環部の置換基導入はピロール環部の2位や3位に比べて困難であることから、本法は多置換インドールの新規合成法として非常に有用である。



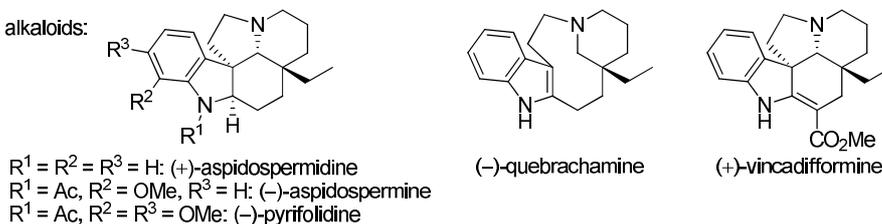
(2) ロジウム(II)触媒を用いる α -ジアゾカルボニル化合物のC-H挿入反応は、不活性なC-H結合をC-C結合へと変換できるため、有機合成化学における重要な反応の一つである[Review: Yakura T., Nambu H., *Tetrahedron Lett.*, **59**, 188 (2018)]。Taberらは、C-H挿入反応におけるC-H結合の反応性を検討し、その順序が「メチン>メチレン>メチル」であることを報告している[Taber D. F., Ruckle R. E., Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 7686 (1986)]。実際、メチルC-H結合への挿入反応はこれまでほとんど報告されていない。

2. 研究の目的

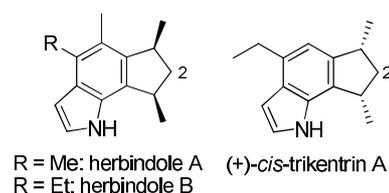
インドールアルカロイド類は多岐にわたる生物活性をもつことから、医薬品開発において注目されている化合物群である。それゆえ、インドールアルカロイド類およびその誘導体を効率よく網羅的に合成できれば、医薬品開発における構造活性相関研究に活かせる有益な方法を提供できる。我々は以下の2種のインドールアルカロイドの網羅的合成法の開発を目指した。

(1) アミン **2** を用いたスピロシクロプロパン **1** の開裂環化反応により得られるテトラヒドロインドール-4-オン **3** を鍵中間体として用い、アスピドスペルマアルカロイドの網羅的全合成を目指した。

Aspidosperma alkaloids:

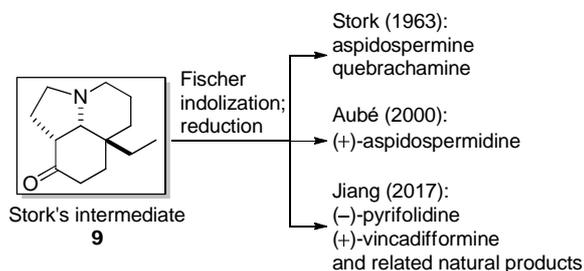


(2) ハーブインドール類はベンゼン環部が高度に置換されたインドールアルカロイドである。我々は、多置換インドール合成法を用いるハーブインドール類の網羅的合成法の開発を目指した。その際、これら天然物に共通する2位無置換インダノ骨格をロジウム(II)触媒分子内メチルC-H結合の挿入反応により構築することを計画した。



3. 研究の方法

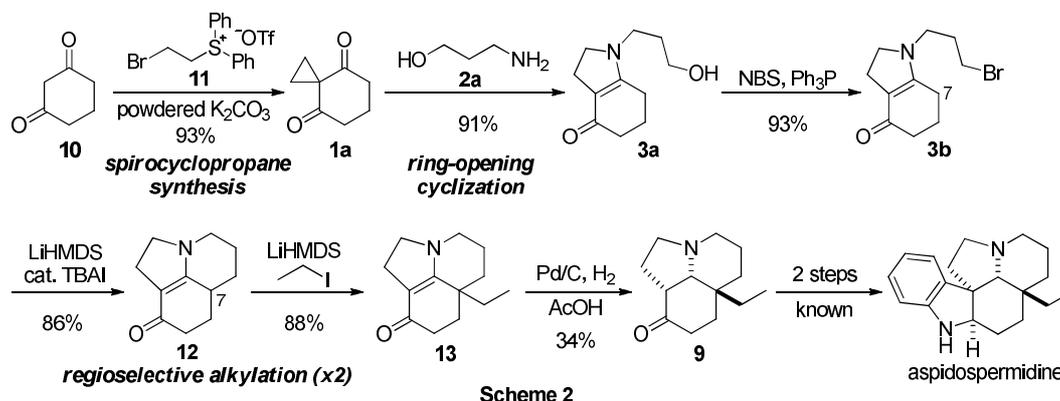
(1) Stork's 中間体 **9** は様々なアスピドスペルマアルカロイドへ変換できる有用な合成中間体である [Stork G., Dolfini J. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2872 (1963)]. スピロシクロプロパンのアミンによる開裂 環化反応で得られたテトラヒドロインドール-4-オンの位置選択的分子内および分子間アルキル化を用いて, **9** を合成する。



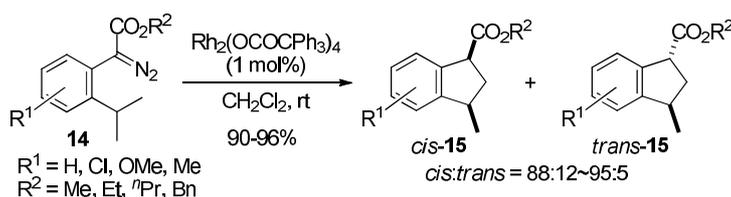
(2) ハーブインドール類に共通する 2 位無置換インダン骨格をロジウム(II)触媒によるアリールジアゾアセタートの分子内メチル C-H 結合挿入反応を用いて構築する。

4. 研究成果

(1) 1,3-シクロヘキサジオン(**10**)にスルホニウム塩 **11** と粉末状炭酸カリウムを用いてシクロプロパンを構築し, スピロシクロプロパン **1a** を合成した (Scheme 2) [*Chem. Pharm. Bull.*, **64**, 1763 (2016)]. **1a** に 3-アミノ-1-プロパノール(**2a**)を反応させると, アミノ基が選択的に反応し, アミノ基によるシクロプロパンの開裂 環化によりテトラヒドロインドール-4-オン **3a** が収率良く得られた。N-ブロモスクシンイミド(NBS)を用いて **3a** のヒドロキシ基を臭素化して **3b** とした後, 触媒量のヨウ化テトラブチルアンモニウム(TBAI)存在下, LiHMDS を反応させると, 分子内での 7 位選択的アルキル化が進行し, 三環式化合物 **12** を得た。再び LiHMDS とヨウ化エチルを用いる分子間でのエチル化は 7 位選択的に進行し, エナミノン **13** が合成できた。続いて, 酢酸中で Pd/C を触媒とする **13** の立体選択的水素化により, 文献既知の Stork's 中間体 **9** への変換を達成した。最後に, 既知の方法 [Aubé J. *et al.*, *Org. Lett.*, **2**, 1625 (2000)] に従い, **9** から 2 工程の変換を経てアスピドスペルミジン合成した。本法は市販の 1,3-シクロヘキサジオン(**10**)からわずか 6 工程で **9** が合成でき, さらに保護基を全く使用せずにアスピドスペルミジンが合成できる非常に効率の良い方法である。



(2) ハーブインドール類合成の前に, **14** のようなモデル化合物を用いてメチル C-H 結合挿入反応を検討した (Scheme 3)。オルトイソプロピルフェニルジアゾアセタート **14a** ($R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{Me}$) の酢酸ロジウム(II)触媒反応を検討した。その結果, 驚いたことにメチル C-H 結合への挿入反応が室温下速やかに進行し 2 位無置換インダン **15a** が収率 66% で得られた。しかし, **15a** は *cis:trans* = 45:55 の混合物として得られ, 立体選択性はほとんど見られなかった。そこで, 収率と立体選択性の向上を目指し, 様々なロジウム(II)触媒を用いて検討した結果, 嵩高い配位子をもつロジウムトリフェニルアセタートを用いると, 収率および立体選択性が共に向上し, 収率 95%, *cis:trans* = 95:5 で **15a** が得られることが分かった。また, 様々な置換基をもつフェニルジアゾアセタート **14** の反応でも, 高収率かつ高い *cis* 選択性で **15** が得られることを明らかにした。今後, この結果をハーブインドール類の網羅的合成へと応用する。



Scheme 3

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

| | |
|--|-----------------------------|
| 1. 著者名 Nambu H., Tamura T., Yakura T. | 4. 巻 84 |
| 2. 論文標題 Protecting-Group-Free Formal Synthesis of Aspidospermidine: Ring-Opening Cyclization of Spirocyclopropane with Amine Followed by Regioselective Alkylations | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry | 6. 最初と最後の頁 15990 ~ 15996 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.joc.9b02469 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 2件/うち国際学会 2件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 Nambu H., Tamura T., Yakura T. |
| 2. 発表標題 Concise synthesis of aspidospermidine from spirocyclopropane through ring-opening cyclization-regioselective alkylation sequence |
| 3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (27th ISHC) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 南部寿則, 田村貴史, 矢倉隆之 |
| 2. 発表標題 アミンによるスピロシクロプロパンの開裂 環化反応に続く位置選択的アルキル化を利用したアスピドスベルミジンの短工程合成 |
| 3. 学会等名 第45回反応と合成の進歩シンポジウム |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 天野良哉, 南部寿則, 矢倉隆之 |
| 2. 発表標題 Rh(II)触媒を用いるフェニルジアゾアセタートの化学および立体選択的メチルC-H挿入反応の開発 |
| 3. 学会等名 日本薬学会北陸支部第131回例会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Nambu H. |
| 2. 発表標題 An efficient method for the synthesis of highly substituted indoles from spirocyclopropanes for drug discovery |
| 3. 学会等名 The third International Symposium on Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network (3rd TAA-Pharm Symposium) (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 南部寿則, 天野良哉, 矢倉隆之 |
| 2. 発表標題 ロジウム(II)触媒を用いるオルト置換フェニルジアゾアセタート類のメチルC-H挿入反応の開発 |
| 3. 学会等名 平成30年度有機合成化学北陸セミナー |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 南部寿則 |
| 2. 発表標題 スピロシクロプロパンの環ひずみを活用した複素環化合物の高効率的合成法の開発 |
| 3. 学会等名 第16回有機合成化学協会関西支部賞受賞講演会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 天野良哉, 南部寿則, 矢倉隆之 |
| 2. 発表標題 ロジウム(II)触媒メチルC-H挿入反応によるインダン合成 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第139年会 (千葉) |
| 4. 発表年 2019年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

富山大学薬学部分子合成化学研究室：研究業績
<http://www.pha.u-toyama.ac.jp/sboc/publication-j.html>
富山大学薬学部分子合成化学研究室：研究業績（英語版）
<http://www.pha.u-toyama.ac.jp/sboc/publication-e.html>

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|--|---------------------------|-----------------------|----|

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|