

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21790026

研究課題名(和文) N-アリアルオキシインドールをキラルな合成素子とする不斉合成法の開発

研究課題名(英文) Development of the Asymmetric transformations of N-Aryl Oxindole as a Chiral Building Block

研究代表者：

中崎 敦夫 (NAKAZAKI ATSUO)

名古屋大学・生命農学研究科・准教授

研究者番号：00366428

研究成果の概要(和文)：本研究では、アミドの軸不斉(軸性キラリティー)に着目したオキシインドールの新規な立体制御法の開発を目指し、窒素原子上に嵩高い芳香環を持つN-アリアルオキシインドールのラセミ体の合成法を確立した。また実際に合成したオキシインドール誘導体であるイサチンを基質とするC3位への求核付加反応を行ったところ、中程度のジアステレオ選択性が発現することを見出した。

研究成果の概要(英文)：In order to develop new methodology for the synthesis of C3-stereocontrolled oxindoles, chiral racemic N-aryl isatin was synthesized. And diastereoselectivities of its nucleophilic addition were found to be moderate.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

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：オキシインドール、多環式含窒素天然物、軸不斉、不斉合成、生物活性

## 1. 研究開始当初の背景

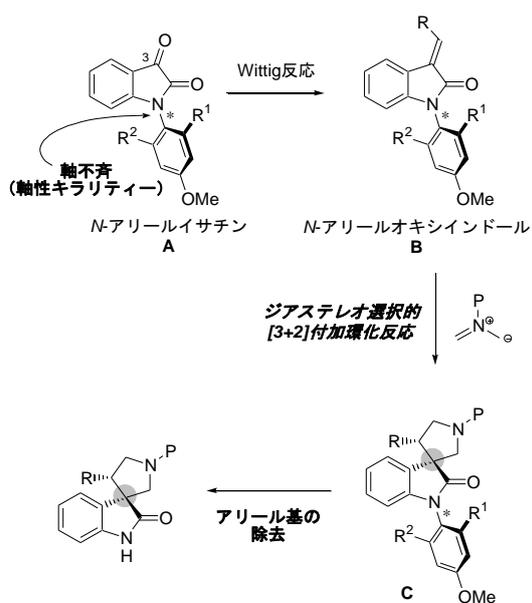
オキシインドールは天然有機化合物に広く見受けられる基本骨格の一つであり、中でもC3位に不斉炭素原子を持つ化合物群は重要な生物活性を有するものが数多く報告されている。それ故に、C3位の立体化学を制御したオキシインドールの合成法はこれまでに数多く報告されているが、「不斉触媒を利用するエナンチオ選択的手法」がほとんどである。

## 2. 研究の目的

本研究は、アミドの軸不斉(軸性キラリティー)に着目したオキシインドールの新規な立体制御法を立案した(スキーム1)。すなわち、窒素原子上に嵩高い芳香環を持つN-アリアルオキシインドールBを基質としてC3位

へ種々の結合形成反応を行うと、C-N結合より生じる軸不斉の影響によって、C3位の立体化学が高度に制御されたオキシインドールCが得られるものと期待した(スキーム1では[3+2]付加環化反応について示した)。また不斉反応終了後には、酸化的条件下で下部芳香環を除去可能である。

本研究では、多環式含窒素天然物の全合成を将来的な目標として、(1)軸不斉を有するオキシインドールの創製、および(2)本方法論を利用した不斉合成法の開発、という2点について系統的に研究することを目的としている。

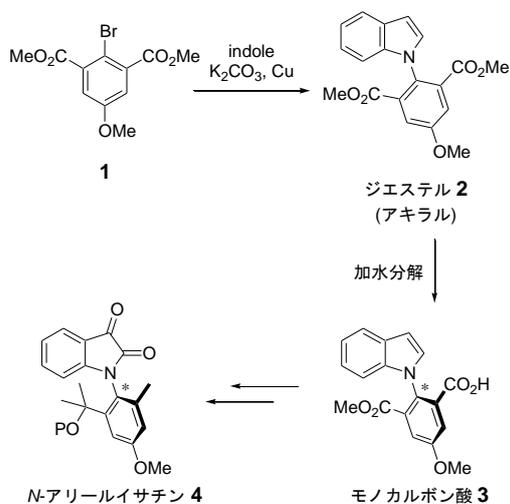


スキーム 1. 本研究の概略

### 3. 研究の方法

#### (1) 軸不斉を有するオキシインドールの創製

光学活性なオキシインドールの調製に先立ち、市販の化合物からモノカルボン酸 **3** を経由して、まずはラセミ体を合成する (スキーム 2)。すなわち、インドールとブロモアレーン **1** から容易に調製可能なアキラルなジエステル **2** を原料として、モノカルボン酸 **3** を合成した後に、種々の官能基選択的な変換を行って、全ての鍵中間体となる N-アリアルイサチン **4** を合成する。イサチン **4** 自身も不斉反応に利用できるが、この C3 位カルボニル基はデオキシ化や Wittig オレフィン化などによって、他の変換反応の基質であるオキシインドール誘導体への変換を試みる。



スキーム 2. N-アリアルイサチン **4** の合成の概略

#### (2) 軸不斉を有するオキシインドールを活用した不斉合成法の開発

前述の N-アリアルイサチン **4** から種々のオキシインドールを合成し、これらを基質とする各種分子変換反応を検討することで、本手法の不斉合成法としての可能性を明らかにする。計画当初は、単純な求核付加反応だけでなく、求電子置換反応、ジヒドロキシル化、[2+2] や [4+2] の付加環化反応などの変換反応を試みることで図 1 に示すような化合物を得る予定であったが、今回はイサチンに対する求核付加反応に注力した。

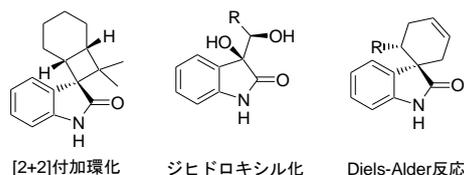


図 1. 合成可能な骨格の例

### 4. 研究成果

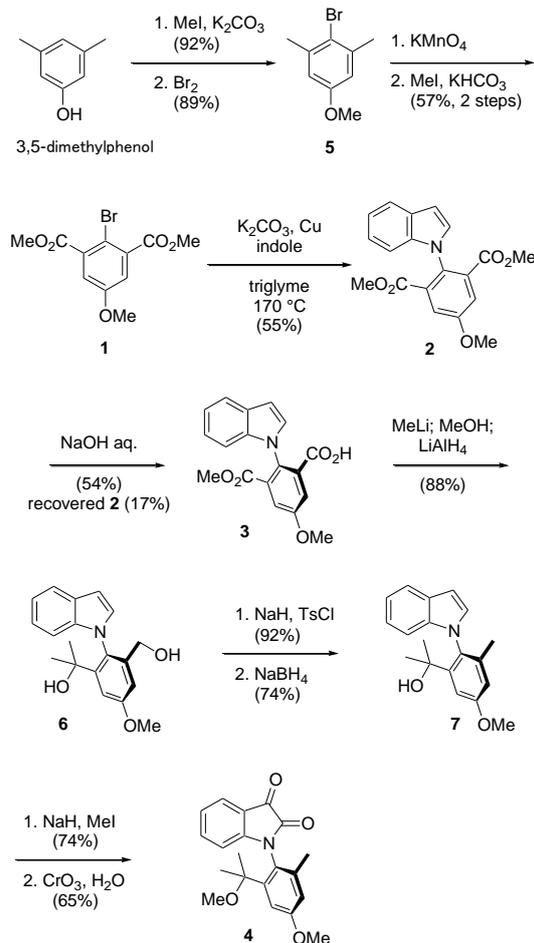
#### (1) 軸不斉を有するオキシインドールの創製

求核付加反応の基質となるイサチン **4** の合成ルートをスキーム 3 に示す。市販の 3,5-ジメチルフェノールを出発原料として、水酸基のメチルエーテル化とモノプロモ化の二工程でプロモアニソール誘導体 **5** を得た。続いて、ベンジル位の酸化とメチルエステル化を行って、Ullmann カップリングに必要なアリアルプロミド **1** を合成した。

アリアルプロミド **1** とインドールとの Ullmann カップリングは、トリグリライムを溶媒として用い、銅粉と炭酸カリウムを作用させ、 $170^\circ C$  に加熱させることで行った。その結果、目的の N-アリアルインドール **2** を中程度の収率で得ることができた。続いて、水酸化ナトリウム水溶液で N-アリアルインドール **2** の持つ 2 つのエステルの一方のみを加水分解して、所望のモノカルボン酸 **3** を得た。なお、アキラルな N-アリアルインドール **2** の不斉非対称化による光学活性なモノカルボン酸 **3** の合成は今後の検討課題の一つである。

モノカルボン酸 **3** から非対称ジオール **6** への変換は、**3** の持つ 2 つの官能基の反応性の差を利用して以下のようにして行った。低温下でモノカルボン酸 **3** にメチルリチウムを作用させた後に、余剰のメチルリチウムをメタノールでプロトン化した後に、そのフラスコに水素化アルミニウムリチウムを加えることで、非対称ジオール **6** をワンポットで収率良く得た。**6** の 1 級水酸基のデオキシ化を、塩素化と還元の一工程で行って **7** とした後に、3 級水酸基をメチルエーテル化し、小過剰のクロム酸を作用させて望む N-アリアルイサ

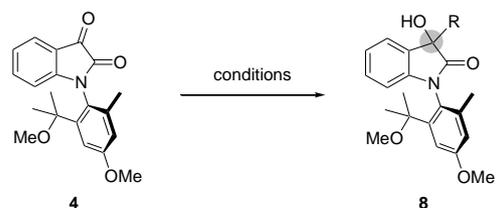
チン **4** を 65% の収率で得ることができた。なお、同様の反応を IBX (2-ヨードキシ安息香酸) / CeCl<sub>3</sub> 系でも行ったが、反応系が複雑化するのみで目的物がほとんど得られなかった。以上のように、本研究では N-アリアルオキシインドール **4** のラセミ体の合成法を確立した。前述のように、酵素などを使った不斉非対称化を適用すれば光学活性体を合成することが可能であると考えている。



スキーム 3. N-アリアルイサチン **4** の合成

(2) 軸不斉を有するオキシインドールを活用した不斉合成法の開発

上記の方法で合成した N-アリアルイサチン **4** に対して、数種類の求核剤との反応を検討した (表 1)。その結果、強い塩基性を持つ *n*-ブチルリチウムの場合以外は良好な収率で付加体 **8** を与え、そのジアステレオ選択性は中程度 (1.7:1~3:1 程度) ながら選択性が発現することを見出した。**8a** の主ジアステレオマーの立体化学は、後述の TBS 誘導体の X 線結晶構造解析 (図 2) により決定した。その結果、当初期待した通り、下部芳香環のメチル基側から求核剤が接近していることが分かった。



entry	reagent	R	yield	dr
1	MeLi	Me	<b>8a</b>	quant. 3:1
2	<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Bu	<b>8b</b>	50% 3:1
3	NaBH <sub>4</sub>	H	<b>8c</b>	84% 1.7:1

表 1. 求核置換反応の検討

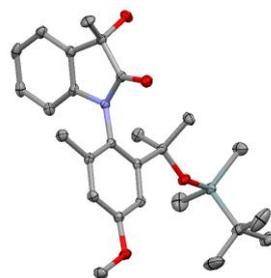
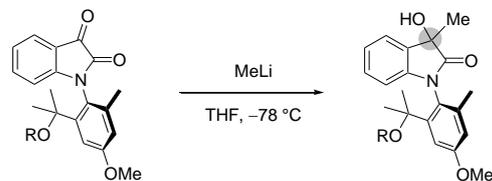


図 2. 付加体の X 線結晶構造解析

次に下部芳香環のオルト位上に存在する 3 級水酸基の保護基を各種検討した (表 2)。予想に反して、保護基をメチル基からやや嵩高いベンジル基にしてもそのジアステレオ選択性の向上は見られなかった (entries 1 & 2)。驚くべきことに、この中でもっとも嵩高い保護基である TBS 基を有するイサチンの場合には、ジアステレオ面選択性が逆転することを見出した (entry 3)。現在この異常な立体選択性発現について精査している段階である。



entry	R	yield	dr
1	Me	quant.	75:25
2	Bn	63%	78:22
3	TBS	93%	33:67
4	Nap	73%	71:29
5	<i>m</i> -MPM	quant.	71:29

表 2. 3 級水酸基の保護基の検討

なお、先行実験の段階ではあるが、下部芳香環の置換様式を変えることで選択性が大幅に向上するも現在わかっているため、今後詳細を明らかにする予定である。

また、上記付加反応で得られたメチル基の付加体 **8a** を用いて、N-アリアルイサチンが有する軸不斉の安定性をNMRで確認した。ジアステレオ選択性が3:1のメチル付加体 **8a** をトルエン中で一晩加熱還流したが、その選択性に変化が見られないことを<sup>1</sup>H NMR分析で確認した。従って、N-アリアルイサチンの軸不斉は、室温下での取り扱いはもちろんのこと、多少の加熱還流ではラセミ化しない十分な安定性を有していることが明らかとなった。

以上、本研究では、ラセミ体のN-アリアルイサチンの合成ルートを確認し、その求核付加反応の選択性を確認すると共に、安定な軸不斉を有していることを明らかにした。現在、合成ルートの短縮、求核付加反応のジアステレオ選択性の向上、およびアリアル基の除去を行っており、今後は光学活性体の合成と天然物合成への応用に展開する計画である。

#### 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 15 件)

- (1) Yuna Sato, Kouji Kuramochi, Takahiro Suzuki, Atsuo Nakazaki, Susumu Kobayashi, The Second Generation Synthesis of (+)-Pseudodeflectusin, *Tetrahedron Lett.*, 査読有, Vol. 52, 2011, 626-629.
- (2) Ryosuke Matsui, Kentaro Seto, Yuna Sato, Takahiro Suzuki, Atsuo Nakazaki, Susumu Kobayashi, Convergent Total Synthesis of (+)-TMC-151C Using Vinylogous Mukaiyama Aldol Reaction and Ring-Closing Metathesis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 査読有, Vol. 50, 2011, 680-683.
- (3) Yoichi Iwasaki, Ryosuke Matsui, Takahiro Suzuki, Atsuo Nakazaki, Susumu Kobayashi, Stereoselective Vinylogous Mukaiyama Aldol Reaction of  $\alpha$ -Haloenals, *Chem. Pharm. Bull.*, 査読有, Vol. 59, 2011, 522-524.
- (4) Kumi Sugino, Atsuo Nakazaki, Minoru Isobe, Toshio Nishikawa, Synthetic Study on Suspendole, an Indole Sesquiterpene Alkaloid: Stereocontrolled Synthesis of the Sesquiterpene Segment Bearing All Requisite Stereogenic Centers,

*Synlett*, 査読有, 2011, 647-650.

- (5) Makoto Yamaoka, Atsuo Nakazaki, Susumu Kobayashi, Rate Enhancement by Water in a TiCl<sub>4</sub>-mediated Stereoselective Vinylogous Mukaiyama Aldol Reaction, *Tetrahedron Lett.*, 査読有, Vol. 51, 2010, 287-289.

- (6) Motoko Oshida, Misaki Ono, Atsuo Nakazaki, Susumu Kobayashi, Total Synthesis of (+)-Cacospongionolide B, *Heterocycles*, 査読有, Vol. 80, 2010, 313-328.

- (7) Kazuma Tsuboi, Tomoaki Nakamura, Takahiro Suzuki, Atsuo Nakazaki, Susumu Kobayashi, Second-generation Total Synthesis of (-)-Diversifolin, *Tetrahedron Lett.*, 査読有, Vol. 51, 2010, 1876-1879.

- (8) Toshiaki Aoki, Kensuke Ohnishi, Masaaki Kimoto, Satoshi Fujieda, Kouji Kuramochi, Toshifumi Takeuchi, Atsuo Nakazaki, Nobuo Watanabe, Fumio Sugawara, Takao Arai, Susumu Kobayashi, Synthesis and Neuroprotective Action of Optically Pure Neoechinulin A and Its Analogs, *Pharmaceuticals*, 査読有, Vol. 3, 2010, 1063-1069.

- (9) Kouji Kuramochi, Fumiyo Saito, Atsuo Nakazaki, Toshifumi Takeuchi, Kazunori Tsubaki, Fumio Sugawara, Susumu Kobayashi, Synthesis of Pseudodeflectusin and Ustusorane C: Structural Revision of Aspergione A and B, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 査読有, Vol. 74, 2010, 1635-1640.

- (10) Ryosuke Matsui, Kentaro Seto, Kazuhiro Fujita, Takahiro Suzuki, Atsuo Nakazaki, Susumu Kobayashi, Unusual E-Selective Ring-Closing Metathesis To Form Eight-Membered Rings, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 査読有, Vol. 49, 2010, 10068-10073.

- (11) Tomoaki Nakamura, Kazuma Tsuboi, Motoko Oshida, Tomoko Nomura, Atsuo Nakazaki, Susumu Kobayashi, Total Synthesis of (-)-Diversifolin, *Tetrahedron Lett.*, 査読有, Vol. 50, 2009, 2835-2839.

- (12) Makoto Yamaoka, Yuichi Fukatsu, Atsuo Nakazaki, Susumu Kobayashi, Synthetic Study of Fomitelic Acids: Construction of the AB Ring Moiety, *Tetrahedron Lett.*, 査読有, Vol. 50, 2009,

3849-3852.

(13) Atsuo Nakazaki, Susumu Kobayashi, Claisen Rearrangement Using Bicyclic 2-[(Z)-Alkenyl]dihydropyran:

Stereoselective Synthesis of trans-Substituted Spiro[4.5]decane, Synlett, 査読有, 2009, 1605-1608.

(14) Keiji Tamura, Atsuo Nakazaki, Susumu Kobayashi, Stereocontrolled Total Synthesis of Antimalarial (+)-Axisonitrile-3, Synlett, 査読有, 2009, 2449-2452.

(15) Makoto Yamaoka, Atsuo Nakazaki, Susumu Kobayashi, Total Synthesis of Fomitelic Acid B, Tetrahedron Lett., 査読有, Vol. 50, 2009, 6764-6768.

[学会発表] (計 43 件)

[図書] (計 0 件)

(1) 杉野公美、中崎敦夫、磯部 稔、西川俊夫、インドールアルカロイド sespendole の合成研究、日本農芸化学会 2011 年度大会、2011. 3. 5、要旨集

(2) 原 由香里、梶井重男、中崎敦夫、西川俊夫、磯部 稔、海産アルカロイドチャルテリンの合成研究、日本農芸化学会 2011 年度大会、2011. 3. 5、要旨集

(3) 中崎敦夫、森 綾子、小林 進、西川俊夫、キラルな N-アリアルイサチンの合成とジアステレオ選択的変換の検討、日本農芸化学会 2011 年度大会、2011. 3. 5、要旨集

(4) Atsuo Nakazaki, Hiroshi Miyamoto, Tomohiro Hirano, Keiji Tamura, Kanako Iwakiri, Susumu Kobayashi, Synthesis of Highly Functionalized Spirocyclic Compounds Based on Claisen Rearrangement and its Application to the Synthesis of Natural Products, 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2010), 2010. 12. 15-2010. 12. 20, Hawaii Convention Center (Honolulu, USA)

(5) 深津裕一、山岡 誠、金津一樹、中崎敦夫、鈴木孝洋、小林 進、Fomitelic acid 類の合成研究、第 60 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2010. 12. 4-2010. 12. 5、新潟薬科大学 (新潟県)

(6) 細井勇人、河井伸之、萩原秀樹、鈴木孝洋、中崎敦夫、小林 進、PI-PLC 特異的阻害物質(+)-Akaterpin の合成と構造決定、第 98 回有機合成シンポジウム、2010. 11. 5-2010. 11. 6、早稲田大学国際会議場 (東京都)

(7) 中崎敦夫、森 綾子、小林 進、西

川俊夫、軸性キラリティを有する N-アリアルイサチンを基質とした立体制御法の開発、日本農芸化学会中部支部第 159 回例会、2010. 10. 30、名古屋大学 (愛知県)

(8) 中島雄大、山下大輔、鈴木 要、中崎敦夫、鈴木孝洋、日景尚睦、小林 進、ノルブアンタミンの CDEFG 環の構築: 4 位メチル基の環化への影響、第 40 回複素環化学討論会、2010. 10. 14-2010. 10. 16、仙台市民会館 (宮城県)

(9) 松井亮介、瀬戸健太郎、佐藤優奈、藤田和弘、鈴木孝洋、中崎敦夫、小林 進、ビニログス向山アルドール反応と閉環メタセシスを鍵反応とした抗腫瘍性物質 (+)-TMC-151C の全合成、第 52 回天然有機化合物討論会、2010. 9. 29-2010. 10. 1、グランシップ (静岡県)

(10) Kazuma Tsuboi, Tomoaki Nakamura, Takahiro Suzuki, Atsuo Nakazaki, Susumu Kobayashi, Total Synthesis of (-)-Diversifolin, 24th European Colloquium on Heterocyclic Chemistry, 2010. 8. 23-2010. 8. 27, Vienna University of Technology, Austria

(11) 山下大輔、皆迫洋平、中島雄大、中崎敦夫、鈴木孝洋、小林 進、ゾアンタミンアルカロイドの合成研究、第 8 回次世代を担う有機化学シンポジウム、2010. 5. 13-2010. 5. 14、日本薬学会長井記念ホール (東京都)

(12) 澤山裕介、磯部 稔、中崎敦夫、西川俊夫、ゼテキトキシンのコア部分の合成研究、日本農芸化学会 2010 年度大会、2010. 3. 27-2010. 3. 30、東京大学 (東京都)

(13) 齊藤洋平、中崎敦夫、鈴木孝洋、小林 進、Claisen 転位を基盤とした Histrionicotoxin の合成研究、日本薬学会第 130 年会、2010. 3. 28-2010. 3. 30、就実大学 (岡山県)

(14) 田中 遼、加藤 賢、後藤真理、野崎絵美、花澤修和、中崎敦夫、鈴木孝洋、小林 進、抗腫瘍性環状リン脂質の硫黄誘導体 (thia-cPA) の合成および生物活性評価、日本薬学会第 130 年会、2010. 3. 28-2010. 3. 30、岡山大学 (岡山県)

(15) 坪井和馬、中村友昭、中崎敦夫、鈴木孝洋、小林 進、NF- $\kappa$ B 阻害物質、Diversifolin の第二世代全合成、第 58 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2009. 11. 28-2009. 11. 29、長岡技術科学大学 (新潟県)

(16) 松井亮介、瀬戸健太郎、藤田和弘、中崎敦夫、鈴木孝洋、小林 進、TMC-151C の

全合成を目指した E 選択的 8 員環形成閉環メ  
タセシス反応の開発、第 96 回有機合成シン  
ポジウム、2009. 11. 5-2009. 11. 6、早稲田大  
学国際会議場 (東京都)

(17) 宮本大志、平野友宏、岩切佳那子、  
中崎敦夫、小林 進、Ullmann カップリング  
/Claisen 転位のワンポット反応を基盤とす  
るスピロオキシインドールの立体選択的構  
築と天然物合成への応用、第 39 回複素環化  
学討論会、2009. 10. 14-2009. 10. 16、さわや  
かちば県民プラザ (千葉県)

(18) 山岡 誠、深津裕一、金津一樹、中  
崎敦夫、小林 進、Fomitelic Acid B の全  
合成、第 51 回天然有機化合物討論会、  
2009. 10. 7-2009. 10. 9、名古屋市公会堂 (愛  
知県)

(19) 佐藤優奈、野中美穂、鈴木孝洋、中  
崎敦夫、小林 進、Pseudodeflectusin の合成  
研究、第 53 回日本薬学会関東支部大会、  
2009. 10. 6、城西大学 (埼玉県)

(20) 平野友宏、岩切佳那子、宮本大志、  
中崎敦夫、小林 進、ワンポット分子内  
Ullmann カップリング/Claisen 転位を用いた  
(-)-Flustramine B の全合成、第 53 回日本薬  
学会関東支部大会、2009. 10. 6、城西大学 (埼  
玉県)

(21) 山下大輔、村田佳久、日景尚睦、北  
原克志、皆迫洋平、高尾賢一、中崎敦夫、小  
林 進、ノルブアンタミンの全合成、第 26 回  
有機合成化学セミナー、  
2009. 9. 16-2009. 9. 18、前橋市中央公民館 (群  
馬県)

(22) Atsuo Nakazaki, Susumu Kobayashi,  
Stereoselective Synthesis of Biologically  
Active Axane Sesquiterpenes using Claisen  
Rearrangement, The 25th Naito Conference  
on Chemical Biology, 2009. 9. 8-2009. 9. 11,  
CHÂTERAISE Gateaux Kingdom SAPPORO  
(Hokkaido, Japan)

(23) Daisuke Yamashita, Yoshihisa  
Murata, Atsuo Nakazaki, Susumu Kobayashi,  
Total Synthesis of Norzoanthamine, 22nd  
International Congress on Heterocyclic  
Chemistry, 2009. 8. 2-2009. 8. 7, Delta Hotel  
and Convention Centre (Newfoundland and  
Labrador, Canada)

(24) 坪井和馬、中村友昭、押田もと子、  
野村智子、中崎敦夫、鈴木孝洋、小林 進、  
不斉クロチル化反応を用いた Diversifolin  
の全合成、第 44 回天然物談話会、  
2009. 7. 8-2009. 7. 10、つくばグランドホテル

(茨城県)

(25) 平野友宏、岩切佳那子、宮本大志、  
中崎敦夫、小林 進、ワンポット分子構築法  
を用いた (-)-Flusotramene B の合成研究、第  
44 回天然物談話会、2009. 7. 8-2009. 7. 10、つ  
くばグランドホテル (茨城県)

(26) 田村圭司、江良公宏、中崎敦夫、小  
林 進、Claisen 転位を基盤とした  
(+)-Axisonitrile-3 の全合成、第 44 回天然  
物談話会、2009. 7. 8-2009. 7. 10、つくばグ  
ランドホテル (茨城県)

(27) 松井亮介、瀬戸健太郎、藤田和弘、  
中崎敦夫、鈴木孝洋、小林 進、TMC-151C の  
全合成を目指した E 選択的 8 員環形成 RCM 反  
応の開発、第 44 回天然物談話会、  
2009. 7. 8-2009. 7. 10、つくばグランドホテル  
(茨城県)

(28) Tomoaki Nakamura, Kazuma Tsuboi,  
Motoko Oshida, Atsuo Nakazaki, Susumu  
Kobayashi, Total Synthesis of  
Diversifolin, Inhibitor of NF-kB-DNA  
Binding, 10th Tetrahedron Symposium,  
2009. 6. 23-2009. 6. 26, Paris Marriott Rive  
Gauche Hotel & Conference Centre (Paris,  
France)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://kenpro.mynu.jp:8001/Profiles/0062/0006259/profile.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

中崎敦夫 (NAKAZAKI ATSUO)  
名古屋大学・生命農学研究科・准教授  
研究者番号: 00366428

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし