

機関番号：32684

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21790027

研究課題名（和文） マンニッヒ型反応による、新規 2、2-ジ置換インドリン-3-オンの合成とその展開

研究課題名（英文） Synthesis and Utilities of 2,2-Disubstituted Indolin-3-one Using of Mannich-type Reaction

研究代表者 樋口 和宏 (HIGUCHI KAZUHIRO)

明治薬科大学 薬学部 講師

研究者番号：60360195

研究成果の概要（和文）：近年我々が見出した、2-ヒドロキシインドリン-3-オンから生成するアシルイミニウムへのマンニッヒ型反応による、新規 2,2-ジ置換インドリン-3-オンの合成法を基盤として、イサチシン A の合成研究を行った。その結果、2-ヒドロキシインドリン-3-オンの窒素上の保護基であるパラメトキシベンジル基の酸化脱保護を行ったところ、 $\alpha$ -ケトイミンが生成することを見出した。さらにこのものにトリフルオロ酢酸無水物の存在下に求核剤を反応させると、高収率でマンニッヒ型反応が進行するという大変興味深い知見を得た。この化合物から数工程を経て、イサチシン A の基本骨格を構築することに成功した。

研究成果の概要（英文）：We have developed a general preparative method for 2,2-disubstituted 1,2-dihydro-3H-indol-3-ones via *m*-CPBA oxidation of 2-arylindoles followed by a Mannich-type reaction with various carbon nucleophiles. This method is effective for the construction of the quaternary carbon center of indoline derivatives. Using this methodology, we have also completed the total synthesis of ( $\pm$ )-hinckdentine A. Further application of this methodology to syntheses of isatisine A and the enantioselective preparation for 2,2-disubstituted 1,2-dihydro-3H-indol-3-ones are investigated.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,200,000 円	360,000 円	1,560,000 円
2010 年度	1,100,000 円	330,000 円	1,430,000 円
総計	2,300,000 円	690,000 円	2,990,000 円

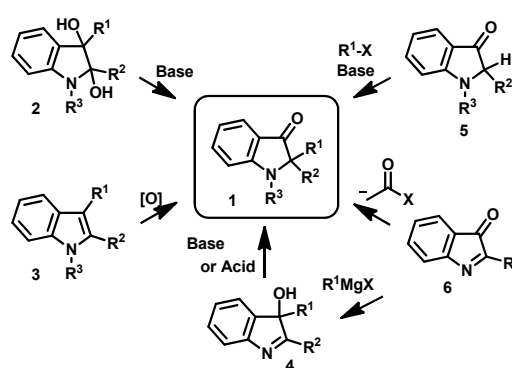
研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：化学系薬学

キーワード：マンニッヒ型反応、インドリン-3-オン、イサチシン A、イミニウム、不斉反応

## 1. 研究開始当初の背景

2,2-ジ置換インドリン-3-オン **1** は、数多くの天然物の構成ユニットであり、その合成的利用価値は高く、これまでも岸【*J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 6786 (1979)】や Williams【*J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 808 (1990)】らにより、天然物合成の鍵化合物として用いられてきた。現在までに多くの研究グループにより **1** の合成法が研究されており（図 1）、例えば **2**~**4** のような化合物を用い、3 位の置換基を分子内転位させる方法【Witkop, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 633(1950)】



Footo, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 8867 (1993)] や、**5** の様にカルボニル基の  $\alpha$  位をアルキル化する手法【Kawasaki, *Heterocycles*, **73**, 641 (2007)】、またインドレニン **6** に求核剤を反応させる手法【Marchetti, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 233 (1979)】が報告されている。我々は化合物 **6** に着目し、この反応では求核剤の種類によってカルボニル基に攻撃してしまうため、イミン部位の活性化が可能ならば、より緩和な条件で様々な求核剤をイミン部位に導入できると考えた。

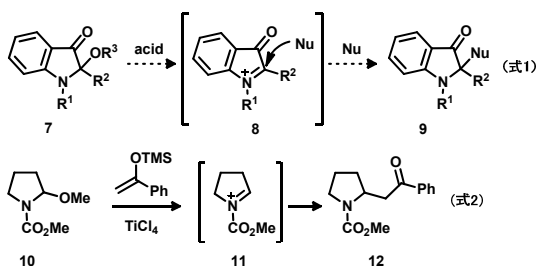
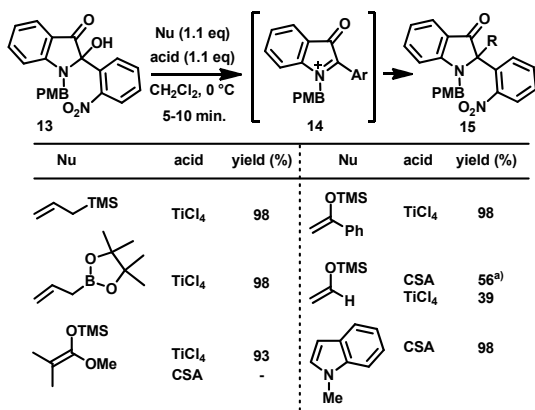


図1 2,2-ジ置換インドリンの合成例

すなわち、イミン部位を **8** のようなイミニウムにすることでより活性化でき、求核付加反応が円滑に進行して、2,2-ジ置換インドリン-3-オン **9** が得られるものと考えた(式1)。この様なイミニウムの反応は、アминаール **10** の酸処理による方法が数多く報告されている(式2)【Shono, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 1172 (1981)】。上記の仮説をもとに、最近我々はアминаール **13** が酸性条件下においてアシルイミニウム **14** を生成して、種々の求核剤が導入できることを見出し、2位に第4級炭素を有する2,2-ジ置換インドリン-3-オン **15** の新規合成法を開発した(表1)。

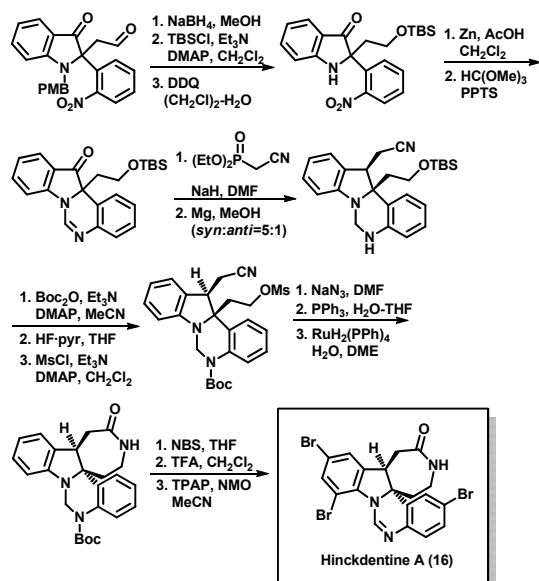
表1 種々の求核種を用いた、2,2-ジ置換インドリンの合成



a) Starting material was recovered in 41% yield

本反応では、細見-桜井型アリル化法や、改良Petasis反応が適応でき、さらにシリルケテンアセタール・シリルエノールエーテル、芳香族求核種も反応するという、汎用性の高い方

法論であることを明らかにした。



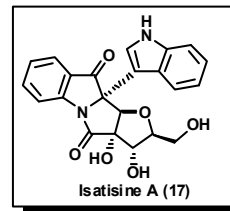
式3 (±)-Hinckdentine A(16)の全合成

また、本手法を利用して我々は、(±)-Hinckdentine A (**16**) の世界初の全合成を達成した(式3)【Higuchi, Kawasaki, *Org. Lett.*, **11**, 197 (2009)】。

## 2. 研究の目的

### (1) Isatisine A (**17**) の全合成研究を行う

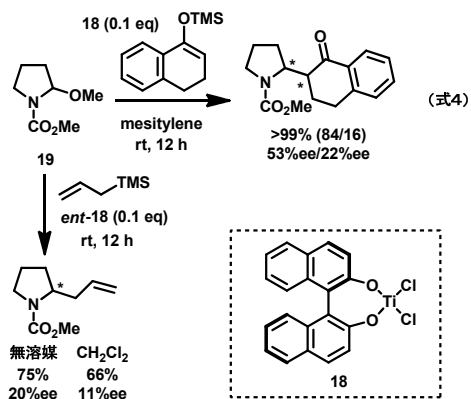
Isatisine A (**17**) は2007年にChenらにより、*Isatis indigotica* (アブラナ科) 中の抗HIV活性を有する化合物探索からヒットした天然物である【*Org. Lett.*, **9**, 4127 (2007)】。本植物の乾燥根はBan-Lan-Genと呼ばれる中国の伝統薬であり、古くからインフルエンザや肺炎・おたふく風邪・肝炎などのウイルス性疾患に処方されてきた。この様に幅広い活性スペクトルを持ちながら、その詳細なデータの報告はない。さらに **17** は、乾燥葉 50 kg からわずか 64 mg しか得られないため、活性解明には本天然物の安定供給が必要である。そこで申請者は本天然物が、2,2-ジ置換インドリン-3-オン構造を含んでいることに着目し、先に開発した方法論により効率よく合成できると考えた。



### (2) 不斉マンニッヒ型反応の開発

イミンに対する不斉アルキル化反応は数多くの例が報告されているが【総説 *Tetrahedron*, **63**, 2541 (2007)】、環状 *N*-アシルイミニウムに対する例は、唯一松村らの報告によるものだけである(式4)【*Heterocycles*, **67**,

113 (2006). *ibid.*, **66**, 81 (2005)].



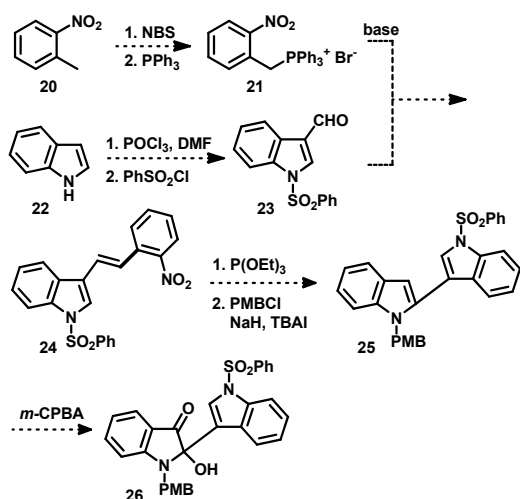
彼らは光学活性 BINOL-Ti 触媒 **18** 存在化、アミナル **19** に対し、シリルエノールエーテルまたはアリルトリメチルシランを反応させ不斉アルキル化を試みたが、不斉誘起に成功したものの満足のいく光学収率は得られなかった。我々は、2-アリアルインドリン-3-オンを基質として、様々な不斉導入法を用いて光学収率の向上を目指し、光学活性 2,2-ジ置換インドリン-3-オンの合成における一般性のある方法を見出すこととした。

### 3. 研究の方法

Isatisine A (**17**) の合成に必要な基礎データを収集し全合成へ展開すること。また、マンニヒ型反応による光学活性 2,2-ジ置換インドリン-3-オンの開発と、インドレニン-3-オンの反応性について検討を行う計画を立てた。

#### (1) 2-インドリル-2-ヒドロキシインドリン-3-オン (**26**) の合成

鍵化合物となる 2-ヒドロキシインドリン-3-オン **26** の具体的な合成計画を式 5 に示した。

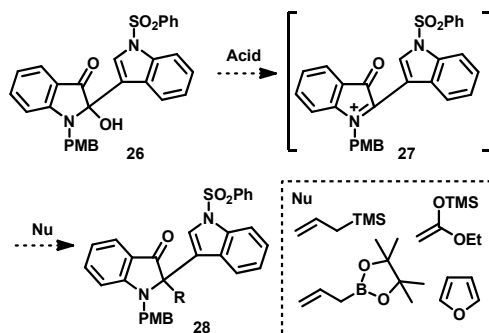


式5 2-インドリル-2-ヒドロキシインドリン-3-オン (**26**) の合成計画

まず、オルトニトロトルエン (**20**) のベンジ

ル位を臭素化し、トリフェニルホスフィンと反応させホスホニウム塩 **21** を得る。一方、インドール(**22**) を Vilsmeier-Haack 法によりホルミル化後、インドール窒素をベンゼンスルホニル基で保護し、先に得た **21** に塩基を作用させてイリドを発生させ Wittig 反応を行い **24** を得る。その後トリエチルホスファイトによりビスインドール **25** とし、インドール窒素をパラメトキシベンジル(PMB)基で保護する。すでに我々は、電子求引性基で置換されたインドールの *m*-CPBA 酸化が進行しないことを見出しており、化合物 **25** において PMB が置換したインドールのみが選択的に酸化され、所望の化合物 **26** が合成できると考えた。

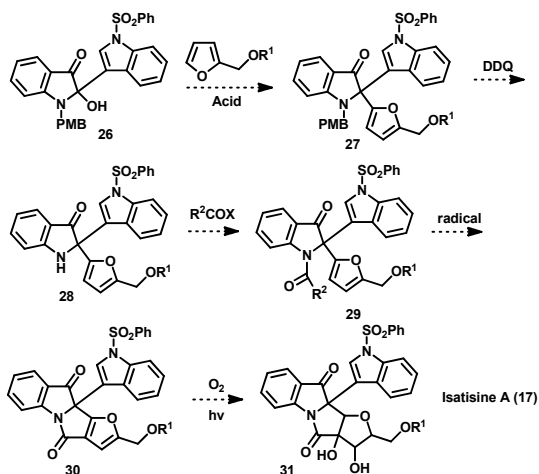
(2) マンニヒ型反応による求核種の導入  
得られた 2-ヒドロキシインドリン-3-オン **26** には、2 位にベンゼンスルホニルインドリル基という嵩高い置換基があるため、本マンニヒ型反応により速やかに求核種が導入できるかが第一の課題である。そこで様々なアルキル基やアリアル基を用いて、本基質における求核種の適用限界を見極める (式 6)。



式6 26を用いたマンニヒ型反応の検討

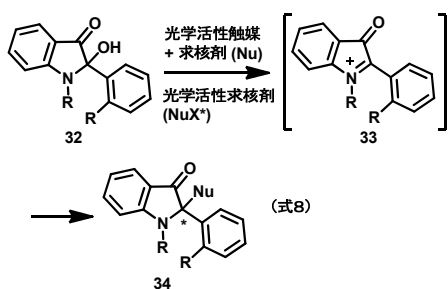
#### (3) Isatisine A (**17**) の合成研究

上述の結果より、首尾よく芳香族置換基が導入できれば、以下の合成計画に沿って Isatisine A (**17**) の合成に着手することにした (次頁 式 7)。すなわち、フラン誘導体を用いてマンニヒ型反応を行い **27** を得る。フラン-イミニウムカチオン環化反応については西田ら【*Org. Lett.*, **8**, 27 (2006)など】により興味深い研究が進められている。続いて PMB を除去し、アシル基を導入後、アシル基とフラン環の 2 位で閉環し **30** へ導く。最後にフラン環の酸化と脱保護を行って Isatisine A (**17**) を合成するものである。天然に存在する他のインジゴ様化合物の合成を視野に入れて、本合成手法の汎用性の有無を検討する。



式7 Isatisine A (17) の合成計画

(4) マンニヒ型反応の不斉化を検討する  
2-ヒドロキシインドリン-3-オン **32** より、酸性条件下で発生するイミニウム **33** に対して、エナンチオ選択的に求核種を導入するためには、A 光学活性な酸触媒を用いる手法、B 光学活性な求核剤を用いる手法、C 不斉補助基を導入する手法が考えられる (式 8)。



申請者は、C の方法では基質の調製が煩雑になると考え、A または B の方法で不斉反応を検討することを計画した。A の光学活性酸触媒の候補化合物として、次のようなものがある。

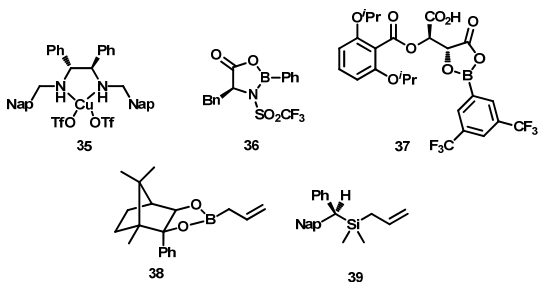


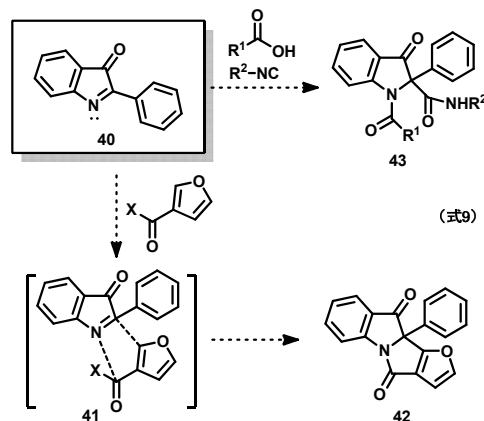
図2 光学活性なLewis酸触媒と不斉アリル化試薬の例

鎖状 *N*-アシルイミノエステルの触媒的不斉マンニヒ型反応において、小林らが開発した光学活性銅触媒 **35** [Angew. Chem. Int. Ed. **45**, 1615 (2006)] や、*meso*-1,2-ジオールの不斉非対称化で原田らが用いた触媒 **36** [J. Am. Chem.

Soc., **119**, 9067 (1997)], または山本らのキラルアシルオキシボラン錯体 **37** [J. Am. Chem. Soc., **115**, 11490 (1993)] などであり、申請者が目標とする反応の不斉誘起に効果的であると考えられる。また、B の光学活性な求核剤を用いる手法では、光学活性なアリル化剤 **38** や **39** [J. Am. Chem. Soc., **125**, 10160 (2003), Heterocycles, **67**, 369 (2006)] が数種類報告されているため合わせてそれらの有効性を試す。

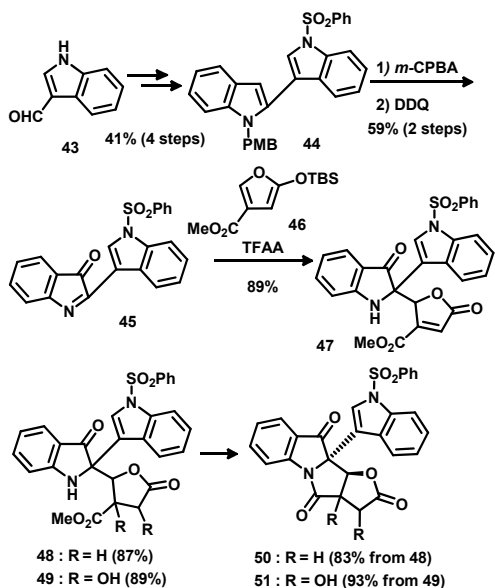
#### (5) 2-アリールインドレン-3-オンの反応性についての研究

別途合成可能な 2-アリールインドレン-3-オン **40** の反応性と合成利用価値を検討する (式 9)。すなわち、インドレン **40** の窒素原子は同一平面上に非共有電子対を有しており、この窒素原子をアシル基で活性化できれば、生成するイミニウム **41** を経由し求核種が付加した成績体 **42** が得られると考えた。さらに光学活性なアシル基を用いれば 2 位の不斉誘導が可能になると考えられる。また、イミン部位への Ugi 反応なども新規骨格構築という点で興味深いと考えられ、本研究テーマの展開が期待される。



#### 4. 研究成果

3-ホルミルインドール **43** からビスインドール **44** を 4 工程にて合成した。さらに選択的酸化、続く脱 PMB 化により高収率でイミン体 **45** を合成した。イミン体 **45** は TFAA 共存下に活性化され、種々の炭素求核種が導入できた。ラクタム環の構築について種々検討を行い、フラノン **47** では成し得なかった環化反応は、ジヒドロフラノン **48**, **49** にすることにより可能となり、isatisine A (**17**) の基本骨格となる 4 環性化合物の合成を達成した。本骨格形成反応は、短工程で収率良く **17** の基本骨格を与えるものであり、関連化合物の合成法において、さらなる一般性の拡張が期待できる。



## 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 1 件)

樋口和宏・佐藤幸洋・小島滋・土持芽衣・杉浦健太・羽鳥雅俊・川崎知己\*

Preparation of 2,2-disubstituted 1,2-dihydro-3H-indol-3-ones via oxidation of 2-substituted indoles and Mannich-type reaction  
*Tetrahedron* 査読有り、66 巻、2010 年、1236-1243 ページ

[学会発表] (計 1 件)

Isatisine A の合成を目指した 2,2-ジ置換インドリノン骨格構築  
小島滋・後藤洋孝・佐藤幸洋・樋口和宏・川崎知己、第 39 回複素環化学討論会、2009/10、千葉

[その他]

ホームページ等

<http://www.my-pharm.ac.jp/~seizouhp/top1.htm>

## 6. 研究組織

研究代表者

樋口和宏 (HIGUCHI KAZUHIRO)

明治薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：60360195