

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 6月 5日現在

機関番号：13901  
 研究種目：若手研究(B)  
 研究期間：2011 ~ 2012  
 課題番号：23780115  
 研究課題名(和文) C-N軸性キラリティーを利用した多環式含窒素天然物の立体選択的合成  
 研究課題名(英文) Stereoselective synthesis of nitrogen-containing polycyclic natural products using C-N axial chirality  
 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)：本研究課題では、オキシインドール誘導体を母骨格とする多環式含窒素天然物の合成を指向して、(1) ラセミ体の一置換 *N*-アリアルオキシインドールの合成法の確立とジアステレオ選択性の向上、(2) C3位が立体制御された多様なオキシインドール骨格の構築、および(3) 脱アリアル化の条件の確立に関する3つの課題を解決し、多環式含窒素天然物の合成の可能性を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Stereoselective synthesis of oxindoles having a C3-stereogenic center is developed for the synthesis of nitrogen-containing polycyclic natural products. The C3-stereochemistry could be controlled by an axial chirality on the C-N bond of monosubstituted *N*-aryl oxindoles in the moderate to high diastereoselective manner. This method allows us to synthesize a variety of oxindoles having substituents which can be seen in polycyclic alkaloids. The aryl moiety on the obtained oxindoles could be removed under the mild conditions.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：農学

科研費の分科・細目：農芸化学 生物生産化学・生物有機化学

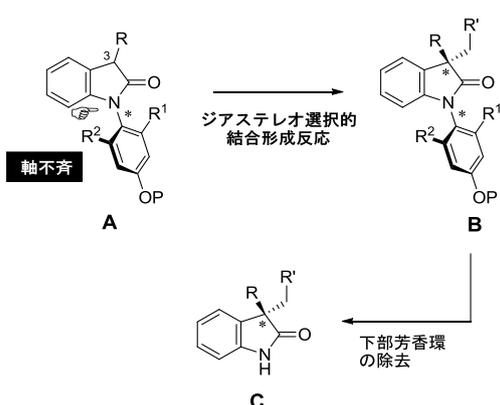
キーワード：軸不斉、インドール、多環式含窒素天然物、不斉合成、生理活性物質

## 1. 研究開始当初の背景

インドールやその酸化体であるオキシインドール等の骨格は、顕著な生理活性を有する天然有機化合物や医薬品などにしばしば見受けられ、種々の置換様式を伴って多環式骨格の中に組み込まれている。その多くは環内や環の周辺に不斉炭素原子を有しており、それらの立体化学は生理活性にも直接関連があることから、化学合成を行う際には、いかして立体制御を行うかが重要となる。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。

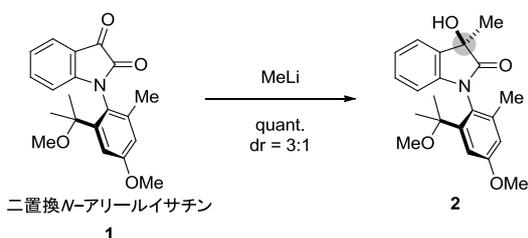
最近我々は、オキシインドールのアミドの

軸不斉に着目した新たなC3位のジアステレオ選択的な立体制御を立案した。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 **A** を基質としてC3位へさまざまな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 **B** が得られるというものである(スキーム1)。また得られる **B** の下部芳香環を酸化的条件下で除去(脱アリアル化)することで、対応するオキシインドール **C** が得られるという反応である。



### スキーム 1. 本研究のコンセプト

このコンセプトの実現可能性を明らかにするために、下部芳香環の窒素のオルト位が二置換の *N*-アリールイサチン **1** を合成し、最初の段階であるジアステレオ選択的な求核付加反応を検討した (スキーム 2)。その結果、軸不斉の環境下から遠隔位であるにもかかわらず、高収率かつ中程度のジアステレオ選択性 (dr = 3:1) で対応する付加体 **2** が得られることを見出した。合成的な実用性を高めるためには、より高いジアステレオ選択性が得られる基質の再設計が必要であった。



### スキーム 2. 二置換 *N*-アリールイサチン系での検討結果

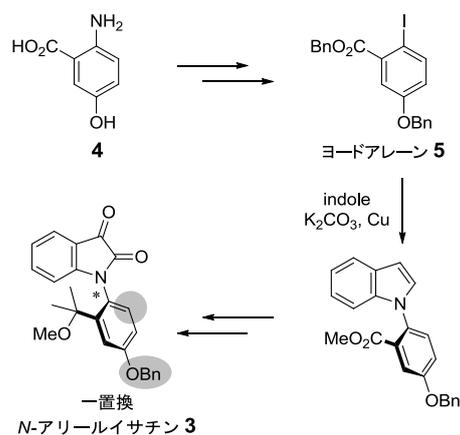
#### 2. 研究の目的

本研究課題では、オキシインドール誘導体を母骨格とする多環式含窒素天然物の合成を指向して、① 軸不斉インドール類を基盤とする多様なインドール骨格の不斉合成、② 強力な生理活性をもつ多環式含窒素天然物の合成への展開という 2 点について系統的に研究することを目的として研究を開始した。実際に検討した結果、(1) ラセミ体の一置換 *N*-アリールオキシインドールの合成法の確立とジアステレオ選択性の向上、(2) C3 位が立体制御された多様なオキシインドール骨格の構築、および(3) 脱アリール化の条件の確立、というこれまでの懸案事項となっていた 3 つの課題を解決し、多環式含窒素天然物の合成の可能性を明らかにした。

#### 3. 研究の方法

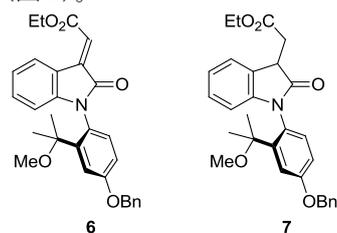
我々は、前述の二置換 *N*-アリールイサチン

**1** では軸不斉の作り出すカルボニル基の遮蔽領域の差が大きいと判断した。そこで、芳香環の窒素オルト位が一置換の *N*-アリールイサチン **3** を基質として設定したほうが、一方のカルボニル面のみを効果的に遮蔽することができ、結果してジアステレオ選択性が格段に向上すると予想した (スキーム 3)。一置換 *N*-アリールイサチン **3** の合成ルートはこれまでの二置換体と同様であるが、その原料としては市販の **4** から容易に合成できると考えた。また、ヨードアレーン **5** の立体障害が軽減されていることから、C-N カップリングはこれまでの二置換体と比べると容易であろうと期待した。



### スキーム 3. 一置換 *N*-アリールイサチン **3** の合成計画

一方、イサチン **3** から容易に誘導できる以下の基質 **6** や **7** も使って、C3 位が様々な置換様式のオキシインドールを合成することとした (図 1)。



### 図 1. *N*-アリールイサチン **3** から容易に誘導できる他の基質

脱アリール化の先行実験を行ったところ、**2** を直接的な酸化的脱アリール化は良好な結果を与えなかったことから、下部芳香環の反応性を向上させるために脱保護を行った後に酸化で芳香環を取り除くことにした。

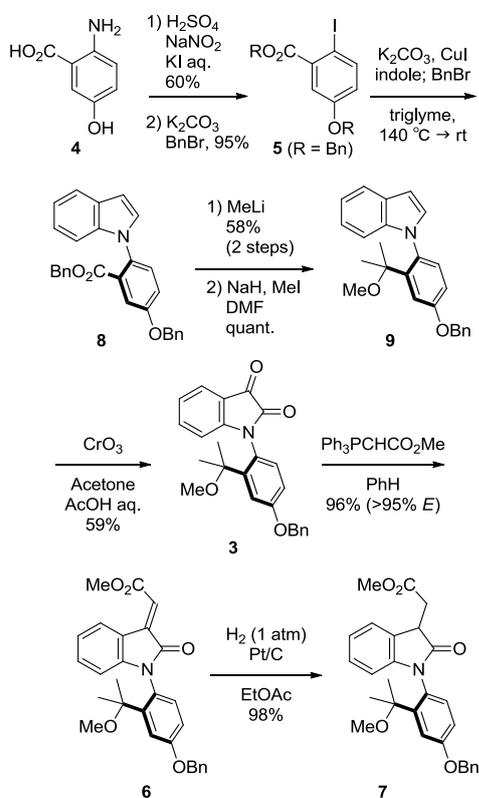
#### 4. 研究成果

(1) 一置換 *N*-アリールオキシインドールの合成方法の確立とジアステレオ選択性の向上  
基質となる *N*-アリールイサチン **3** の合成を

スキーム 4 に示す。市販の **4** をジアゾアレール経由でヨウ化物へと変換し、カルボン酸とフェノール性水酸基をベンジル化して **5** を得た。これとインドールとの C-N カップリングは予想した通りスムーズに進行して **8** を得た。**8** の側鎖の変換を行って収率よく **9** を合成した。インドールの酸化による **3** への変換は二置換の場合と同様の収率で進行し、対応する *N*-アリーールイサチン **3** を合成することができた。またこれを使って付加環化反応とアルキル化の基質である **6** と **7** の合成を、Wittig 反応とそれに続く接触水素添加を使って行った。なお、**7** の新たに生じる立体化学は非常にラセミ化しやすいことがわかった。

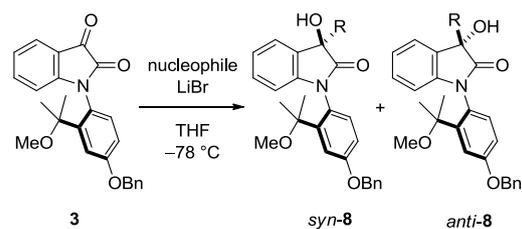
以上のように、一置換 *N*-アリーールイサチン **3** の合成法の確立を行い、二置換体のそれよりも短段階での合成に成功した。

次に、得られた *N*-アリーールイサチン **3** について各種求核剤との反応を検討した (表 1)。その結果、LiBr の添加が重要であり、アリルリチウムの場合以外は高いジアステレオ選択性で付加体を合成できることがわかった。付加体の立体化学は、X 線結晶構造解析 (図 2) もしくは誘導体化の後の NOESY スペクトルの分析で行うことができ、下部芳香環の空いているカルボニル面から求核剤が接近していることが明らかとなった。以上の結果から、一置換 *N*-アリーールイサチン **3** の不斉誘起能は、期待したとおりこれまでの二置換体より高いことが明らかとなった。



スキーム 4. 基質 **3**, **6**, **7** の合成

表 1. *N*-アリーールイサチン **3** に対する各種求核剤との反応



entry	nucleophile	yield (syn:anti) <sup>a</sup>
1	MeLi	97% (94:6)
2	EtLi	68% (91:9)
3	PhLi	92% (88:12)
4	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Li}$	84% (68:32)
5 <sup>c</sup>	$\text{TMSC}\equiv\text{CLi}$	77% (91:9)
6 <sup>b</sup>	MeMgBr	85% (55:45)
7 <sup>d</sup>	PhLi	98% (84:16)
8 <sup>e,f</sup>	PhLi	76% (>95:<5)

<sup>a</sup>Determined by  $^1\text{H}$  NMR analysis. <sup>b</sup>In the absence of LiBr.

<sup>c</sup>Reaction was carried out at  $-78$  to  $-10^\circ\text{C}$ .

<sup>d</sup> $\text{Et}_2\text{O}$  was used as a co-solvent. <sup>e</sup>HMPA was used as a co-solvent.

<sup>f</sup>Unreacted isatin **1** was recovered in 19% yield.

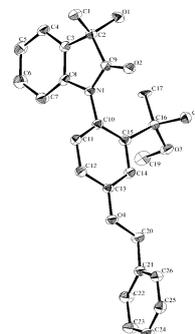
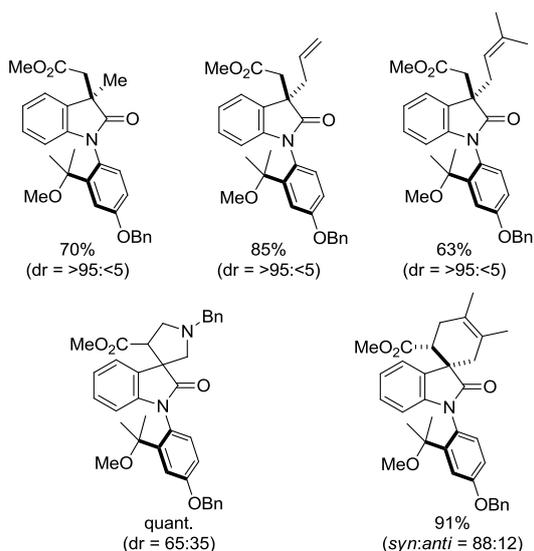


図 2. メチル付加体の X 線結晶構造解析の結果

## (2) C3 位が立体制御された多様なオキシインドール骨格の構築

続いて一置換 *N*-アリーールオキシインドール **6** と **7** について付加環化反応とアルキル化をそれぞれ検討した (図 3)。多環式含窒素天然物に広く見受けられるプレニル基を持つ化合物やスピロ骨格を持つものも収率よくまた高い立体選択性で合成できることが明らかとなった。



**図 3.** *N*-アリールオキシインドール **6** および **7** から誘導できる C3 位に不斉四級炭素を有するオキシインドール

### (3) 下部芳香環の除去の検討

立体選択的に合成した置換オキシインドールの下部芳香環の除去について検討した(表 2)。その結果、脱ベンジル化を行ってフェノールへと変換したのちに、 $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$  を含水アセトニトリル中で作用させると目的とするオキシインドールが得られることを見出した。この方法は酸性条件に弱い官能基を持っていても実施できる大変温和な条件であることが明らかとなった。

**表 2.** *N*-アリールオキシインドールの脱アリール化の検討結果

substrate		deprotection		removal of aryl moiety
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	method <sup>a</sup>	yield	yield
Me	OH	A	quant.	83%
Et	OH	A	quant.	83%
Ph	OH	B	70% <sup>b</sup>	50%
allyl	OH	B	94% <sup>b</sup>	55%
Me	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	A	83%	59%
		A	quant.	80% <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Method A: H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH, rt; Method B: AlCl<sub>3</sub>, Me<sub>2</sub>NPh, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt. <sup>b</sup>Combined yield of the corresponding phenol and isopropenylphenol derivatives. <sup>c</sup>dr = >95:<5, determined by <sup>1</sup>H NMR analysis.

### その他: 軸不斉を持つ *N*-アリールイサチンの不斉合成の試み

ここまで示した *N*-アリールイサチン **3** はラセミ体についてであり、本研究を完遂するには光学活性体の合成が必須である。これまでに我々は Heck 反応を使った光学活性体の合成も検討しているが、その光学純度が中程度であり、現在さらなる条件検討を行っている。

以上、本研究では、ラセミ体の一置換 *N*-アリールイサチンやその他の誘導体の合成ルートを確認し、それらのジアステレオ選択性の向上に成功した。また、多様な置換パターンを有するオキシインドールが収率よくまた高いジアステレオ選択性で得られることを明らかにした。アリール基の除去について官能基許容性の高い条件を確認し、今後の多環式含窒素天然物の合成へ展開できることを明らかにした。

### 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 11 件)

- (1) Takahiro Nakajima, Daisuke Yamashita, Kaname Suzuki, Atsuo Nakazaki, Takahiro Suzuki, Susumu Kobayashi, Different Modes of Cyclization in Zanthamine Alkaloid System, Bisaminal versus Spiroketal Formation. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2980-2983 (査読有).
- (2) Ryo Tanaka, Masaru Kato, Takahiro Suzuki, Atsuo Nakazaki, Emi Nozaki, Mari Gotoh, Kimiko Murakami-Murofushi, Susumu Kobayashi, Efficient synthesis of 3-*O*-thia-cPA and preliminary analysis of its biological activity toward autotoxin. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4180-4182 (査読有).
- (3) Hayato Hosoi, Nobuyuki Kawai, Hideki Hagiwara, Takahiro Suzuki, Atsuo Nakazaki, Ken-ichi Takao, Kazuo Umezawa, Susumu Kobayashi, Synthesis and Determination of the Relative Structure of Akaterpin, a Potent Inhibitor of PI-PLC. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4961-4964 (査読有).
- (4) Hisaaki Isaji, Atsuo Nakazaki, Minoru Isobe, Toshio Nishikawa, Concise Synthesis of Deformylflustrabromine, a Marine Indole Alkaloid, through a Propargyl Dicobalt Hexacarbonyl Complex. *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 1079-1081 (査読有).
- (5) Hayato Hosoi, Nobuyuki Kawai, Hideki Hagiwara, Takahiro Suzuki, Atsuo Nakazaki, Ken-ichi Takao, Kazuo Umezawa, Susumu Kobayashi, Determination of the

absolute structure of (+)-akaterpin. *Chem. Pharm. Bull.* **2012**, *60*, 137-143 (査読有).

(6) Yuka Miyano, Senko Tsukuda, Ippai Sakimoto, Ryo Takeuchi, Satomi Shimura, Noriyuki Takahashi, Tomoe Kusayanagi, Yoichi Takakusagi, Mami Okado, Yuki Matsumoto, Kaori Takakusagi, Toshifumi Takeuchi, Shinji Kamisuki, Atsuo Nakazaki, Keisuke Ohta, Masahiko Miura, Kouji Kuramochi, Yoshiyuki Mizushina, Susumu Kobayashi, Fumio Sugawara, Kengo Sakaguchi, Exploration of the binding proteins of perfluorooctane sulfonate by a T7 phage display screen. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 3985-3990 (査読有).

(7) Atsuo Nakazaki, Susumu Kobayashi, Steocontrolled Synthesis of Functionalized Spirocyclic Compounds Based on Claisen Rearrangement and its Application to the Synthesis of Spirocyclic Sesquiterpenes and Pyrrolidinoindoline Alkaloids. *Synlett* **2012**, 1427-1455 (査読有).

(8) Nobuyuki Matsumoto, Takashi Tsujimoto, Atsuo Nakazaki, Minoru Isobe, Toshio Nishikawa, Synthetic Studies on Pactamycin, a Potent Antitumor Antibiotic. *RSC Advances* **2012**, *2*, 9448-9462 (査読有).

(9) Tomoe Kusayanagi, Senko Tsukuda, Satomi Shimura, Daisuke Manita, Kanako Iwakiri, Shinji Kamisuki, Yoichi Takakusagi, Toshifumi Takeuchi, Kouji Kuramochi, Atsuo Nakazaki, Kengo Sakaguchi, Susumu Kobayashi, Fumio Sugawara, The antitumor agent doxorubicin binds to Fanconi anemia group F protein. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 6248-6255 (査読有).

(10) Atsuo Nakazaki, Ayako Mori, Susumu Kobayashi, Toshio Nishikawa, Diastereoselective Synthesis of 3,3-Disubstituted Oxindoles from Atropisomeric N-Aryl Oxindole Derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 7131-7134 (査読有).

(11) Atsuo Nakazaki, Yukari Hara, Shigeo Kajii, Toshio Nishikawa, Synthesis of Tetracyclic Indoline and Indolenine Derivatives Having  $\beta$ -Lactam Using Amphiphilic Reactivity of 2-Methylindolenine. *Heterocycles* **2013**, *87*, 611-625 (査読有).

[学会発表] (計 25 件)

(1) 松本信之、辻本 恭、中崎敦夫、西川俊夫：抗腫瘍抗生物質パクタマイシンの合成研究。新規素材探索研究会第 10 回セミナー、2011.6.10. (横浜)

(2) Hayato Hosoi, Nobuyuki Kawai, Takahiro Suzuki, Atsuo Nakazaki, Susumu Kobayashi, Total Synthesis and Structure Determination of PI-PLC Inhibitor Akaterpin, 12th Tetrahedron Symposium,

2011.6.21-2011.6.24 (Sitges, Spain)

(3) 高梨憲幸, 田村圭司, 邊見和輝, 鈴木孝洋, 中崎敦夫, 小林 進, 28-deacetylbelamcandal の合成研究。第 46 回天然物化学談話会、2011.7.7-2011.7.9. (熱川)

(4) 加藤賢, 鈴木孝洋, 中崎敦夫, 小林進, Histriocotxin 235A の合成研究。第 46 回天然物化学談話会、2011.7.7-2011.7.9. (熱川)

(5) 石川裕生、中崎敦夫、磯部 稔、西川俊夫：6,11-ジデオキシテトロドキシンの合成研究：アリル酸化の検討。第 46 回天然物化学談話会、2011.7.7-2011.7.9. (熱川)

(6) 佐曾利有香、中崎敦夫、西川俊夫：多環式テルペノイド類の迅速合成法の開発。第 46 回天然物化学談話会、2011.7.7-2011.7.9. (熱川)

(7) 松本信之、辻本 恭、中崎敦夫、西川俊夫：抗腫瘍抗生物質パクタマイシンの合成研究。第 46 回天然物化学談話会、2011.7.7-2011.7.9. (熱川)

(8) 中崎敦夫、森 綾子、小林 進、西川俊夫：C-N 軸性キラリティを利用した 3,3-二置換オキシインドールの新規立体制御法。2011 年度日本農芸化学会関西・中部支部合同大会、2011.10.1—2011.10.2. (京都)

(9) 樋口恵子、Nopporn Thasana、杉野公美、中崎敦夫、安立昌篤、西川俊夫：インドールアルカロイド sespendole 芳香環部分の合成研究。第 42 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、2011.11.5-2011.11.6. (長野)

(10) 三矢和志、中崎敦夫、久世雅樹、西川俊夫：糖アミノ酸 C-マンノシルトリプトファン (C-Man-Trp) の合成研究。第 42 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、2011.11.5-2011.11.6. (長野)

(11) 高梨憲幸, 田村圭司, 邊見和輝, 鈴木孝洋, 中崎敦夫, 小林 進, 28-Deacetylbelamcandal の合成研究。第 37 回反応と合成の進歩シンポジウム、2011.11.7-2011.11.8 (徳島)

(12) 田中 遼、加藤 賢、鈴木孝洋、中崎敦夫、野崎絵美、後藤真里、室伏きみ子、小林 進、環状リン脂質の硫黄誘導体 (3-O-thia-cPA) の効率的合成およびオートタキシン阻害活性。第 62 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム (新潟シンポジウム)、2011.11.26-2011.11.27 (新潟)

(13) 松本信之、辻本 恭、中崎敦夫、西川俊夫：抗腫瘍抗生物質パクタマイシンの合成研究。日本農芸化学会 2012 年度大会、2012.3.22-2012.3.26. (京都)

(14) 中崎敦夫、森 綾子、小林 進、西川俊夫：C-N 軸性キラリティを利用した種々の 3,3-二置換オキシインドール骨格の合成。日本農芸化学会 2012 年度大会、2012.3.22-2012.3.26. (京都)

(15) 原 由香里、梶井重男、中崎敦夫、

磯部 稔、西川俊夫：海産アルカロイドチャルテリンCの合成研究。日本農芸化学会2012年度大会、2012.3.22-2012.3.26。（京都）

(16) 中崎敦夫：軸性キラリティーを利用した3,3-二置換オキシインドールの立体選択的構築。第2回有機分子構築法夏の勉強会、2012.5.19-20。（蔵王）

(17) 石川裕生、澤山裕介、中崎敦夫、西川俊夫：環状グアニジン骨格を有する海産天然物クランベシンBの合成研究。新規素材探索研究会第11回セミナー、2012.6.8（横浜）

(18) 樋口恵子、Nopporn Thasana、山田ひと美、杉野公美、中崎敦夫、安立昌篤、西川俊夫：インドールアルカロイドセスペンドールの合成研究。第47回天然物化学談話会、2012.7.4-2012.7.6。（熊本）

(19) 上野壮平、中崎敦夫、西川俊夫：環状グアニジン化合物の合成研究。第47回天然物化学談話会、2012.7.4-2012.7.6。（熊本）

(20) 中崎敦夫：立体選択的なスピロ骨格構築法の開発と天然物合成への応用。平成24年度有機合成化学協会東海支部若手研究者のためのセミナー、2012.7.14。（静岡）

(21) 松本信之、辻本 恭、中崎敦夫、西川俊夫：抗腫瘍抗生物質Pactamycinの合成研究。第29回有機合成化学セミナー、2012.9.5-2012.9.7。（静岡）

(22) 合田麗加、中崎敦夫、西川俊夫：オニヒトデ由来のステロイド配糖体、アカンサステロサイドB3の合成研究。日本農芸化学会中部支部第165回例会、2012.10.27。（名古屋）

(23) 合田麗加、中崎敦夫、西川俊夫：生理活性ステロイド配糖体、アカンサステロサイドB3の合成研究。日本農芸化学会2013年度大会、2013.3.24-2013.3.28。（仙台）

(24) 上野壮平、中崎敦夫、西川俊夫：連続環化反応によるSaxitoxin骨格の合成研究。日本農芸化学会2013年度大会、2013.3.24-2013.3.28。（仙台）

(25) Wen-Yu Huang, Boon-ek Yingyongnarongkul, Jutatip Boonsombat, Atsuo Nakazaki, Toshio Nishikawa : Synthetic Study on *ortho*-Terphenyl *ortho*-Quinone。日本農芸化学会2013年度大会、2013.3.24-2013.3.28。（仙台）

[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]

ホームページ等

名古屋大学教員データベース

[http://profs.provost.nagoya-u.ac.jp/view/html/100002477\\_ja.html](http://profs.provost.nagoya-u.ac.jp/view/html/100002477_ja.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