

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 11 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25450151

研究課題名(和文) ortho-アザキシリレンを基盤とする含窒素化合物の立体制御法の開発

研究課題名(英文) Stereocontrolled Synthesis of nitrogen-containing polycyclic scaffolds using axially chiral ortho-azaxylylene intermediate

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、3,3-二置換オキシインドールを母骨格とする多環式含窒素天然物の合成を目指し、(1) 軸不斉を有するortho-アザキシリレンを利用した3,3-二置換オキシインドールの立体選択的合成法の開発、および(2) 光学活性なN-アリアルイサチンの不斉合成、という2つの課題を解決し、多環式含窒素天然物の合成への可能性を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：In this study, we explored two issues for the synthesis of nitrogen-containing polycyclic natural products: 1) stereoselective synthesis of 3,3-disubstituted oxindoles having a C3-quaternary stereogenic center via a chiral ortho-azaxylylene intermediate, and 2) catalytic asymmetric synthesis of N-aryl isatin. Our result allows us to synthesize a wide variety of oxindoles having substituents which can be seen in polycyclic alkaloids.

研究分野：農学

キーワード：ortho-アザキシリレン 含窒素化合物 不斉合成 立体制御 3,3-二置換オキシインドール 軸不斉

1. 研究開始当初の背景

顕著な生物活性を有する天然有機化合物や医薬品などにはオキシインドール骨格が広く見受けられ、それらは様々な置換様式を伴って多環式骨格の中に組み込まれている (図1)。その多くはオキシインドールの環内や環の周辺に不斉炭素原子を有しており、中でもオキシインドール3位の立体化学は生物活性にも直接関係していることから、いかして立体制御を行って合成するかが重要となる。

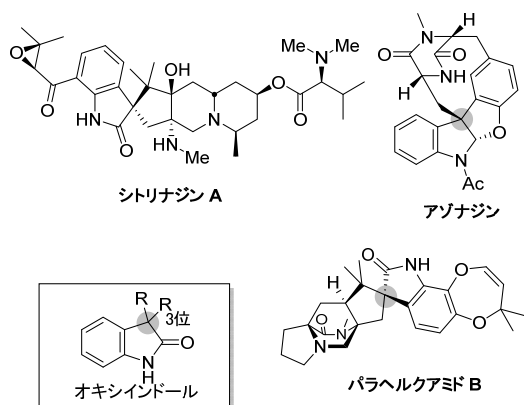
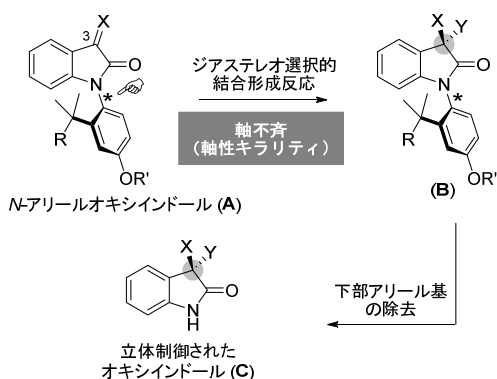


図1. オキシインドール類縁骨格を有する生理活性天然有機化合物

このような現状に対して、これまでに本申請者らは、オキシインドールのアミドの軸不斉 (軸性キラリティ) に着目した新たな3位の立体制御法を検討してきた。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3位への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、3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)。

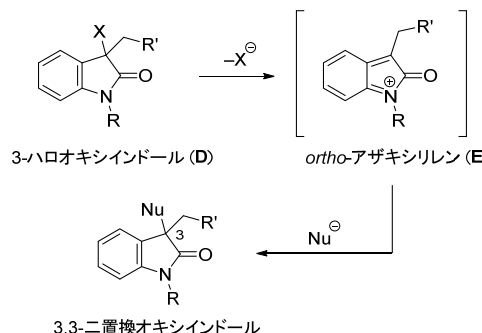


スキーム1. 軸不斉を利用した3,3-二置換オキシインドール類の立体制御

実際の検討の結果、これまでに、ラセミ体のイサチン **A** ( $X = O$ ) に対する種々の求核剤との反応によって、軸不斉的环境下から遠隔位であるにもかかわらず、高いジアステレオ選択性 (最高>95:<5) で対応する付加体 **B** を得ることに成功している。また、**B** の下部アリアル基は温和な条件で除去が可能であることを明らかにしている (Nakazaki, A. *et al.*

*Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 7131)。

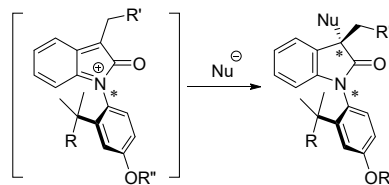
一方、スキーム2に示した *ortho*-アザキシリレン **E** は3位のハロゲン脱離基として3-ハロオキシインドール **D** から容易に発生させることのできる求電子性の活性種であり、他法では困難な芳香環や逆プレニル基を含む種々の求核剤との反応が3位選択的に行える。その特異な反応性と汎用性の高さから、この中間体を利用した多環式含窒素化合物の合成が近年報告されている。しかしながら、オキシインドール3位の立体制御に関しては数える程しか報告されていないことから、より一般性の高い立体制御法の開発が強く望まれている。



スキーム2. *ortho*-アザキシリレンを利用した3,3-二置換オキシインドールの合成

2. 研究の目的

本研究課題では、生物活性を持つ多環式含窒素化合物の網羅的合成手法の開発を目的として、*ortho*-アザキシリレンを活用した3,3-二置換オキシインドールの新たな立体制御法の開発と応用を目指す。すなわち、軸不斉を持つ3-ハロオキシインドールの光学活性体の合成とそれを用いた3位のジアステレオ制御 (スキーム3) とその応用展開について系統的に検討することを目的とした。その結果、(1) 軸不斉を有する *ortho*-アザキシリレンを利用した3,3-二置換オキシインドールの立体選択的合成法の開発、および (2) 光学活性な *N*-アリアルイサチンの不斉合成、という2つの課題を解決し、多環式含窒素天然物の合成への可能性を明らかにすることができた。

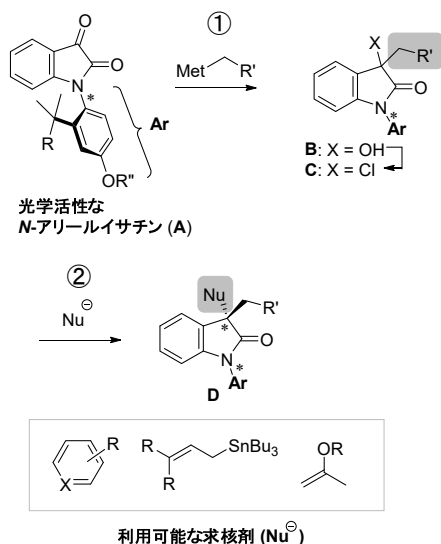


スキーム3. *ortho*-アザキシリレンを利用した3,3-二置換オキシインドールの立体選択的合成

3. 研究の方法

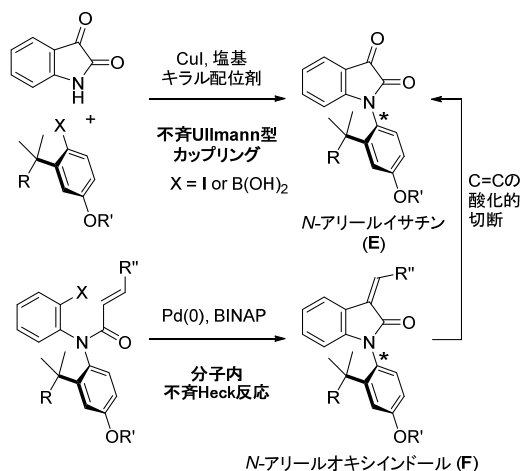
軸不斉を持つ光学活性な3-クロロイサチン **C** から発生させることのできる *ortho*-アザキシリレンに対するさまざまな求核剤との反応によって、3,3-二置換オキシインドール **D** が高いジアステレオ選択性で得られるか否

かを確認する (スキーム 4)。具体的な変換反応としては、出発原料の *N*-アリールイサチン **A** に対する求核剤との反応で 3-ヒドロキシオキシインドール **B** とした後に、温和な条件 (塩基共存下、 $\text{SOCl}_2$ ) で望む 3-クロロオキシインドール **C** を調製し、鍵反応である二度目の求核剤との反応を行って 3 位に不斉四級炭素を構築する。ここでの正味の反応としては、光学活性な *N*-アリールイサチン **A** に対して、二度目の求核剤との反応 (②) が立体化学の決定される反応 (①) を行うことで、3,3-二置換オキシインドール **D** を得るというものである。



スキーム 4. *ortho*-アザキシリレンを利用した 3,3-二置換オキシインドールのジアステレオ選択的合成の概略

なお、上記の変換で必須となる光学活性な *N*-アリールイサチン **A** はこれまで合成方法が確立されていないため、以下に示すいずれかの触媒的不斉合成によって、イサチン **E** やその前駆体となるオキシインドール **F** を大量供給する手法の確立を目指す (スキーム 5)。

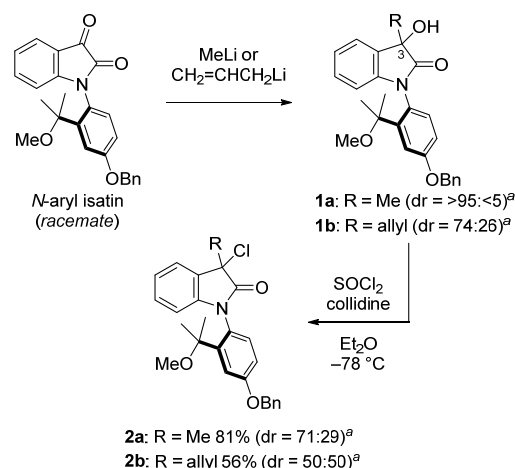


スキーム 5. 光学活性な *N*-アリールイサチンへの合成アプローチ

#### 4. 研究成果

##### (1) 軸不斉を有する *ortho*-アザキシリレンを利用した 3,3-二置換オキシインドールの立体選択的合成法の開発

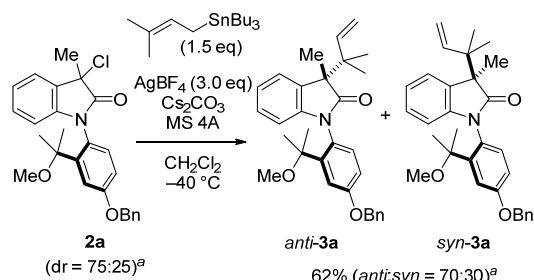
*ortho*-アザキシリレン中間体の前駆体となる 3-クロロオキシインドール **2a** と **2b** の合成をスキーム 6 に示す。既に我々が合成方法を確立している方法 (前出の *Tetrahedron Lett.* 2012) に従い、*N*-アリールイサチン (今回はラセミ体) に対し、MeLi またはアリルリチウムを作用させて対応する 3 級アルコール **1a** と **1b** に変換した後、ヒドロキシ基を塩素に置き換えて臨む 3-クロロオキシインドール **2a** と **2b** をジアステレオマー混合物として調製した。



<sup>a</sup> Diastereomeric ratio was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis.

スキーム 6. 3-クロロオキシインドール **2a** と **2b** の調製方法

得られた 3-クロロオキシインドール **2a** と **2b** について各種求核剤との反応を検討した (スキーム 7)。まずはじめに、**2a** に対するプレニルスタナンを用いる 3 位への逆プレニル化を試みた。その結果、目的とする置換体は良好な収率で得られるものの、そのジアステレオ選択性は中程度 (dr = 70:30) になることが明らかとなった。

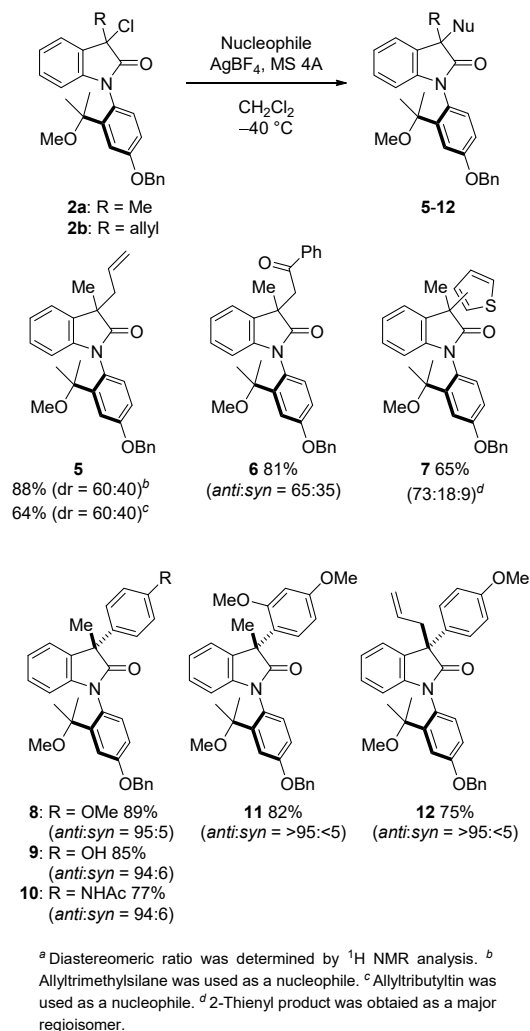


<sup>a</sup> Diastereomeric ratio was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis.

スキーム 7. 3-クロロオキシインドール **2a** の逆プレニル化の試み

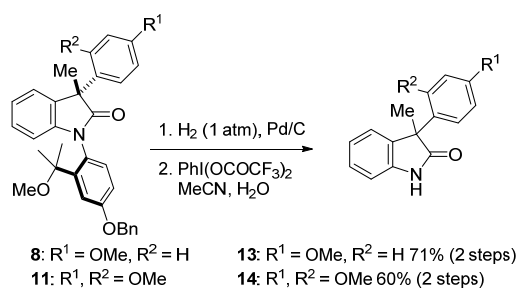
一方、3-クロロオキシインドール **2a** または **2b** に対し、シリルエノールエーテルや芳香環を求核剤として反応させた場合には、ベンゼン誘導体の場合にはほぼ単一の立体異性体として置換体を得ることに成功した (スキーム 8)。置換体の相対立体化学は NOESY スペク

トルの分析で行うことができ、下部芳香環の空いているジアステレオ面から求核剤が接近していることが明らかとなった。この結果は、軸不斉を有する *ortho*-アザキシレン中間体に対する付加反応が高いジアステレオ選択性で進行していることを意味しており、当初の目的を達成することができた。



スキーム 8. 3-クロロオキシンドール2aと2b に対する各種求核剤との置換反応<sup>a</sup>

なお、下部芳香環の除去(脱アリール化)は、我々が既に確立している温和な二段階の反応で達成できた(スキーム9)。



スキーム 9. 置換生成物の脱アリール化反応

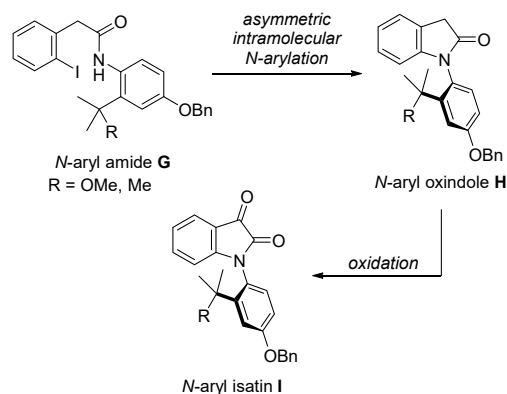
以上のように、軸不斉を有する 3-クロロオキシンドールへの求核置換反応と脱アリ

ール化という一連の反応操作によって、これまで報告してきた付加反応では合成が困難であった各種置換パターンを持つ 3,3-二置換オキシンドールの立体選択的な合成が達成できた。なお本研究の結果は、後述の発表論文 8 で報告した。

## (2) 光学活性な *N*-アリールイサチンの不斉合成

前述の軸不斉を有する 3-クロロオキシンドールに対する置換反応では、基質の入手容易さを考慮してラセミ体での検討を試みていた。実際が多環式含窒素天然物の合成を見据えると、前駆体となる *N*-アリールイサチンは光学活性体として獲得する必要がある。本課題では、遷移金属を用いた *N*-アリールイサチンの触媒的不斉合成法の開発を目指し検討を行った。当初、スキーム 5 で示した二つの触媒的不斉合成法を検討していたが、種々検討した結果、目的とする C-N カップリング体が得られない、または不斉 Heck 反応生成物の光学純度が中程度であり、目的を達成できないことがわかった。

そこでスキーム 10 に示す分子内不斉 *N*-アリール化反応を新たに計画した。この反応では、調製容易な *N*-アリールアミド **G** に対するキラルなパラジウム錯体を用いる Buchwald-Hartwig *N*-アリール化を分子内反応として実施し、対応する *N*-アリールオキシンドール **H** を得るというものである。さらに、この化合物の軸不斉に由来する光学純度を低減させることなく 3 位を酸化できれば、望みの *N*-アリールイサチン **I** が光学活性体として得られると期待し、検討を行った。

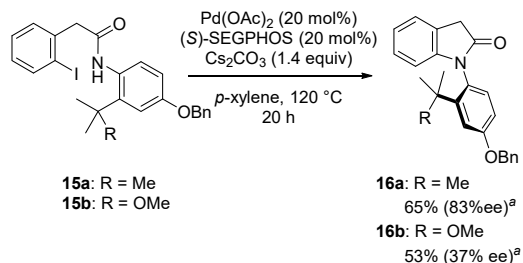


スキーム 10. *N*-アリールイサチンの合成アプローチ

市販の 4-amino-3-*tert*-butylphenol から 2 工程で調製した *N*-アリールアミド **15a**、および市販の 5-hydroxy-2-nitrobenzoic acid から 7 工程で調製した **15b** を使って、分子内不斉 *N*-アリール化反応を検討した(スキーム 11)。その結果、キラルな配位剤である (*S*)-SEGPPOS と Pd(OAc)<sub>2</sub> を 20 mol% ずつ使用し、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を塩基として用いる場合に最高収率が得られることを見出した。また、それらの光学純度は、下部芳香環上の側鎖が *tert*-Bu 基を有する *N*-アリールアミド **15a** を

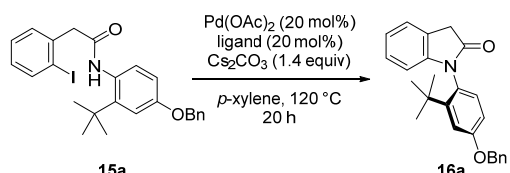
用いる場合のほうが高いことを見出した。

また、上記の最適条件におけるキラルな配位剤の検討では、(S)-DM-SEGPHOSを用いた場合に光学純度を高く維持したまま、より高収率にて対応する *N*-アリアルオキシインドール **16a** が得られることがわかった (表 1、entry 9)。



<sup>a</sup> Determined by chiral HPLC analysis.

スキーム 11. 分子内不斉 *N*-アリアル化の最適条件での結果

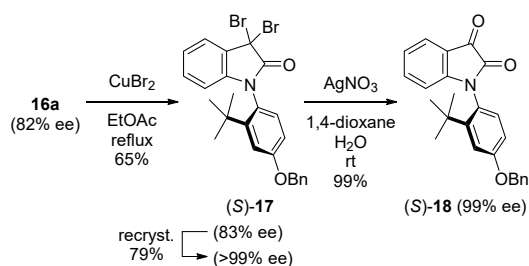


entry	ligand	yield (%) <sup>b</sup>	config	ee (%) <sup>c</sup>
1	(S,S)-DIOP	--	--	--
2	(S,S)-Me-DuPHOS	--	--	--
3	(R,R)-CHIRAPHOS	35	<i>R</i>	4
4	(S)-MeO-BIPHEP	62	<i>S</i>	73
5	(S)-BINAP	48	<i>S</i>	63
6	(R)-H <sub>8</sub> -BINAP	54	<i>R</i>	67
7	(S)-CyBINAP	70	<i>S</i>	4
8	(S)-DIFLUORPHOS	63	<i>S</i>	76
9	(S)-DM-SEGPHOS	72	<i>S</i>	81
10	(R)-DTBM-SEGPHOS	50	<i>R</i>	46

<sup>a</sup> 0.060 mmol of **15a** was used. <sup>b</sup> Isolated yield. <sup>c</sup> Determined by chiral HPLC analysis.

表 1. 配位剤のスクリーニング結果<sup>a</sup>

獲得できた光学活性な *N*-アリアルオキシインドール **16a** は CuBr<sub>2</sub> を用いる既存の酸化反応にて 3,3-ジブromoオキシインドール **17** に変換できた (スキーム 12)。この化合物は大変結晶性が良く、この段階でヘキサンとジクロロメタンから再結晶させることによって、光学純度を 99% ee まで向上させることができた。さらに、この化合物の単結晶に関して、臭素原子の異常分散を用いた X 線構造解析 (Bijvoet 法) を行って、*S* 配置の不斉配位剤から合成した **16a** の軸不斉の絶対立体化学を *S* 配置であると決定した。その後の温和な加水分解条件によって、軸不斉の光学純度を低下させることなく、望みの光学的に純粋な *N*-アリアルイサチン(*S*)-**18** を得ることに成功した。なお本研究の結果は、後述の発表論文 10 で報告した。



スキーム 12. 光学活性な *N*-アリアルイサチンの合成

以上、本研究では、軸不斉を有する *ortho*-アザキシリレンを利用した 3,3-二置換オキシインドールの立体選択的合成法の開発、および光学活性な *N*-アリアルイサチンの不斉合成、という 2 つの課題を解決し、種々の多環式含窒素天然物の合成への展開に向けた可能性を明らかにした。

## 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 10 件)

- Atsuo Nakazaki, Kanako Iwakiri, Tomohiro Hirano, Takahiro Suzuki, Susumu Kobayashi. Deprotection of the Methoxymethyl Group on 3-Spiro-2-oxindole under Basic Conditions. *Chem. Pharm. Bull.* **2013**, *61*, 587-591 (査読有). (DOI: 10.1248/cpb.c13-00068)
- Atsuo Nakazaki, Wen-Yu Huang, Kazushi Koga, Boon-ek Yingyongnarongkul, Jutatip Boonsombat, Yusuke Sawayama, Takashi Tsujimoto, Toshio Nishikawa. Structural Study on a Naturally Occurring Terphenyl Quinone. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2013**, *77*, 1529-1532 (査読有). (DOI: 10.1271/bbb.130199)
- Hiroshi Miyamoto, Tomohiro Hirano, Yoichiro Okawa, Atsuo Nakazaki, Susumu Kobayashi. Stereoselective synthesis of spirocyclic oxindoles based on a one-pot Ullmann coupling/Claisen rearrangement and its application to the synthesis of a hexahydropyrrolo[2,3-*b*]indole alkaloid. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9481-9493 (査読有). (DOI: 10.1016/j.tet.2013.08.057)
- Atsuo Nakazaki, Yuki Ishikawa, Yusuke Sawayama, Mari Yotsu-Yamashita, Toshio Nishikawa. Synthesis of crambescic B carboxylic acid, a potent inhibitor of voltage-gated sodium channel. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 53-56 (査読有). (DOI: 10.1039/C3OB42017E)
- Noriyuki Takanashi, Keiji Tamura, Takahiro Suzuki, Atsuo Nakazaki, Susumu Kobayashi. Synthetic study of spiroiridal triterpenoids: construction of functionalized spiro[4.5]decane skeleton using Claisen rearrangement of 2-(alkenyl)dihydropyran.

- Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 327-330 (査読有). (DOI:10.1016/j.tetlet.2014.11.078)
- (6) Kaori Takakusagi, Yoichi Takakusagi, Takahiro Suzuki, Aya Toizaki, Aiko Suzuki, Yaichi Kawakatsu, Madoka Watanabe, Yukihiro Saito, Ryushi Fukuda, Atsuo Nakazaki, Susumu Kobayashi, Kengo Sakaguchi, Fumio Sugawara. Multimodal Biopanning of T7 Phage-displayed Peptide Reveals Angiomotin as a Potential Receptor of an Anti-angiogenic Macrolide Roxithromycin. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *90*, 809-821 (査読有). (DOI:10.1016/j.ejmech.2014.12.015)
- (7) Rino Kimura, Yusuke Sawayama, Atsuo Nakazaki, Kazunori Miyamoto, Masanobu Uchiyama, Toshio Nishikawa. Unexpected Metal-Free Transformation of *gem*-Dibromomethylenes to Ketones under Acetylation Conditions. *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 1035-1041 (査読有). (DOI: 10.1002/asia.201403277.)
- (8) Atsuo Nakazaki, Keitaro Miyagawa, Toshio Nishikawa. Diastereoselective Synthesis of 3,3-Disubstituted Oxindoles from *N*-Aryl-3-Chlorooxindoles bearing C-N Axial Chirality via Nucleophilic Substitution. *Synlett* **2015**, *26*, 1116-1120 (査読有). (DOI: 10.1055/s-0034-1380266)
- (9) Atsuo Nakazaki, Yoshiki Nakane, Yuki Ishikawa, Toshio Nishikawa. Synthesis of 1,5-Dioxaspiro[3.4]octane through Bromocation-induced Cascade Cyclization. *Heterocycles* **2015**, *91*, 1157-1163 (査読有). (DOI: 10.3987/COM-15-13208)
- (10) Atsuo Nakazaki, Keitaro Miyagawa, Noriaki Miyata, Toshio Nishikawa. Synthesis of a C-N Axially Chiral *N*-Aryl Isatin through Asymmetric Intramolecular *N*-Arylation. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4603-4606 (査読有). (DOI: 10.1002/ejoc.201500593)
- [学会発表] (計 36 件)
- (1) Sohei Ueno, Atsuo Nakazaki, Toshio Nishikawa : Synthetic studies toward saxitoxin skeleton by a cascade cyclization reaction. Thieme Chemistry - Nagoya Symposium 2013 (Nagoya) 2013.5.23.
- (2) 石川裕生、澤山裕介、中崎敦夫、西川俊夫 : Crambescin B カルボン酸の合成。第 43 回複素環化学討論会 (岐阜) 2013. 10.17-2013.10.19.
- (3) 宮川敬太郎、西川俊夫、中崎敦夫 : 軸不斉を有する *ortho*-アザキシリレン中間体を利用した 3,3-二置換オキシインドールの立体選択的合成。第 44 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会 (浜松) 2013.11.2-2013.11.3.
- (4) Wen-Yu Huang, Atsuo Nakazaki, Toshio Nishikawa, Synthetic Study on Lycojapodine A. 日本農芸化学会 2014 年度大会 (川崎) 2014.3.28-2014.3.30.
- (5) Atsuo Nakazaki, Yoshiki Nakane, Yuki Ishikawa, Yusuke Sawayama and Toshio Nishikawa: Stereocontrolled asymmetric synthesis of crambescin B carboxylic acid, a potent inhibitor of voltage-gated sodium channels. The 9th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (ICCEOCA-9)/ The 5th New Phase International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (NICCEOCA-5) (Petaling Jaya, Malaysia) 2014.12.1-2014.12.5.
- (6) 宮川敬太郎、西川俊夫、中崎敦夫 : 分子内不斉 N-アリール化を利用した C-N 軸性キラリティを有するオキシインドールの合成。日本農芸化学会 2015 年度大会 (岡山) 2015.3.26-2015.3.29.
- (7) 中根嘉祈、中崎敦夫、石川裕生、澤山裕介、山下まり、西川俊夫: クランベシン B カルボン酸とその誘導体の合成研究。第 57 回天然有機化合物討論会 (横浜) 2015.9.9-2015.9.11.
- (8) 橋本圭古、池田 藍、西川俊夫、中崎敦夫 : Inagami-Tamura EDLF (Endogenous Digitalis-Like Factor) の合成化学的研究。2015 年度日本農芸化学会中部・関西支部合同大会 (富山) 2015.9.19-2015.9.20.
- (9) Yoshiki Nakane, Yuki Ishikawa, Atsuo Nakazaki, Toshio Nishikawa: Asymmetric synthesis of crambescin B carboxylic acid, a potent inhibitor of voltage-gated sodium channels, and its analogues. The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 (Pacifichem 2015) (Honolulu, Hawaii, USA) 2015.12.15-2015.12.20.
- (10) Wen-Yu Huang, Toshio Nishikawa, Atsuo Nakazaki: Synthetic Study on Lycojapodine A. 日本農芸化学会 2016 年度大会 (札幌) 2016.3.27-2016.3.30.
- (11) 橋本圭古、池田 藍、西川俊夫、中崎敦夫 : Inagami-Tamura EDLF の合成化学的研究: 光学活性体の合成ルートの確立。日本農芸化学会 2016 年度大会 (札幌) 2016.3.27-2016.3.30.
- [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  
研究代表者  
中崎 敦夫 (NAKAZAKI, ATSUO)  
名古屋大学・大学院生命農学研究科・准教授  
研究者番号 : 00366428