

平成 21 年 6 月 17 日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19590020
 研究課題名（和文） 効率的2連続第四級不斉炭素構築法の開発と生物活性天然物合成への応用
 研究課題名（英文） The efficient method for construction of adjacent two quaternary carbon centers and its application to synthesis of biologically active natural products
 研究代表者
 川崎 知己（KAWASAKI TOMOMI）
 明治薬科大学・薬学部・教授
 研究者番号：70161304

研究成果の概要：

生物活性天然物および関連化合物を自由自在に造り上げる技術（特に炭素—炭素結合形成の効率的、選択的反応および方法論）の開発は医薬品創製に必須である。このなかでも重要な研究課題の1つである2連続第四級不斉炭素（全て異なった炭素官能基を有する炭素原子）構築に本研究で挑戦し、効率的かつ立体選択的方法を確立し、様々な生物活性天然物の基本骨格と2連続第四級炭素を組み上げるための基盤的技術を開発した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
19年度	2,000,000	600,000	2,600,000
20年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
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：合成化学、クライゼン転位、ピロロインドール、オレフィン化反応、第四級不斉炭素、ジアステレオ選択的反応、スピロオキシインドール

1. 研究開始当初の背景

生物活性天然物の合成において、第四級不斉炭素を構築する炭素—炭素結合形成反応は重要な鍵反応である。なかでも、連続する第四級炭素の立体選択的構築は極めて困難で、魅力的かつ重要な研究課題であった。一方、3,3-ジ置換オキシインドールは

インドールアルカロイドの有用な合成中間体であり、この研究申請当時、本研究代表者は2-アシルオキシ-3-インドリノンの Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) 反応がオレフィン化、異性化に誘起する不斉 Claisen 転位を引き起こし、3位第四級不斉炭素をもつ3,3-ジ置換オキシインドール類の合成法

を開発していた。さらに、これを用い光学活性天然物、スピロオキシインドール構造の coerulescine、ピロロインドール構造の pseudophrynaminol と flustramine 類およびピロロインドールジケトピペラジン構造の fructigenine A などの不斉全合成を展開していた。

2. 研究の目的

本研究代表者は、まず 2-(3',3'-ジ置換アリルオキシ)-3-インドリノンのオレフィン化に誘起するジアステレオ選択的連続反応を用い効率的 2 連続第四級炭素構築法を確立する。次に、このジアステレオ選択的連続反応を鍵工程とし、2 連続第四級炭素をもつ chimonanthine の立体選択的合成を達成する。さらに、すでに本研究代表者が開発している不斉連続反応の手法をこのジアステレオ選択的連続反応に適用し、2 連続第四級炭素の新規不斉構築法を開拓する。これらの手法を用い、天然物 chimonanthine の不斉合成を目標とする。さらに、この合成手法を隣接する不斉第三級-第四級炭素からなる天然物 spirotryprostatin B と urchordamine A の全合成にも応用する。

3. 研究の方法

(1) 2 連続第四級炭素のジアステレオ選択的構築法の確立

2-(3',3'-ジ置換アリルオキシ)-3-インドリノンの (*E*)-および (*Z*)-体それぞれの HWE 反応によるオレフィン化、異性化、Claisen 転位の連続的反応におけるジアステレオ選択性を検討し、2 連続第四級炭素をもつ 3,3-ジ置換オキシインドールの立体選択的合成法を確立する。また、2-(3'-置換アリルオキシ)-3-インドリノンの反応についても検討を加え、(生物活性天然物を合成するための基礎的知見を得る。

(2) 生物活性天然物の全合成研究

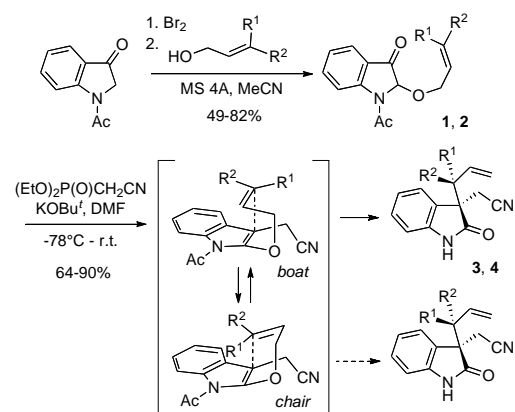
上記ジアステレオ選択的連続反応を適用し、2 連続第四級炭素をもつ天然物 chimonanthine の全合成を行う。また、本連続反応の適用範囲を展開するため、第四級-第三級不斉炭素をもつ spirotryprostatin B および urchordamine A の全合成も検討する。

4. 研究成果

(1) 2 連続第四級炭素のジアステレオ選択的構築法の確立

まず、2-(3',3'-ジ置換アリルオキシ)-3-インドリノンの (*E*)-および (*Z*)-体 **1** を合成し、HWE 反応による連続反応を検討したところ、期待通り高いジアステレオ選択性をもって反応が進行し、2 連続第四級炭素を有する 3,3-ジ置換 オキシインドール **3** を合成することができた (図 1、表 1)。この反応の高い立体選択性の発現は、Claisen 転位において優先的にボート型遷移状態を経由することに起因するものである。

図 1 HWE 反応/異性化/Claisen 転位の連続反応



また、同様の手法で連続第四級-第三級炭素をもつ 3,3-ジ置換 オキシインドール **4** をジアステレオ選択的に合成することができた (表 2)。なお、(*E*)-体 **2** の反応は、Claisen 転位のボート型とイス型遷移状態との安定

性に大きな差が発現しなかったため、(Z)-体での反応に比べやや選択性が低いものとなった。

表 1 2連続第四級炭素を有する 3,3-ジ置換オキシインドール **3** の合成

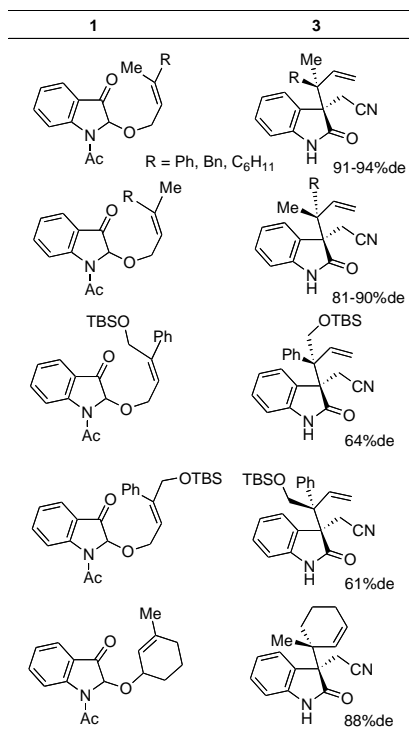
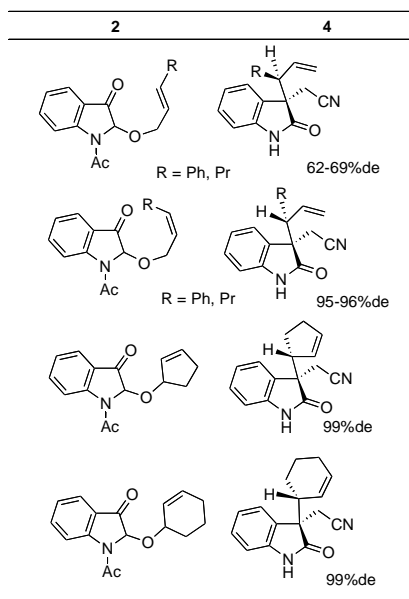


表 2 連続第四級-第三級炭素を有する 3,3-ジ置換オキシインドール **4** の合成

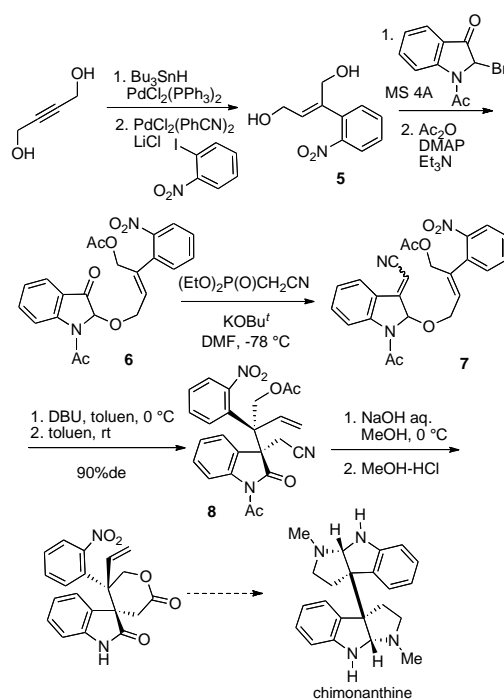


(2) 生物活性天然物の全合成研究

上記ジアステレオ選択的連続反応を適用し、天然物 chimonanthine、urchordamine A および spirotryprostatin B の全合成を検討した。

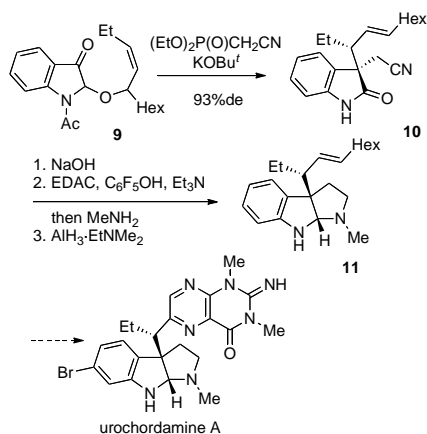
まず、chimonanthine に対応する (Z)-2-アリアルアルコール **5** を合成し、2-ブロモインドリンとの置換反応により対応する 2-アリアルオキシ-3-インドリン **6** に変換した(図2)。**6** の HWE 反応を行ったところ、次の異性化は連続して起こらず、オレフィン **7** が得られた。**7** を塩基で異性化させると、Claisen 転位が同時に進行し目的の 3,3-ジ置換オキシインドール **8** を合成でき、chimonanthine の2連続第四級炭素を構築した。

図 2 Chimonanthine の合成研究



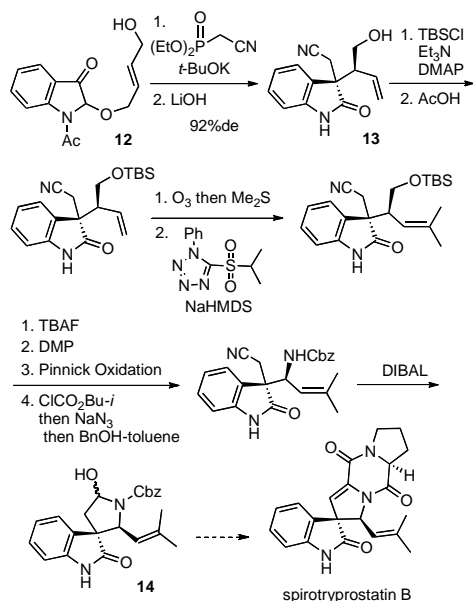
次に、urchordamine A の合成を検討した。対応する 2-アリアルオキシ-3-インドリン **9** の HWE 反応を行ったところ、異性化、Claisen 転位の連続反応が進行し、オキシインドール **10** を得た(図3)。さらに、urchordamine A のピロロインドール骨格 **11** を構築した。

図3 Urchordamine Aの合成研究



スピロ型化合物 spirotryprostatin B の合成も検討した (図4)。対応する **12** の HWE オレフィン化による連続反応は立体選択的に進行し、**13** を与えた。**13** から数工程を経て spirotryprostatin B のスピロ構造 **14** を構築することができた。

図4 Spirotryprostatin Bの合成研究



これら天然物合成における連続する第四級-第四級および第四級-第三級炭素をもつ 3,3-ジ置換 オキシインドールをジアステレオ選択的に合成することができ、それぞれの天然物の全合成にむけ大きく前進することができた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 4 件)

- ① T. Kawasaki, M. Shinada, M. Ohzono, A. Ogawa, R. Terashima, M. Sakamoto, Total Synthesis of (±)-Flustramines A and C, (±)-Flustramide A, and (-)- and (+)-Debromoflustramines A, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 5959–5964. (査読有)
- ② K. Higuchi, K. Masuda, T. Koseki, M. Hatori, M. Sakamoto, T. Kawasaki, Asymmetric Alkylation of 2-Monosubstituted Indolin-3-ones, *Heterocycles*, **2007**, *73*, 641–650. (査読有)
- ③ K. Higuchi, T. Kawasaki, Simple indole alkaloids and those with a nonrearranged monoterpenoid unit, *Nat. Prod. Rep.*, **2007**, *24*, 843–868. (査読有)
- ④ K. Higuchi, R. Takei, T. Kouko, T. Kawasaki, Total Synthesis of Marine Bisindole Alkaloid, (+)-*cis*-Dihydrohamacanthin B, *Synthesis*, **2007**, 669–674. (査読有)

[学会発表] (計 15 件)

- ① 小島 滋、佐藤幸洋、樋口和宏、川崎知己、Isatisine A の全合成研究、第 56 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2008/11/29–30、新潟
- ② 熊倉祐介、倉嶋佐知子、小針孝之、川崎知己、Chimonanthine の 2 連続第四級炭素の立体選択的構築法の開発、第 56 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2008/11/29–30、新潟
- ③ 湊信康、浅見春佳、佐藤伸一、柴田陽奈、小柴隆宏、田湯正法、山口裕人、樋口和宏、川崎知己、Pummerer 反応を利用した Strychnine の合成研究、第 38 回複素環化学討論会、2008/11/21–23、福山
- ④ 浅田聡子、中澤李香、佐分志保実、川崎知己、スピロトリプロスタチン B の合成研

- 究、第 38 回複素環化学討論会、
2008/11/21-23、福山
- ⑤ 佐藤幸洋、羽鳥雅俊、杉浦健太、土持芽衣、樋口和宏、川崎知己、(±)-**Hinckdentine A** の全合成、第 34 回反応と合成の進歩シンポジウム、2008/11/4-5、京都
- ⑥ 佐藤幸洋、土持芽衣、小島滋、羽鳥雅俊、杉浦健太、樋口和宏、川崎知己、マンニッヒ型反応を利用した 2、2-ジ置換インドリノンの合成、第 52 回日本薬学会 関東支部大会、2008/10/4、野田(東京理大)
- ⑦ 佐藤幸洋、土持芽衣、杉浦健太、羽鳥雅俊、樋口和宏、川崎知己、マンニッヒ型反応を利用したHinckdentine Aの合成研究、第 128 薬学会年会、2008/3/26-28、横浜
- ⑧ 小針孝之、松田祐未子、倉嶋佐知子、竹内久征、川崎知己、Chimonanthineの合成研究、第 128 薬学会年会、2008/3/26-28、横浜
- ⑨ 浅田聡子、中澤李香、川崎知己、Spirotryprostatin Bの合成研究、第 128 薬学会年会、2008/3/26-28、横浜
- ⑩ 佐藤幸洋、羽鳥雅俊、杉浦健太、樋口和宏、川崎知己、Hinckdentine Aの合成研究、第 54 回有合化協関東支部(新潟)シンポジウム、2007/12/1-2、新潟
- ⑪ 樋口和宏、疋田英樹、小島滋、油利大地、小早川奈津、川崎知己、血小板凝集阻害剤を指向した非ペプチド性RGDミメティクスの合成、第 26 回メディシナルケミストリーシンポジウム、2007/11/28-30、相模原
- ⑫ 竹井亮輔、熊倉祐介、樋口和宏、川崎知己、海洋天然物 Dragmacidin D の合成研究、第 33 回反応と合成の進歩シンポジウム、2007/11/5-6、長崎
- ⑬ 飯塚俊方、滝口智司、川崎知己、Ugi反応-環化反応を活用したピロロ[2,3-b]イン

- ドール-ジケトピペラジンアルカロイド類の合成研究、第 37 回複素環化学討論会、2007/11/17-19、長野
- ⑭ 浅田聡子、中澤李香、川崎知己、Spirotryprostatin Bの合成研究、第 51 回日本薬学会 関東支部大会、2007/10/6、東京(星薬大)
- ⑮ T. Kawasaki, W. Takamiya, N. Okamoto, M. Nagaoka, T. Hirayama, Total Synthesis of 3a-Hydroxypyrrrolo[2,3-b]indoline Alkaloid, Alline, 21th ICHC, 2007/7/17-21, Sydney, Australia
- ⑯ 樋口和宏、浅見春佳、佐藤伸一、柴田陽奈、小柴隆宏、川崎知己、Pummerer反応を利用したStrychnineの合成研究、第 127 薬学会年会、2007/3/28-30、富山

[図書] (計 2 件)

- ① 川崎知己、廣川書店、CBT対策と演習 有機化学、薬学教育研究会編、2008、pp. 1-47
- ② 川崎知己、東京化学同人、スタンダード薬学シリーズ 3 化学系薬学 IV. 演習編、日本薬学会編、2007、pp. 90-99、pp. 179-190

[その他]

- ① T. Kawasaki, Diethyl Cyanomethylphosphonate. *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, (2008), No pp. given, John Wiley & Sons, <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/104554785/HOME>.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

川崎 知己 (KAWASAKI TOMOMI)
明治薬科大学、薬学部、教授
研究者番号：70161304