

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 6 日現在

機関番号：30110

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010 ～ 2012

課題番号：22590010

研究課題名（和文） 新規合成手段の開発と天然物合成への展開

研究課題名（英文） Development of novel synthetic method and its use for synthesis of natural products

研究代表者

石倉 稔（ISHIKURA MINORU）

北海道医療大学・薬学部・教授

研究者番号：10146011

研究成果の概要（和文）：有用な機能性合成中間体であるインドリルボレートを用いるタンデム型クロスカップリング反応を鍵反応とした抗腫瘍性アルカロイド calothrixin の短工程合成法を開発した。本合成において開発された銅錯体を触媒とする  $6\pi$ -電子環状反応は、抗腫瘍性アルカロイド ellipticine の改良合成に応用できた。さらにビスクロラクタム ABH への触媒的置換基導入法を開発し、得られた N-置換 ABH を用いた環化反応によりインドール誘導体の新規合成法に応用できた。

研究成果の概要（英文）：Cross-coupling reaction of indolylborate was used for concise total synthesis of calothrixins A and B. Unprecedented use of CuOTf for  $6\pi$ -electrocyclization was also found, which was successfully applied for the improved synthesis of ellipticine. Introduction of aryl substituents to bicyclic lactam ABH was performed by metal-catalyzed coupling process.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2011 年度	700,000	210,000	910,000
2012 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

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：インドールアルカロイド、有機金属試薬、クロスカップリング、インドリルボレート、ホウ素、抗腫瘍活性

## 1. 研究開始当初の背景

(1) ホウ素化学に関してはこれまでに多くの優れた研究成果が報告されている。しかし、ホウ素化学と複素環化学領域との接点にはほとんど関心が向けられていなかった。我々は、これまでほとんど関心を集めていなかったホウ素置換複素環化合物の反応性と合成化学的応用性にいち早く着目し、ピリジルボランなどの新規化合物の合成と反応性につ

いて新しい知見を明らかとしてきた。この過程でインドリルボレートの持つ高い反応性に着目し、その合成中間体としての有用性についてこれまで数多くの知見を報告している。最近、ケイ素、スズ、亜鉛、ホウ酸などを置換基とするインドール化合物の利用について報告されているが応用性には限られたものがある。インドリルボレートはクロスカップリング反応、分子内アルキル転位、トラン

スメタル化反応などの多様な反応性を有することから、潜在する合成化学的応用性には高いものがある。

(2) ABH は、ノルボルネンと共通のビスクロ骨格を有するビスクロラクタムであり、環構造に由来する歪み、アミド結合および二重結合に基づく化学反応性には大きな期待を持てる。しかし、ABH は、炭素環ヌクレオシドの工業的原料として用いられる例が大部分であり、その応用性に関する報告は極めて限られている。

## 2. 研究の目的

(1) 本研究では、インドリルボレートおよびセロトニンの合成素子としての活用についてさらなる展開を検討する。医薬品開発におけるインドール化合物の重要性はよく知られており、本研究における研究成果は、インドール誘導体の合成研究およびホウ素化学の進歩に貢献できる。

(2) 本研究では、ABH におけるアミド基と二重結合に基づくと思われる渡環相互作用について詳細を明らかとし、ABH 環への触媒的置換基導入法の開発を検討する。

## 3. 研究の方法

(1) インドリルボレートを用いるクロスカップリング反応を鍵反応とするカロトリキシンおよびピリドカルバゾールの合成をすすめる。

(2) セロトニンにおける新規環形成反応を基盤とするセロトニン誘導体およびアルカロイドの簡易合成法の開発を行う。

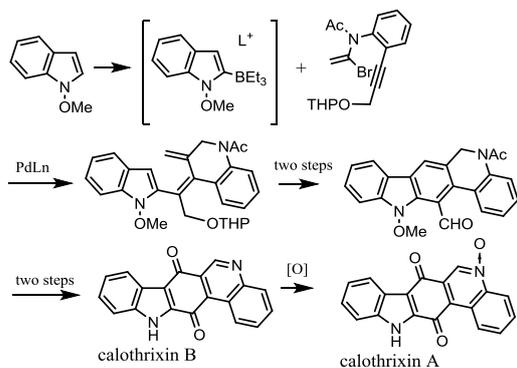
(3) ビスクロラクタム(ABH)の二重結合部の反応性について明らかとし、メタセシス反応における位置選択性と窒素置換基との関連および金属触媒を用いる付加反応を検討する。

## 4. 研究成果

本研究では、インドール化合物の新規合成法の開発を検討し、以下の研究成果を得た。

### (1) インドール誘導体の合成

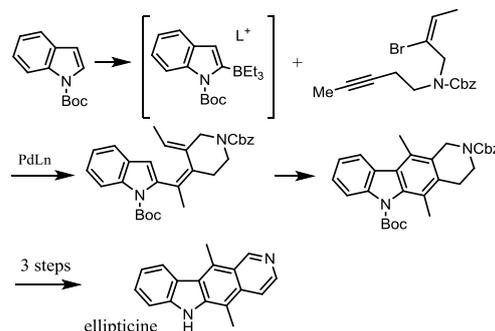
#### ① インドリルボレートを用いるインドールアルカロイドの合成



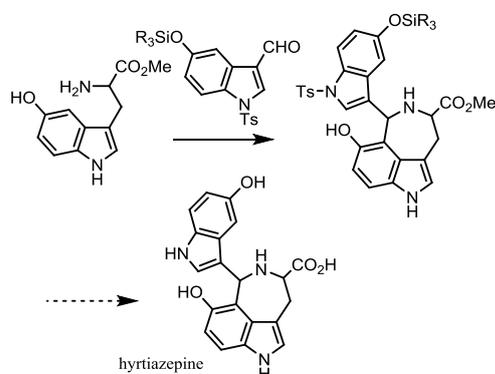
Calothrixin 類はシアノバクテリアから単離された化合物であり、強い抗腫瘍性および抗マラリア活性を有することが報告されている。我々は、インドリルボレートを用いるクロスカップリング反応を鍵段階として、インドールから 5~6 工程にて **Clothrixin A** および **B** の新規全合成の開発に成功した。これまでの合成法に比較して工程数が少なく、数百 mg のオーダーで化合物を容易に入手可能となった。この化合物の薬理活性に関する報告は数例あるが、誘導体合成が難しいこと、量的供給が困難であることなどから、活性試験が進んでいない。

今後、本合成法を用いて合成が困難であった誘導体の合成を行い、構造と活性との相関について解析を進める。

この研究過程において、触媒量の CuOTf を用いることで 6π-電子環状反応が促進されることを見いだすことができた。先にインドリルボレートを用いた抗腫瘍性アルカロイド ellipticine の短工程合成法を開発しているが 6π-電子環状反応によるピリドカルバゾール骨格の構築に低収率などの問題をのこしていた。今回、Cu 触媒を用いる環化反応を用いることで、ellipticine の改良合成法を開発できた。

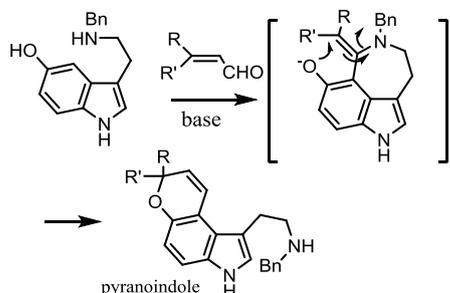


#### ② セロトニンを用いるアルカロイド合成

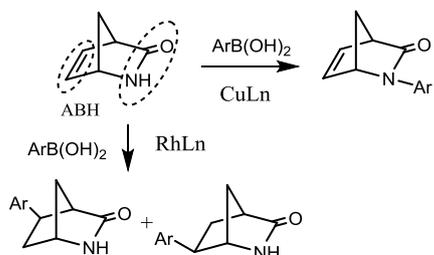


塩基性条件下、セロトニンとアルデヒドとの Pictet-Spengler によりアゼピノインドールが得られる。本反応を用いて海洋性アルカロイド hyrtiazepine の合成を検討した。

また、不飽和アルデヒドを用いる反応では、ピラノインドールが one-step で生成することを見いだした。ピラノインドールはセロトニン受容体に対して高い選択性を示すことから、最近、多くの関心を集めている。誘導体の効率的合成と薬理活性について検討を進める。

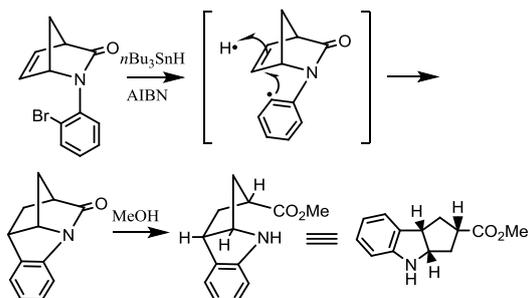


## (2) ABH の反応性の解析



ABH の化学構造上の特徴として、アミド結合、二重結合は高い歪みをもつビシクロ構造に含まれることから特異な反応性を示す。本研究では、金属触媒を用いる ABH への触媒的官能基の導入について検討を行った。Cu を触媒とするホウ酸誘導体との反応では、アミド結合の N 上への置換基導入法を開発した。また、Rh を触媒とすることで二重結合への置換基導入を行うことができた。

さらに、N-置換 ABH を用いた環化反応を検討したところ、三環系インドール誘導体の合成に利用できた。今後、ABH を用いるインドール誘導体の新規合成法の開発へと研究を進める。



## 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 14 件)

- ① S. Tagawa, T. Choshi, A. Okamoto, T. Nishiyama, S. Watanabe, N. Hatae, M. Ishikura, S. Hibino, Enantioselective total synthesis of 1,3-disubstituted  $\beta$ -carboline alkaloids, (-)-dichotomine A and (+)-dichotomide II, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 1805-1810. 査読有り  
DOI: 10.1002/ejoc.201201652
- ② M. Ishikura, T. Abe, T. Choshi, S. Hibino, Simple indole alkaloids and those with a non-rearranged monoterpenoid unit, *Nat. Prod. Res.*, **2013**, 30, 694-752. 査読有り  
DOI: 10.1039/c3np20118
- ③ T. Abe, T. Ikeda, T. Choshi, S. Hibino, N. Hatae, E. Toyota, R. Yanada, M. Ishikura, Total synthesis of calothrixins A and B by palladium-catalyzed tandem cyclization/cross-coupling reaction of indolylborate, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 5018-5027. 査読有り  
DOI: 10.1002/ejoc.201200657
- ④ K. Matsumoto, T. Choshi, M. Horai, Y. Zamami, K. Sasaki, T. Abe, M. Ishikura, N. Hatae, T. Iwamura, S. Tohyama, J. Nobuhiro, S. Hibino, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, 22, 4762. 査読有り  
DOI: 10.1016/j.bmcl.2012.05.064
- ⑤ K. Hayashi, K. Chikaraishi, A. Oda, R. Yoshinaga, N. Hatae, M. Ishikura, S. Hibino, A novel total synthesis of isocryptolepine based on a microwave-assisted tandem Curtius rearrangement and aza-electrocyclic reaction, *Tetrahedron*, **2012**, 68, 4274-4279. 査読有り  
DOI: 10.1016/j.tet.2012.03.055
- ⑥ T. Abe, H. Komatsu, T. Ikeda, N. Hatae, E. Toyota, M. Ishikura, Short approach to bisindole alkaloid, yuehchukene, using 2-indolylcyanocuprate, *Heterocycles*, **2012**, 86, 505-513. 査読有り  
DOI: 10.3987/COM-12-S(N)49.
- ⑦ N. Okamoto, K. Takeda, M. Ishikura, R. Yanada, One-pot approach to 2,3-disubstituted-2,3-dihydro-4-quinolones from 2-alkynylbenzamides, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 9139-9143. 査読有り
- ⑧ K. Yamada, S. Teranishi, A. Miyashita, M. Ishikura, M. Somei, A novel synthesis of 3,4,5,6-tetrahydro-7-hydroxy-1H-azepino[5,4,3-cd]indole derivatives from serotonin, *Heterocycles*, **2011**, 83, 2547-2562. 査読有り  
DOI: 10.3987/COM-11-12345
- ⑨ T. Abe, T. Ikeda, R. Yanada, M. Ishikura, Concise total synthesis of calothrixins A and

B, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 3356-3359. 査読有り DOI: 10.021/ol201107a

- ⑩ K. Yamada, S. Yamaguchi, N. Hatae, T. Abe, T. Iwamura, M. Ishikura, Facile synthesis of pyrano[3,2-*e*]indoles via the base-promoted Pictet-Spengler reaction of *N*-benzylserotonin, *Heterocycles*, **2011**, 83, 815-826. 査読有り DOI: 10.3987/COM-11-12144.
- ⑪ M. Ishikura, Development of trialkyl(2-indolyl)borates as potential synthetic intermediates, *Heterocycles*, **2011**, 83, 247-273. 査読有り DOI: 10.3987/REV-10-681.
- ⑫ T. Abe, H. Takeda, Y. Miwa, K. Yamada, R. Yanada, M. Ishikura, Copper-catalyzed Ritter-type reaction of unactivated alkenes with dichloramine-T, *Helv. Chim. Acta*, **2010**, 93, 233-241. 査読有り DOI: 10.1002/hlca.200900214
- ⑬ T. Abe, H. Takeda, Y. Takahashi, Y. Miwa, K. Yamada, M. Ishikura, Metal-catalyzed reactions between 2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ones and arylboronic acids, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 3281-3294. 査読有り DOI: 10.1002/ejoc.201000135
- ⑭ M. Ishikura, K. Yamada, T. Abe, Simple indole alkaloids and those with a non-rearranged monoterpenoid unit, *Nat. Prod. Rep.*, **2010**, 27, 1630-1680. 査読有り DOI: 10.1039/c005345g

[学会発表] (計 31 件)

- ① 石倉 稔, 石部祥果, 上田香織, 仲村修平, 阿部 匠: ビスエリプチシナルカロイド strellidimine の合成研究: 日本薬学会第 133 年会 (パシフィコ横浜, 横浜), 2013 年 3 月 30 日
- ② 阿部 匠, 桜田尚季, 村永 諒, 柳谷 東, 石倉 稔: 2, 2'-ビインドールの触媒的合成法の開発: 日本薬学会第 133 年会 (パシフィコ横浜, 横浜), 2013 年 3 月 30 日
- ③ 阿部 匠, 桜田尚季, 村永 諒, 柳谷 東, 石倉 稔: 触媒的二重 C-H 結合活性化反応を用いる二量体ビインドールの合成, 日本薬学会北海道支部第 139 回例会 (北海道大学学術交流会館, 札幌), 2012 年 12 月 8 日
- ④ 阿部 匠, 桜田尚季, 村永 諒, 柳谷 東, 石倉 稔: 分子内 C-H アリール反応を用いる 2, 2'-ビインドールの触媒的合成: 第 38 回反応と合成の進歩シンポジウム (タワーホール船橋, 東京), 2012 年 11 月 5 日
- ⑤ 山田康司, 石倉 稔: 3-アミノインドール誘導体の合成法の開発: 第 42 回複素環化学討論会 (京都テルサ, 京都), 2012 年 10 月 12 日
- ⑥ 阿部 匠, 池田 敏明, 石倉 稔: ヘキサ

トリエンのワンポット構築法を利用した calothrixin 類の簡便合成: 第 42 回複素環化学討論会 (京都テルサ, 京都), 2012 年 10 月 12 日

- ⑦ N. Hatae, K. Yano, H. Esaki, E. Kujime, M. Ishikura, T. Choshi, S. Hibino, T. Iwamura: Synthesis and antitumor activities of the (*o*-phenylalkyl)-4-arylpiperidin-4-ol derivative: 19th International Conference on Organic Synthesis (Melbourne Convention & Exhibition Centre, Melbourne, Australia), 2012 年 7 月 3 日
- ⑧ T. Abe, T. Ikeda, N. Hatae, S. Hibino, M. Ishikura: Concise total synthesis of calothrixins A and B using indolylborate: 19th International Conference on Organic Synthesis (Melbourne Convention & Exhibition Centre, Melbourne, Australia), 2012 年 7 月 3 日
- ⑨ 山田 葵, 安田美咲, 阿部 匠, 石倉 稔: 芳香環 C-H 酸化反応を用いるムラヤキノン A の全合成: 日本薬学会北海道支部第 138 回例会 (札幌コンベンションセンター, 札幌), 2012 年 6 月 17 日
- ⑩ 西倉はるか, 小西あや, 阿部 匠, 石倉 稔: 銅触媒環化反応を利用した抗悪性腫瘍剤エリプチシンの全合成: 日本薬学会北海道支部第 138 回例会 (札幌コンベンションセンター, 札幌), 2012 年 6 月 17 日
- ⑪ 川崎孝明, 安田早織, 山田康司, 石倉 稔: 3-アルコキシインドールの簡便合成法の開発: 日本薬学会北海道支部第 138 回例会 (札幌コンベンションセンター, 札幌), 2012 年 6 月 17 日
- ⑫ 大畑勇貴, 三上知子, 山田康司, 石倉 稔: 求核試薬を用いる新規 3 位置換インドール合成法の開発: 日本薬学会北海道支部第 138 回例会 (札幌コンベンションセンター, 札幌), 2012 年 6 月 17 日
- ⑬ 山田康司, 石倉 稔: 位置選択的なアルコキシド導入反応を用いた 3-アルコキシインドールの合成: 日本薬学会第 132 回年会 (北海道大学, 札幌), 2012 年 3 月 29 日
- ⑭ 石倉 稔, 阿部 匠: ビスインドールアルカロイド yuehchukene の短工程全合成: 日本薬学会第 132 回年会 (北海道大学, 札幌), 2012 年 3 月 29 日
- ⑮ 池田敏明, 阿部 匠, 石倉 稔: インドリルボレートを用いる抗腫瘍性抗生物質カロトリキシン A と B の全合成: 日本薬学会第 132 回年会 (北海道大学, 札幌), 2012 年 3 月 29 日
- ⑯ 阿部 匠, 池田敏明, 石倉 稔: 触媒的 1, 6-電子環状反応を利用したピリドカルバゾールの合成: 日本薬学会第 132 回

- 年会 (北海道大学, 札幌), 2012 年 3 月 29 日
- ①⑦ 阿部 匠, 池田敏明, 石倉 稔: 銅錯体を用いる 1,3,5-ヘキサトリエンの 1,6-電子環状反応の開発: 日本薬学会北海道支部第 137 回例会 (北海道大学学術交流会館, 札幌), 2011 年 12 月 3 日
- ①⑧ 阿部 匠, 池田敏明, 石倉 稔: Calothrixins A と B の全合成: 第 37 回反応と合成の進歩シンポジウム (あわぎんホール, 徳島), 2011 年 11 月 7 日
- ①⑨ 石倉 稔: インドール誘導体の合成研究: 第 50 回記念日本薬学会東北支部大会 特別講演 (東北薬科大学, 仙台), 2011 年 10 月 30 日
- ②⑩ 森田 剛, 吉田憲史, 阿部 匠, 山田康司, 石倉 稔: ABH を用いるシクロペンタ [b] インドール誘導体の新規合成法の開発: 日本薬学会北海道支部第 136 回例会 (札幌コンベンションセンター, 札幌), 2011 年 5 月 22 日
- ②⑪ 合田 愛, 法島佑樹, 阿部 匠, 山田康司, 石倉 稔: Indolylcyanocuprate を用いる Yuehchukene の全合成: 日本薬学会北海道支部第 136 回例会 (札幌コンベンションセンター, 札幌), 2011 年 5 月 22 日
- ②⑫ 池田敏明, 阿部 匠, 山田康司, 石倉 稔: インドリルボレートを用いる Calothrixin B の合成研究: 日本薬学会北海道支部第 136 回例会 (札幌コンベンションセンター, 札幌), 2011 年 5 月 21 日
- ②⑬ 山口紗靖佳, 山田康司, 阿部 匠, 石倉 稔: アゼピノインドールを経由したセロトニン関連化合物の簡便合成法の開発: 日本薬学会第 131 年会 (ツインメッセ静岡, 静岡), 2011 年 3 月 28-31 日
- ②⑭ 山田康司, 晴山知拓, 阿部 匠, 石倉 稔: 簡便なアゼピノインドール環形成反応を用いた Hyrtiazepine の合成研究: 日本薬学会第 131 年会 (ツインメッセ静岡, 静岡), 2011 年 3 月 28-31 日
- ②⑮ 池田敏明, 阿部 匠, 山田康司, 石倉 稔: タンデム型クロスカップリング反応を用いる Calothrixin B の合成研究: 日本薬学会第 131 年会 (ツインメッセ静岡, 静岡), 2011 年 3 月 28-31 日
- ②⑯ 阿部 匠, 池田敏明, 山田康司, 石倉 稔: Indolylcyanocuprate を利用した Rhazinilam の合成研究: 日本薬学会第 131 年会 (ツインメッセ静岡, 静岡), 2011 年 3 月 28-31 日
- ②⑰ 阿部 匠, 武田浩幸, 山田康司, 石倉 稔: 組み合わせ金属触媒を用いる二環性ラクタムのタンデムヒドロアリアル化/Chan-Evans-Lam カップリング反応の開発: 第 36 回反応と合成の進歩シンポ

- ジウム (ウインクあいち, 名古屋), 2010 年 11 月 1 日
- ②⑱ 山口紗靖佳, 山田康司, 阿部 匠, 石倉 稔: アゼピノインドールを経由したセロトニン関連化合物の簡便合成法: 第 40 回複素環化学討論会 (仙台市民会館, 仙台), 2010 年 10 月 15 日
- ②⑲ T. Oikawa, K. Kunomasa, M. Ikeda, S. Kuranuki, N. Matsuura, M. Ishikura and S. Hibino: Nobiletin, a polymethoxyflavonoid, enhances secretion of adiponectin: XXIVth European Colloquium on Heterocyclic Chemistry (Vienna University of Technology, Austria), 2010 年 8 月 23-27 日
- ③① T. Abe, H. Takeda, K. Yamada, M. Ishikura: Metal-catalyzed arylation of ABH: XXIVth European Colloquium on Heterocyclic Chemistry (Vienna University of Technology, Vienna, Austria), 2010 年 8 月 23-27 日
- ③② S. Yamaguchi, K. Yamada, Y. Namerikawa, T. Haruyama, T. Abe, M. Ishikura: Synthesis of azepinoindole alkaloids through a base-promoted Pictet-Spengler reaction: XXIVth European Colloquium on Heterocyclic Chemistry (Vienna University of Technology, Vienna, Austria), 2010 年 8 月 23-27 日
- ③③ 山口紗靖佳, 山田康司, 阿部 匠, 石倉 稔: アゼピノインドールを経由するピラノインドールと 4-置換トリプタミンの合成研究: 日本薬学会北海道支部第 134 回例会 (札幌コンベンションセンター, 札幌), 2010 年 5 月 8 日

[その他]  
ホームページ等  
<http://www.hoku-iryo-u.ac.jp/~iyaku/index.htm>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

石倉 稔 (ISHIKURA MINORU)  
北海道医療大学・薬学部・教授  
研究者番号: 10146011

### (2) 研究分担者

山田 康司 (YAMADA KOJI)  
北海道医療大学・薬学部・講師  
研究者番号: 80453273

阿部 匠 (ABE TAKUMI)  
北海道医療大学・薬学部・助教  
研究者番号: 80272962

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：