

平成 21 年 3 月 6 日現在

研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19790026  
 研究課題名（和文） 高立体選択的なワンポット分子変換法の開発と多環式含窒素天然物の不斉合成への展開  
 研究課題名（英文） Development of the Highly Stereoselective One-pot Transformation and its Application to the Asymmetric Synthesis of Natural Products  
 研究代表者  
 中崎 敦夫 (NAKAZAKI ATSUO)  
 東京理科大学・薬学部・助教  
 研究者番号：00366428

研究成果の概要：本研究では、Ullmann カップリング (C-O 結合形成反応) と Claisen 転位 (C-C 結合形成反応) を組み合わせたワンポット反応を検討し、他法では得難いスピロオキシインドール骨格を簡便かつ立体選択的に合成できる新手法を開発した。また、この方法を用いて、医薬品の候補物質として注目されているピロリジノインドリンアルカロイドの一種である Flustramine 類の効率的な合成手法を確立した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,100,000	0	2,100,000
2008年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	360,000	3,660,000

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：不斉合成、ワンポット分子変換法、含窒素天然物、生物活性物質、  
高立体選択的反応

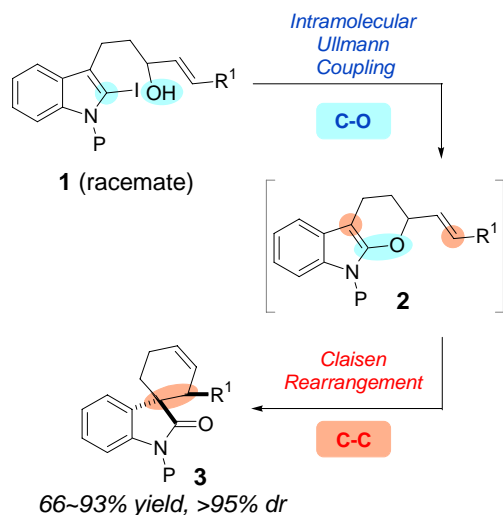
## 1. 研究開始当初の背景

オキシインドール骨格は天然有機化合物に広く見受けられる基本骨格の一つであり、中でも 3 位に不斉四級炭素を持つ化合物群は顕著な生物活性を示すことが報告されている。また、Chimonanthine 等のピロリジノインドリンアルカロイドはオキシインドールを中間体として合成できることがこれまでに知られている。このように、3 位に不斉四級炭素を持つオキシインドール骨格は、生体機能分子に含まれているばかりでなく、全合成の重要中間体であることから、その立

体選択的な合成法はこれまでに数多く報告されている。しかしながら従来法は、不斉四級炭素の構築に多段階を要するなど効率的でないものが多い。

このような現状に対して我々は、Ullmann カップリングと Claisen 転位に着目し、これらを連続的にワンポットで行うと、3 位に不斉四級炭素を持つスピロオキシインドールが簡便かつ効率的に合成できることを既に見出している (スキーム 1)。この反応は、ラセミ体のアリルアルコールを持つ 2-ヨロドインドール **1** に塩基性条件下、Cu(I)/アミ

ン触媒を作用させると、分子内 Ullmann カップリングが進行してピラノインドール **2** が得られ、引き続き **2** を基質とする Claisen 転位が進行し、スピロオキシインドール **3** が高収率かつ高立体選択的に得られるというものである。この反応の特徴は、調製容易な基質から高度に官能基化されたスピロオキシインドールが一挙に得られるという点と、これらスピロオキシインドールが新規なキラルシントンであるという点である。



## 2. 研究の目的

本研究では、スキーム1のワンポット手法を更に汎用性のある反応へ拡張するために、(1) 不斉転写を利用した光学活性スピロオキシインドールの合成、(2) *N*-アリールインドールのアトロプ異性を利用したジアステレオ選択的 Claisen 転位手法の開発、及び、(3) これら手法を活用した多環式含窒素天然物の不斉合成への応用、という三点について系統的に検討する計画である。

## 3. 研究の方法

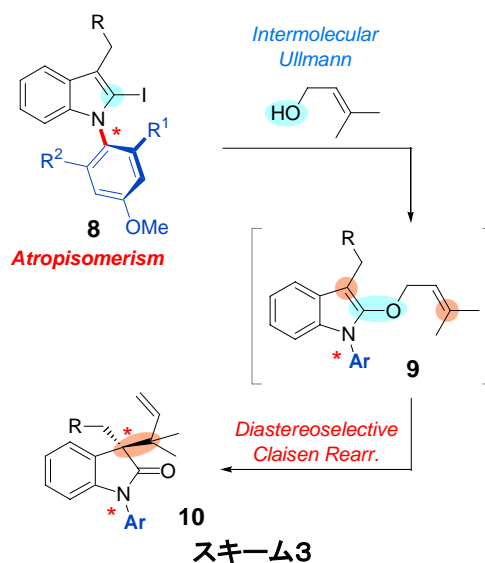
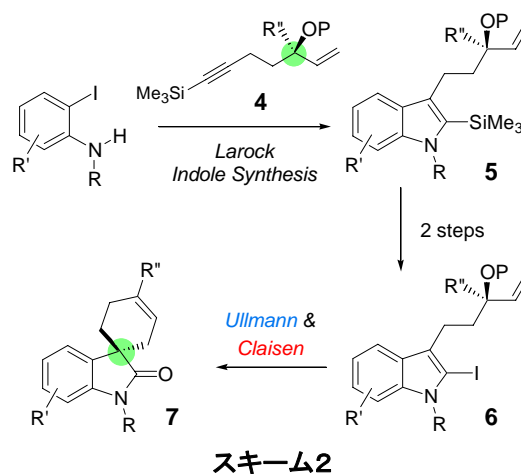
### (1) 不斉転写を利用した光学活性スピロオキシインドールの合成

前述のワンポット反応を光学活性体で検討し、その不斉転写率を確認する。環化前駆体 **6** は、光学活性アリルアルコール誘導体 **4** とヨードアニリンから **5** を経由して合成する (スキーム2)。

### (2) *N*-アリールインドールのアトロプ異性を利用したジアステレオ選択的 Claisen 転位手法の開発

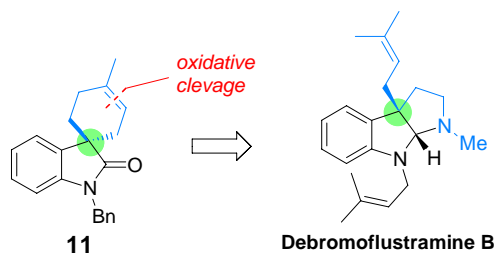
本手法を更に多様性のある合成法に拡張する目的で、分子間 Ullmann カップリングによる転位基質の調製と Claisen 転位を検討する。このとき不斉四級炭素の立体化学を制御するためには転位基質に予め不斉場を導入する必要があるが、この不斉場として *N*-

アリールインドールのアトロプ異性に着目した (スキーム3)。すなわち、不斉非対称化で調製可能な *N*-アリールインドール **8** について、分子間 Ullmann カップリングとそれに続くジアステレオ選択的 Claisen 転位を行うと、軸不斉に伴う不斉環境により **10** の立体化学が制御されると期待した。本研究課題では、①アリールインドール **8** のアトロプ異性の有無の確認、および②分子間 Ullmann カップリングの検討を行う。



### (3) 生物活性を有する多環式含窒素天然物の不斉合成への応用

上述の手法で合成可能な、立体化学の整った不斉四級炭素を持つオキシインドール類から生物活性アルカロイドの実践的な合成ルートの開拓を行う (スキーム4)。例えばスピロオキシインドール **11** の場合には、そのアルケン部分を酸化的に切断することで、カリウムチャンネルのブロック作用や抗菌活性を有する Flustramine 類の不斉全合成を行う。

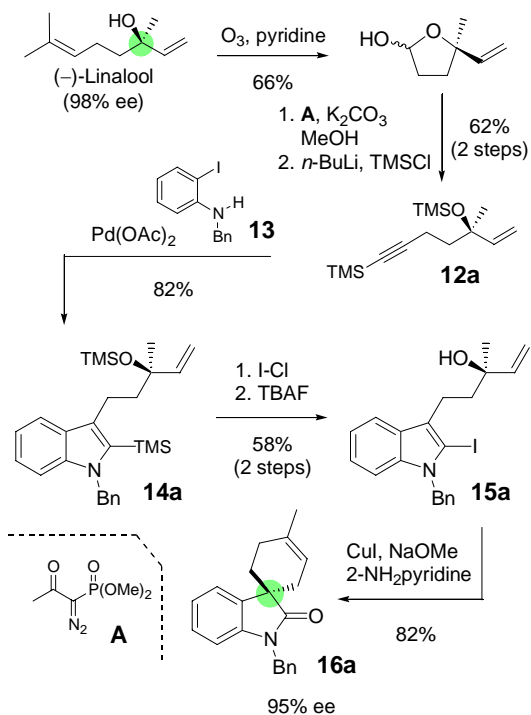


スキーム4

#### 4. 研究成果

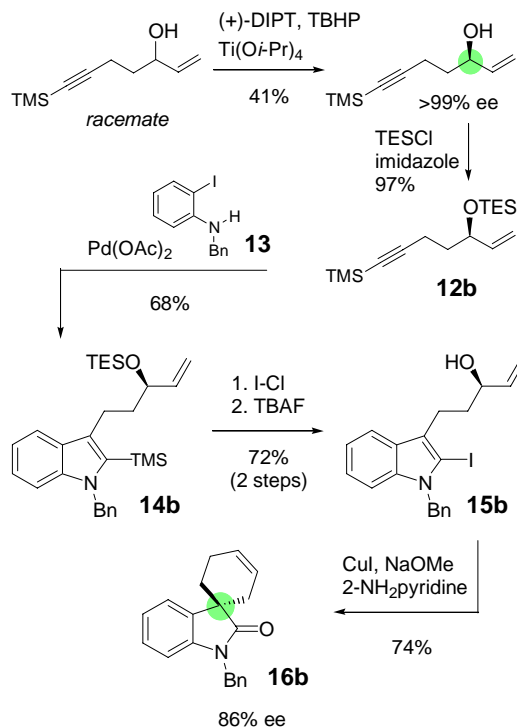
##### (1) 不斉転写を利用した光学活性スピロオキシインドールの合成

光学活性なシリルアセチレン誘導体 **12** は、3級アルコールの場合には入手容易な (-)-Linalool から合成し、2級アルコールの場合には対応するラセミ体のアリルアルコールの光学分割で簡便に調製した (スキーム5、6)。ここで得たシリルアセチレン **12** とヨードアニリン誘導体 **13** との Larock インドール合成は予想通り位置選択的に進行し、対応する 2-シリルインドール **14** を概ね高い収率で合成することができた。シリルインドール2位のケイ素をヨウ素へと変換後、ワンポット反応の前駆体である 2-ヨードインドール **15** を単行程にて合成した。それらのワンポット反応は期待どおりスピロオキシインドール **16** を与えた。3級アルコール系の反応では、基質の光学純度を損なわず分子内 Ullmann カップリングと Claisen 転位が進行することを明らかにし、当初の計画を達成した。



スキーム5. 3級アルコール系の検討結果

しかしながら予想に反して、2級アルコール系では、得られるスピロオキシインドール **16b** の光学純度が若干低下することを見出した。現在、この光学純度の低下を精査しているが、ワンポット反応うちの分子内 Ullmann カップリングの段階で一部ラセミ化していることを突き止めている。今後は銅触媒や配位剤を適宜選択することで、ラセミ化を抑制する計画である。



スキーム6. 2級アルコール系の検討結果

##### (2) *N*-アリールインドールのアトロプ異性を利用したジアステレオ選択的Claisen転位手法の開発

###### ① アリールインドールのアトロプ異性の有無の確認

いくつかの *N*-アリールインドールを合成し、それらのアトロプ異性の存在を確認した (図1)。すなわち、アリールインドール **17** では、室温下、数日後にはラセミ化するのに対して、オルト位の置換基を嵩高とした化合物 **18** では、1週間程度経過しても全くラセミ化しないことが明らかとなった。これにより、*N*-アリールインドールを用いた不斉合成に展開できることを確認した。

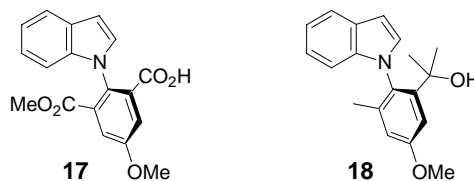
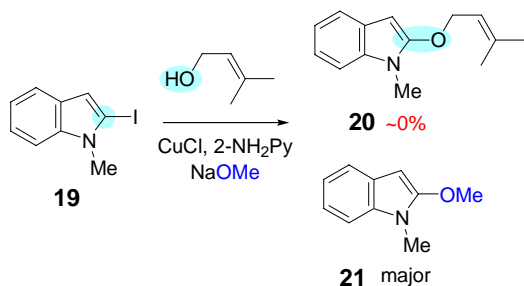


図1

②分子間 Ullmann カップリングを経るワンポット反応の開発

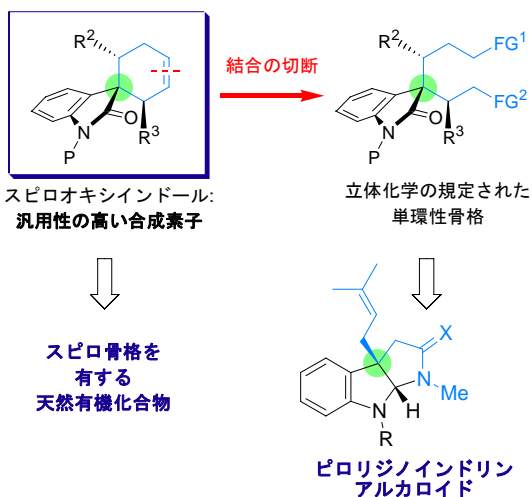
インドール窒素上に芳香環を持たない単純な 2-ヨードインドール **19** を用いて、分子間 Ullmann カップリングを経るワンポット反応を検討した (スキーム 7)。残念ながら、塩基として使用している NaOMe が付加した化合物 **21** が主として得られるのみで、現在までのところ、目的物 **20** を得ることが出来ていない。今後は Ullmann カップリングの触媒系を精査して目的を完遂する計画である。



スキーム 7

(3) 生物活性を有する多環式含窒素天然物の不斉合成への応用

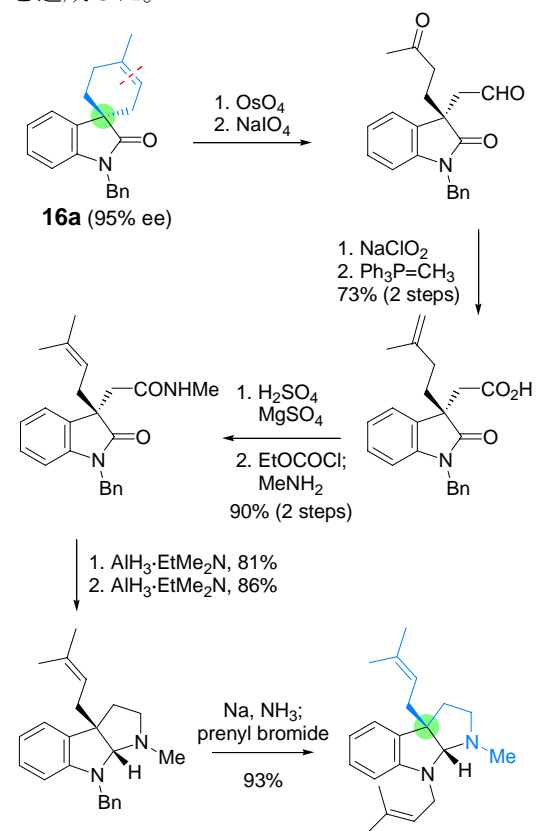
(1) の方法で得られるスピロオキシインドールは、汎用性の高い新規な合成素子である。なぜならば、スピロオキシインドールはそのままスピロ骨格を有する天然有機化合物へ導けるばかりでなく、その環の一方を切断すると、四級不斉炭素を含む多置換単環性骨格が一举に得られることから、天然物合成の鍵中間体として潜在的に有用だからである (スキーム 9)。



スキーム 9

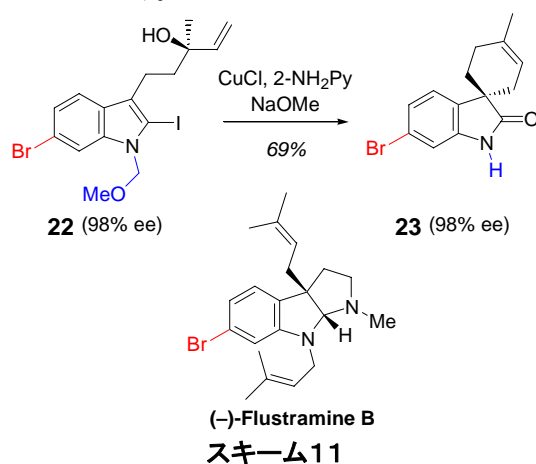
今回、我々はこのスピロオキシインドールを活用し、結合の切断を利用して多環式含窒素天然物の不斉合成に展開した (スキーム 1

0)。すなわち、前述の **16a** のオレフィンの酸化分解などを含む 9 工程で、ブチリルコリンエステラーゼの選択的な阻害活性を有する (-)-Debromoflustramine B の不斉合成を達成した。



スキーム 10

スキーム 10 と同様の合成手法に従って、芳香環に臭素原子を持つ 2-ヨードインドール **22** のワンポット反応を行って **23** を合成し、(-)-Flustramine B の不斉合成も達成した (スキーム 11)。



スキーム 11

この一連の合成の中で特筆すべき点は、2-ヨードインドール **22** の窒素上の MOM 基 (メトキシメチル基) がワンポット反応条件下で

脱保護される点である。一般に MOM 基は塩基性条件下では脱保護されないことがよく知られていることから、我々は新たな脱保護法としても注目しており、来年度以降の研究課題として反応を精査する計画である。

以上のように、本手法で簡便に合成可能なスピロオキシインドールは置換基の導入が容易なことから、重要な生物活性を有するさまざまなインドールアルカロイドの合成に展開可能である。

#### 5. 主な発表論文等 (研究代表者には下線)

[雑誌論文] (計 7 件)

- (1) Total Synthesis of (-)-Flustramine B Based on One-Pot Intramolecular Ullmann Coupling and Claisen Rearrangement  
平野友宏、岩切佳那子、宮本大志、中崎敦夫、小林 進  
*Heterocycles* **2009**, 印刷中。(査読: 有)
- (2) Stereocontrolled Total Synthesis of (-)-Gleenol Using Claisen Rearrangement of Sterically Congested Dihydropyran  
中崎敦夫、江良公宏、小林 進  
*Chem. Lett.* **2008**, 37, 770-771. (査読: 有)
- (3) Claisen 転位を鍵反応とする多官能性スピロ化合物の立体選択的構築と天然物合成への応用  
中崎敦夫、小林 進  
*有機合成化学協会誌* **2008**, 66, 124-138. (査読: 有)
- (4) Stereoselective Synthesis of Functionalized Spirocyclic Oxindoles Based on Claisen Rearrangement and Its Application to the Synthesis of Alkaloids  
中崎敦夫、宮本大志、小林 進  
*Proceedings of the TUS-NPU Bilateral Seminar 2008*, **2008**, 158-162. (査読: 無)
- (5) Total Synthesis of (±)-Gleenol and (±)-Axenol via a Functionalized Spiro[4.5]decane  
中崎敦夫、江良公宏、小林 進  
*Chem. Pharm. Bull.* **2007**, 55, 1606-1609. (査読: 有)
- (6) Total Synthesis of (±)-Debromoflustramine B and E and (±)-Debromoflustramide B Based on One-pot Intramolecular Ullmann Coupling and Claisen Rearrangement  
宮本大志、大川洋一郎、中崎敦夫、小林 進  
*Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 1805-1808. (査読: 有)
- (7) Claisen Rearrangement Strategy in Alkenyl Dihydropyran Leading to Total Synthesis of (+)- $\alpha$ -Vetispiroene and (-)-Agarospirol

中崎敦夫、小林 進

*Chem. Lett.* **2007**, 36, 42-43. (査読: 有)

[学会発表] (計 8 件)

- (1) ワンポット分子変換法を用いた (-)-Flustramine B の合成研究  
平野友宏、宮本大志、岩切佳那子、中崎敦夫、小林 進  
第 56 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム  
2008 年 11 月 29 日  
新潟大学工学部
- (2) Claisen 転位を基盤とした (+)-Axisonitrile-3 の全合成研究  
田村圭司、江良公宏、中崎敦夫、小林 進  
第 56 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム  
2008 年 11 月 29 日  
新潟大学工学部
- (3) (+)-Axisonitrile-3 の全合成研究  
田村圭司、江良公宏、中崎敦夫、小林 進  
第 52 回日本薬学会関東支部大会  
2008 年 10 月 4 日  
東京理科大学薬学部
- (4) 芳香環に置換基を有するスピロオキシインドールのワンポット合成法の開発と (-)-Flustramine B の全合成への応用  
平野友宏、宮本大志、中崎敦夫、小林 進  
日本薬学会 128 年会  
2008 年 3 月 27 日  
パシフィコ横浜
- (5) (-)-Flustramine B の合成研究  
平野友宏、中崎敦夫、小林 進、ほか 2 名  
第 51 回日本薬学会関東支部大会  
2007 年 10 月 6 日  
星薬科大学
- (6) Claisen 転位を鍵反応とする多官能性スピロ化合物の合成と天然物合成への応用  
中崎敦夫、小林 進、ほか 4 名  
第 49 回天然有機化合物討論会  
2007 年 9 月 20 日  
札幌コンベンションセンター
- (7) Stereoselective Construction of Highly Functionalized Spirocyclic Compounds Based on Claisen Rearrangement  
中崎敦夫、小林 進、ほか 4 名  
the 21st International Congress of Heterocyclic Chemistry (ICHHC21)  
2007 年 7 月 16 日  
Sydney, Australia
- (8) Claisen 転位を基盤とした光学活性スピロオキシインドール合成法の開発  
平野友宏、中崎敦夫、小林 進、ほか 2

名  
Symposium on Molecular Chirality  
2007 (MC2007) –Generation and  
Amplification of Chirality–  
2007年5月15日  
東京理科大学記念講堂

〔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

「東京理科大学研究者情報データベース」

<http://www.tus.ac.jp/ridai/doc/ji/RIJIA01.php>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

中崎 敦夫 (NAKAZAKI ATSUO)

東京理科大学・薬学部・助教

研究者番号：00366428

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし