

## 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24年6月6日現在

機関番号：32684

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590028

研究課題名（和文） 高立体選択的不斉第四級炭素構築と Ugi 反応-環化を基盤とする  
生物活性天然物の合成研究課題名（英文） Synthesis of biologically active natural products through highly  
stereoselective construction of asymmetric quaternary carbon  
centers and Ugi cyclization

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（和文）：1）立体選択的第四級炭素構築とウギ反応-環化反応の開発を基に様々な生物活性天然物、フルクチゲニンA、オカラミンM、ベルコフォルチン、N-アセチルアルデエミンなどの不斉全合成を達成した。2）制癌剤多剤耐性獲得阻害作用のアルデエミンの誘導体を合成し、P-糖タンパク阻害活性試験を用い構造活性相関研究を展開した。3）2連続第四級炭素構築法を開発し、キモナンシン類の基本炭素骨格を構築することができた。

研究成果の概要（英文）：1) Asymmetric total synthesis of the natural products, furctigenine A, okaramine M, verrucofortine, N-acetylardeemin and so on, was achieved on the basis of developing stereoselective construction of quaternary carbon center and Ugi reaction-cyclization. 2) The structure-activity relationship study was performed by synthesis of some derivatives of N-acetylardeemin, inhibited reversal of multiple drug resistance for anti-cancer agents, and their evaluation of P-glycoprotein inhibitory activity. 3) Stereoselective construction of vicinal quaternary carbon centers was developed to construct a fundamental carbon framework of chimonanthines.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
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：化学系薬学

キーワード：有機化学、合成化学、薬学、生理活性

## 1. 研究開始当初の背景

生物活性天然物の合成において、すべて炭素置換基である不斉第四級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る。3,3-ジ置換 2-インドリノンはインドールアルカロイドの有用な合成中間体であり、申請者はこれまでに、2-アリルオキシ-3-インドリノンのオレフィン化反

応が、異性化、不斉クライゼン転位を引き起こし、3位に不斉第四級炭素をもつ3,3-ジ置換2-インドリノン類の合成法を開発している。さらに、これを用いた天然物、ピロロインドール構造の(-)-シュードフィリナミノールと(-)-フルストラミン類、スピロオキシインドール構造の(-)-コーレスチンなどの不斉全合成を達成している。また最近、アリル基末端に異なった置換基を持つ3-インドリノンの連続反応は高ジアステロ選択的クライゼン転位をとめない2連続第四級炭素をもつ3,3-ジ置換2-インドリノン類を効率よく与えることを見出している。さらに、福山らの1,4-ジケトピペラジン構築法を利用して、ラセミ体ではあるがピロロインドール[2,3-*b*]イミンのウギ反応-環化で標的天然物の基本骨格の構築を達成している。

## 2. 研究の目的

代表者はこれまで2-アリルオキシ-3-インドリノンのカルボニル炭素に一举に2つの炭素置換基を導入できる効率的合成法を開発してきた。本研究では、不斉第四級炭素構築法およびジアステロ選択的2連続第四級炭素構築法をさらに確立し、これを基盤として生物活性ピロロ[2,3-*b*]インドール系天然物の全合成を展開する。

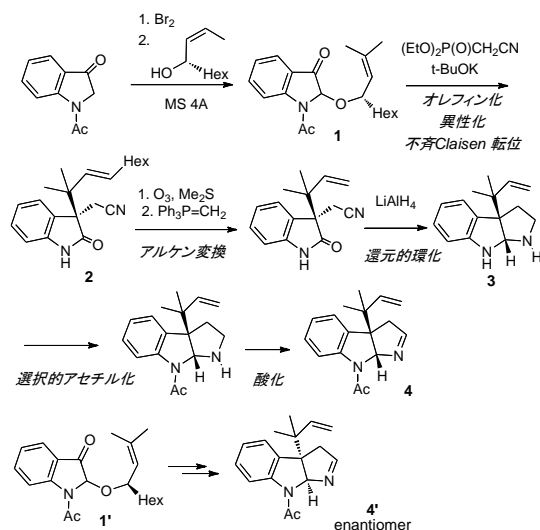
(1) 光学活性ピロロインドールイミンのウギ反応-環化を鍵反応とする様々な光学活性ピラジノ[2,1'-5,1]ピロロ[2,3-*b*]インドール-1,4-ジオン天然物の全合成を行う。

(2) 制癌剤多剤耐性獲得阻害作用を有する天然物 *N*-アセチルアルデエミンに注目し、上記(1)の合成手法をアルデエミン誘導体合成に適用し、構造活性相関研究を展開する。

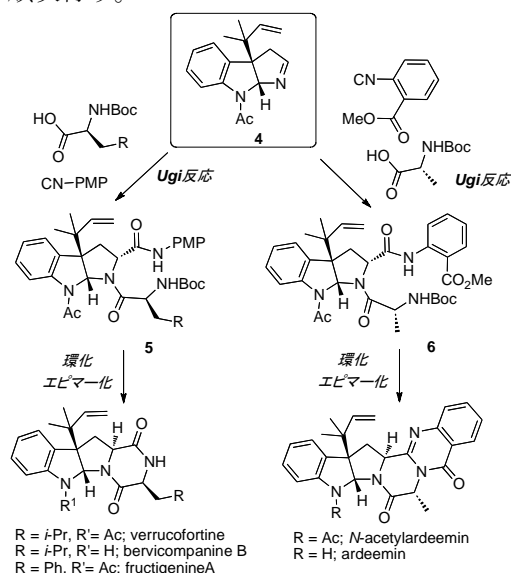
(3) 上記(1)の合成手法と2連続第四級炭素構築法とを組合せ天然物(キモナンシン類など)のラセミ合成に適用し、さらに不斉第四級炭素構築法を組合せ不斉全合成に展開する。

## 3. 研究の方法

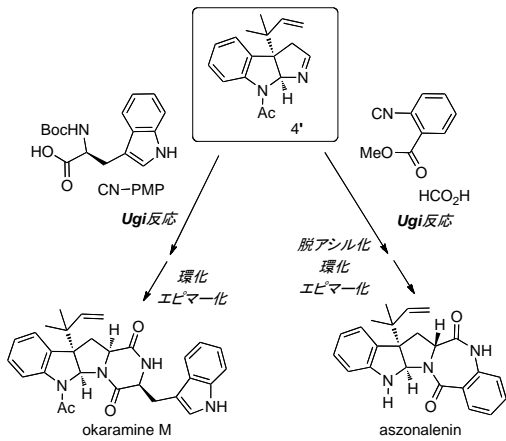
(1) 研究背景でも述べたように、光学活性(*S*)-アリルアルコールから誘導した2-アリルオキシ-3-インドリノン **1** のオレフィン化反応による連続反応で不斉第四級炭素をもつ2-インドリノン **2** を得、アルケン構造の変換後、還元的環化反応によりピロロインドール **3** を得る。この窒素原子の選択的アセチル化後、第2級アミンを酸化し、光学活性ピロロインドールイミン **4** を合成する。**4** のエナンチオマー **4'** は(*R*)-アリルアルコールから誘導した **1'** を用い同様に合成する。



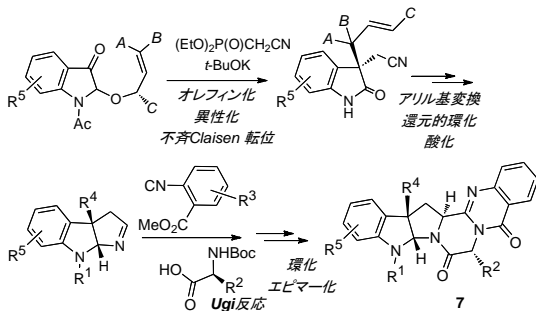
イミン **4** をL-ロイシンと *p*-メトキシフェニル (PMP) イソニトリルとのウギ反応により、アンチ付加生成物 **5** を得る。次に、**5** を加熱し、環化させた後、天然物ベルコフォルチンの立体配置に合わせるため、塩基でエピマー化を行う。なお、ベルコフォルチンの存在するジアステロマーの安定性を計算化学で算出したところ、期待通り天然物の立体構造が最も安定で、目的通りにこのエピマー化が行えると判断している。また、フルクチゲニンAはL-フェニルアラニンを用いて同様に合成する。アルデエミンの合成には、アントラニル酸エステルから誘導したイソニトリルと *N*-Boc-D-アラニンとイミン **4** のUgi反応を用い、生成物 **6** の2回の環化(ピラジン環、キナゾリン環の形成)、エピマー化を順次行う。



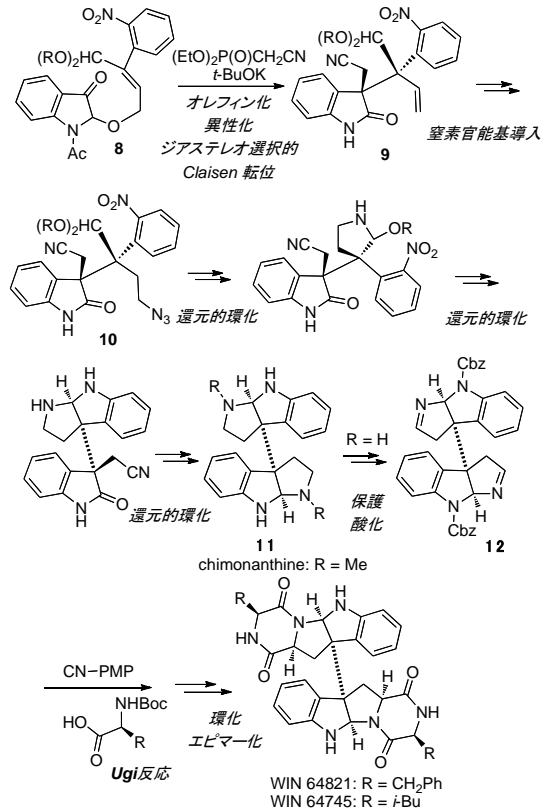
オカラミン **M** は、L-トリプトファン、PMP イソニトリルとイミン **4** を用い、同様に合成する。また、アズナレニン<sup>1</sup>は、アントラニル酸イソニトリル、適切なカルボン酸とイミン **4** から合成する。



(2) 制癌剤に対する癌細胞の耐性獲得は薬物治療において大きな問題になっている。なかでも、制癌剤排出機構の1つとしてP-糖タンパク発現があり、制癌剤ピンプラスチンなど投与時に発生する薬剤耐性を弱める作用が*N*-アセチルアルデエミンには知られている。その構造活性相関を検討するため、上記で確立する合成手法を用い誘導体7の合成を行い、活性試験に付す。なお、活性試験は大学内の制癌剤薬剤耐性を研究するグループとの共同研究とする。

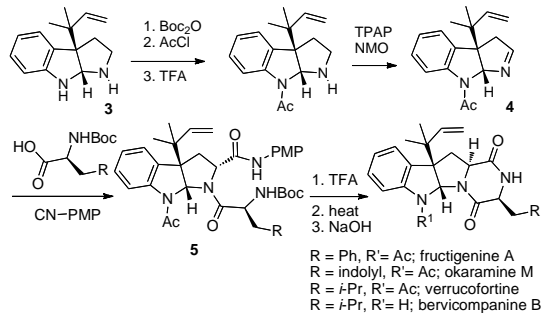


(3) 代表者が見出しているジアステレオ選択的2連続第四級炭素構築法を確立し、天然物合成(キモナンシン類、WIN 64821、WIN 64745)に適用する。すなわち、3-インドリノン8のHWE連続反応により2連続第四級炭素2-インドリノン9を得、窒素官能基導入後、10の官能基を選択的に順次還元的環化に付すことで、キモナンシンの合成を達成する。さらに、11 (R = H) からジイミン12を得、Ugi反応-環化、エピマー化により WIN 64821、WIN 64745 を合成する。



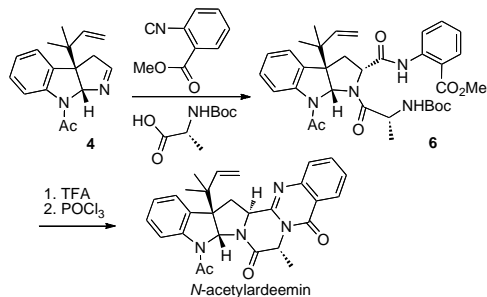
#### 4. 研究成果

(1) 光学活性(*S*)-アリルアルコールから誘導した光学活性ピロロインドール3へ誘導した。選択的*N*-アセチル化後、第2級アミンを酸化し、光学活性ピロロインドールイミンの共通合成中間体4を効率よく合成できた。このイミン4を*N*-Boc-L-フェニルアラニンと PMP イソニトリルとのウギ反応により、付加生成物5を得、次に5の脱Boc化後、環化させた後、塩基でエピマー化し、天然物フルクチゲニンAの不斉合成を達成した。オカラミンMは、*N*-Boc-L-トリプトファン、PMPイソニトリルと共通中間体イミン4および4'を用い、同様に合成し、天然物の提唱立体構造を訂正することができた。この他、同様にベルコフォルチン、ブレビコンパニンBの全合成をも達成した。

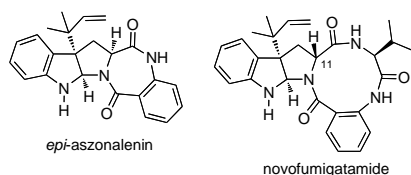


*N*-アセチルアルデエミンの合成は、アントラニル酸イソニトリルと *N*-Boc-D-アラニンと

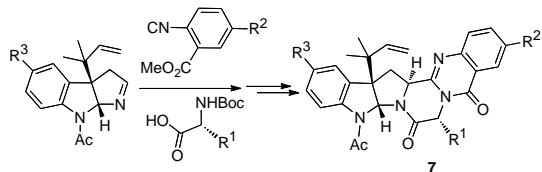
共通中間体イミン **4** のウギ反応を用い、得られる付加生成物 **6** を脱 Boc 化後、オキシ塩化リンと加熱することにより環化、エピマー化を順次行することで、短工程で全合成に成功した。この合成法は、次のアルデエミンの構造活性相関研究に有用な方法となった。



この研究の展開として、7 員環ペプチドのアズブレナリン類と 10 員環ペプチドのノボフミガタミドの合成も行った。アズブレナリン類のエナンチオマーを、中間体イミン **4**、*N*-Boc-アントラニル酸と PMP イソニトリルから合成した。ノボフミガタミドの合成において、アントラニル酸を含むトリペプチドの環化反応 (10 員環構築法) を開拓し、天然物の 11-エピ体までの合成を到達した。

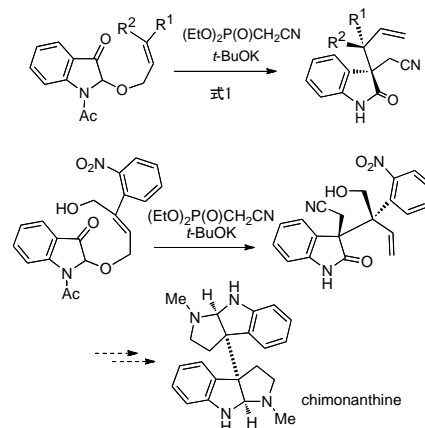


(2) 制癌剤多剤耐性獲得阻害作用を有する *N*-アセチルアルデエミンの構造活性相関研究に注目し、上記で確立した *N*-アセチルアルデエミンの合成手法を誘導体に適用し、5 つの誘導体 **7** を合成した。これらを用いて、多剤耐性獲得の原因となる薬物排泄に関わる P-糖タンパク阻害活性試験を実施した。その中で、天然物 *N*-アセチルアルデエミンより強く P-糖タンパク阻害活性を示す誘導体を見出すことができた。今後、この活性評価を拠り所にさらに構造活性相関研究を展開させる。



(3) キモナンシン、WIN 64821 のラセミ体合成を目標に、2-(3,3-ジ置換アリル)-3-インドリノンのオレフィン化、異性化、クライゼン転位の連続反応を行うことで 2 連続第

四級炭素を含有する 2-インドリノンのジアステレオ選択的構築法を確立した (式 1)。この方法を適用し、キモナンシンの構築に必要な炭素鎖を取りそろえることができ、現在その全合成に向け必要な窒素官能基の導入、環化反応を検討している。



## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 11 件)

- ① Y. Matsuta, T. Kobari, S. Kurashima, Y. Kumakura, M. Shinada, K. Higuchi, T. Kawasaki, Highly Diastereoselective Claisen Rearrangement Leading to Vicinal Quaternary Carbons Construction of Oxindoles, *Tetrahedron Lett.*, **52**, 6199-6202 (2011); DOI:10.1016/j.tetlet.2011.09.059, 査読有
- ② K. Higuchi, M. Tayu, T. Kawasaki, Active thionium species mediated functionalization at the 2 $\alpha$ -position of indole derivatives, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6728-6730: DOI:10.1039/c1cc11645b, 査読有
- ③ M. Shinada, Y. Aihara, S. Takiguchi, N. Ban, K. Higuchi, T. Kawasaki, Reductive Cyclization of 3-Cyanomethyloxindoles to Hexahydro-2-oxopyrrolo[2,3-*b*]indoles with Lithium Aluminum Hydride, *Heterocycles*, **82**, 631-639 (2010): <http://www.heterocycles.jp/newlibrary/libraries/prepress>, 査読有

- ④ K. Higuchi, K. Saito, T. Hirayama, Y. Watanabe, E. Kobayashi, T. Kawasaki, Claisen Rearrangement through Enolization of 2-Allyloxyindolin-3-ones: Construction of Adjacent Carbon Stereocenters in 3-Hydroxyindolin-2-ones, *Synthesis*, **2010**, 3609-3614; DOI: 10.1055/s-0030-1258208, 査読有
- ⑤ T. Iizuka, S. Takiguchi, Y. Kumakura, N. Tsukioka, K. Higuchi, T. Kawasaki, First Total Synthesis and Stereochemical Revision of Okaramine M, *Tetrahedron Lett.*, **51**, 6003-6005 (2010); DOI:10.1016/j.tetlet.2010.09.026, 査読有
- ⑥ S. Takiguchi, T. Iizuka, Y. Kumakura, K. Murasaki, N. Ban, K. Higuchi, T. Kawasaki, Total Syntheses of (-)-Fructigenine A and (-)-5-*N*-Acetylardeemin, *J. Org. Chem.*, **75**, 1126-1131 (2010); DOI: 10.1021/jo9023107, 査読有
- ⑦ K. Higuchi, Y. Sato, S. Kojima, M. Tsuchimochi, K. Sugiura, M. Hatori, T. Kawasaki, Preparation of 2,2-Disubstituted 1,2-Dihydro-3H-indol-3-ones via Oxidation of 2-Substituted Indoles and Mannich-type Reaction, *Tetrahedron*, **66**, 1236-1243 (2010); DOI:10.1016/j.tet.2009.12.028, 査読有
- ⑧ 川崎知己, 立体選択的第四級炭素構築反応とピロリジノ[2,3-*b*]インドリン系天然物合成への応用, 有機合成化学協会誌, **67**, 1012-1024 (2009), 査読有
- [学会発表] (計 29 件)
- ①月岡直樹、川崎知己、他 4 名、P-糖蛋白質阻害活性天然物 5-*N*-acetylardeemin の誘導体合成とその活性評価、第 132 薬学会年会、2012/3/29-31、札幌 (学生優秀発表賞受賞)
- ②大友陽介、樋口和宏、川崎知己、10 員環トリペプチド novofumigatamide の合成研究、第 132 薬学会年会、2012/3/29-31、札幌
- ③ N. Tsukioka, T. Kawasaki, 他 4 名, Total Synthesis of Okaramine M and Related Alkaloids, 8<sup>th</sup> AIMECS11, 2011/11/29-12/2, Tokyo
- ④ 大友陽介、樋口和宏、川崎知己、Novofumigatamide の全合成研究、第 62 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2011/11/26-27、新潟
- ⑤河原塚 悠、川崎知己、他 4 名、2 連続不斉第四級炭素を有するインドールアルカロイドの合成研究、第 41 回複素環化学討論会、2011/10/20-22、熊本
- ⑥河原塚 悠、川崎知己、他 2 名、Communesin F の合成研究、第 131 薬学会年会、2011/3/29-31、静岡
- ⑦月岡直樹、川崎知己、他 4 名、Okaramine M の全合成、第 60 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2010/12/4-5、新潟
- ⑧河原塚悠、川崎知己、他 2 名、インドールアルカロイドの合成を目指した 2 連続第四級炭素の立体的構築、第 60 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2010/12/4-5、新潟
- ⑨品田昌司、川崎知己、他 5 名、3-シアノメチル-および 3-カルバモイルメチルオキシインドール類からヘキサヒドロピロロ[2,3-*b*]インドール誘導体への還元的環化反応、第 40 回複素環化学討論会、2010/10/14-16、仙台
- ⑩ M. Sakamoto, T. Kawasaki, 他 4 名, Asymmetric Alkylation of 2-Monosubstituted Indolin-3-ones, 24th European Congress of Heterocyclic Chemistry, 2010/8/23-27, Vienna, Austria
- ⑪熊倉祐介、川崎知己、他 3 名、Okaramine M

およびAszonaleninの合成研究、第 129 薬学会年会、2010/3/28-30、岡山

- ⑫ 倉嶋佐知子、川崎知己、他 2 名、Spirotryprostatin Bの合成研究、第 58 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2009/11/28-29、長岡
- ⑬ 熊倉祐介、川崎知己、他 4 名、(-)-Fructigenine A および (-)-5-*N*-Acetylardeeminの全合成、第 35 回反応と合成の進歩シンポジウム、2009/11/16-17、金沢 (優秀発表賞受賞)

[図書] (計 4 件)

- ① 坂本正徳、川崎知己、南江堂、パートナー薬品製造学 第 2 版、2012、野上靖純、田口武夫、長 普子編、pp. 93-124
- ② 川崎知己、培風館、基礎有機化学、2012、小林 進、三巻祥浩編、pp. 13-22
- ③ 川崎知己、化学同人、天然物の全合成で活躍した反応 実験のコツとポイント (日本)、2011、有機合成化学協会編、pp 142-143、pp 178-179
- ④ 川崎知己、化学同人、天然物の全合成 2000~2008 (日本)、2009、有機合成化学協会編、pp 70-71

[その他]

ホームページ等

<http://www.my-pharm.ac.jp/~seizouhp/top1.htm>

## 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

研究者番号：7016304