

科学研究費補助金研究成果報告書

平成25年 5月30日現在

機関番号：13201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2011

課題番号：22790001

研究課題名(和文) カルボニルイリドの付加環化反応を機軸とするインドールアルカロイドの不斉全合成

研究課題名(英文) Asymmetric Total Synthesis of Indole Alkaloids via 1,3-Dipolar Cycloaddition of a Carbonyl Ylide

研究代表者

南部 寿則 (NAMBU HISANORI)

富山大学・大学院医学薬学研究部(薬学)・准教授

研究者番号：80399956

研究成果の概要(和文)：

(1) 分子内の適当な位置にインドールを組み込んだ α -ジアゾ- β -ケトエステル由来のカルボニルイリドの分子内不斉1,3-双極付加環化反応を検討した結果、ロジウム(II)錯体 $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ を用いると目的の多環式インドール化合物のエンド体のみが最高90%の不斉収率で得られることを見出した。

(2) $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ 存在下、トリクロロエチルエステルを組み込んだ α -ジアゾ- β -ケトエステル由来のカルボニルイリドと*N*-メチルインドールとの逆電子要請型分子間不斉付加環化反応が良好な収率およびエキソ選択性で進行し、目的の付加環化生成物が97%の不斉収率で得られることを見出した。

研究成果の概要(英文)：

(1) Asymmetric intramolecular cycloaddition of carbonyl ylides derived from indolyl-substituted α -diazo- β -ketoesters under the influence of $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ provided cycloadducts in up to 90% ee and with perfect *endo* diastereoselectivity.

(2) Asymmetric intermolecular cycloaddition of carbonyl ylides derived from trichloroethyl ester-possessing α -diazo- β -ketoesters with *N*-methylindole using $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ gave a 96:4 mixture of *exo*- and *endo*-cycloadducts in 96% yield with 97% ee for *exo* adduct.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2010年度 | 1,900,000 | 570,000 | 2,470,000 |
| 2011年度 | 1,200,000 | 360,000 | 1,560,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,100,000 | 930,000 | 4,030,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

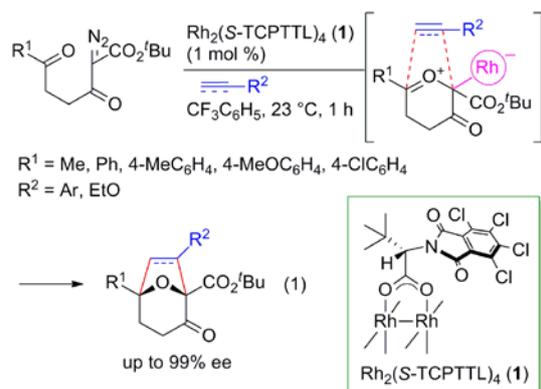
キーワード：インドールアルカロイド，不斉合成，付加環化反応，カルボニルイリド，インドール，ロジウム(II)錯体，触媒反応，タンデム反応

1. 研究開始当初の背景

分子内の適当な位置にカルボニル基をもつ α -ジアゾカルボニル化合物は、ロジウム(II)錯体触媒存在下、ロジウム(II)カルベン中間体

生成、環状カルボニルイリド形成、求双極子剤との付加環化反応によりワンポットで含酸素多環式化合物を与える。我々は研究開始当初、 α -ジアゾ- β -ケトエステルをカルボニル

イリド前駆体、フェニルアセチレン、スチレン等を求双極子剤とする逆電子要請型分子間 1,3-双極付加環化反応において、当研究室で開発した光学活性*N*-フタロイルアミノ酸を架橋配位子として組み込んだロジウム(II)錯体 $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ (**1**)を用いると、高収率かつ極めて高い不斉収率で目的の付加環化生成物が得られることを見出した(式1)。



2. 研究の目的

インドールアルカロイドは多様な生物活性をもつ興味深い化合物群であることから、医薬品開発のリード化合物としてインドール誘導体の果たしている役割は極めて重要である。研究代表者は、当研究室で開発したキラルなロジウム(II)錯体を用いる α -ジアゾ- β -ケトエステル由来の環状カルボニルイリドと求双極子剤であるインドールとの逆電子要請型不斉 1,3-双極付加環化反応を開発すると共に、本反応を機軸とする生物活性インドールアルカロイドの触媒的不斉合成を目指す。

3. 研究の方法

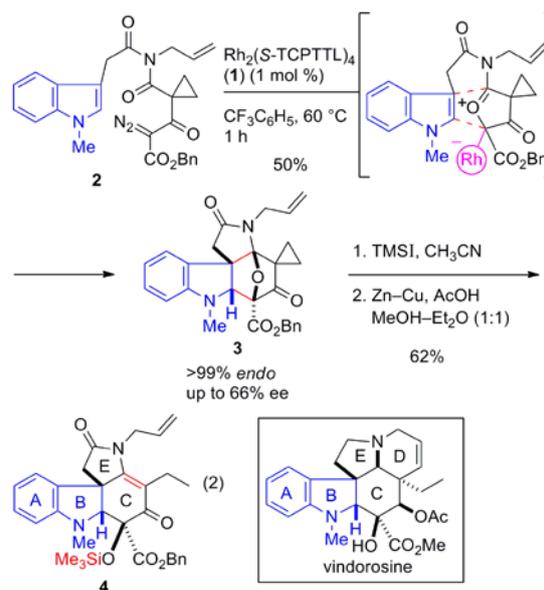
(1) 分子内の適当な位置にインドールを組み込んだ α -ジアゾ- β -ケトエステルを調製し、キラルなロジウム(II)錯体を用いるカルボニルイリドの分子内不斉 1,3-双極付加環化反応を検討する。また、得られる多環式複素環化合物を用いてアスピドスペルマアルカロイド vindorosine の触媒的不斉合成を目指す。

(2) α -ジアゾ- β -ケトエステル由来のカルボニルイリドと *N*-メチルインドールとの逆電子要請型分子間付加環化反応を検討すると共に、得られる付加環化生成物を用いて多環式インドールアルカロイド kopsilosine A の触媒的不斉合成を目指す。

4. 研究成果

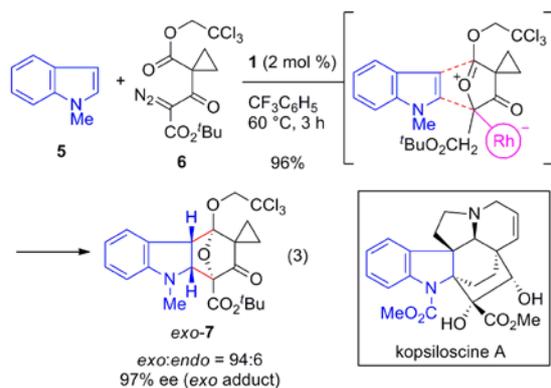
(1) Vindorosine の全合成を目指し、分子内の適当な位置にインドールを組み込んだ α -ジアゾ- β -ケトエステル**2**を用いるカルボニルイリドの分子内不斉 1,3-双極付加環化反応を検討

した(式2)。本反応にキラルなロジウム(II)錯体 $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ (**1**)を用いると、完璧なエンド選択性で目的の含酸素多環式化合物**3**が収率 50%、最高不斉収率 66%で得られることが分かった。この結果は、インドールを求双極子剤として用いるカルボニルイリドの不斉 1,3-双極付加環化反応の初めての例となった。得られた付加環化生成物**3**にトリメチルシリルエーゼ(TMSI)を作用させるとオキサビシクロ環とシクロプロパン環の開裂が一挙に進行し、Zn-Cuと酢酸を用いてヨウ素の還元を行うことでvindorosineの[6.5.6.5]-ABCE環に相当する四環性化合物**4**の合成を達成した。



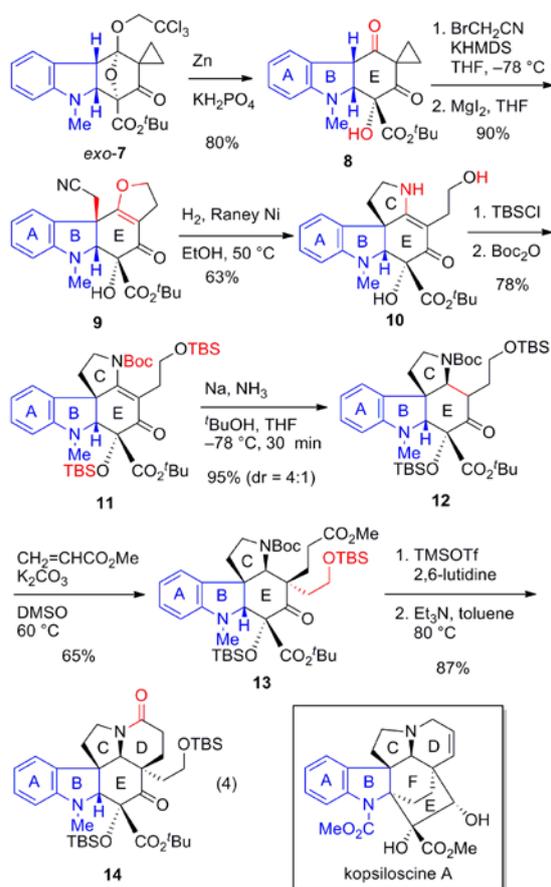
鍵反応である付加環化反応の収率、不斉収率共に満足のいく結果が得られなかったため、次にエステルカルボニルイリドの分子内不斉付加環化反応を検討した。その結果、目的とする多環式インドール化合物のエンド体のみが良好な収率かつ最高90%の不斉収率で得られることを見出した。これはエステルカルボニルイリドとインドールとの付加環化反応の初めての例である。また、本付加環化生成物とカルボニルイリドとの間に平衡が存在するという興味深い知見が得られた。

(2) 生物活性多環式インドールアルカロイド kopsilosine A の全合成を目指し、トリクロロエチルエステルを組み込んだ α -ジアゾ- β -ケトエステル**6**由来のカルボニルイリドと *N*-メチルインドール(**5**)との逆電子要請型分子間付加環化反応を検討した(式3)。先と同様に触媒として $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ (**1**)を用いると付加環化反応が良好な収率およびエキソ選択性で進行し、*exo*-**7**が97%の不斉収率で得られることを見出した。



また、付加環化生成物の官能基変換を考慮し、酸無水物を組み込んだカルボニリドと*N*-メチルインドールとの分子間不斉付加環化反応を検討した。その結果、良好なエキソ選択性かつ最高不斉収率88%で目的の付加環化生成物が収率よく得られた。この結果は、酸無水物由来のカルボニリドの付加環化反応としての初めての例である。

得られた付加環化生成物からkopsilosine Aへの合成を検討した。付加環化体*exo-7*に対し、 KH_2PO_4 存在下垂鉛末を用いてトリクロロエチル基の除去とオキシブリッジの開裂を同時に行い、ケトン8を得た(式4)。続いて、シアノ



メチル基の導入およびヨウ化マグネシウムを用いたシクロプロパンの開裂によりジヒドロフラン9を合成し、さらにシアノ基の還元を経てC環が構築されたエナミン10を得た。10の官能基を保護した後、Birch還元によりβ-アミノケトン12とした。続いて、立体選択的Michael反応および脱保護、塩基性条件下でのD環構築によりkopsilosine Aの[6.5.5.6.6]-ABCDE環に相当する五環性化合物14を合成することができた。

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 1 1 件)

- ① Shimada, N.; Oohara, T.; Krishnamurthi, J.; Nambu, H.; Hashimoto, S. "Catalytic Enantioselective Intermolecular Cycloaddition of Diazodiketoester-Derived Carbonyl Ylides with Indoles Using Chiral Dirhodium(II) Carboxylates" *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6284–6287 (査読有). (*Synfacts* **2012**, 294.)
DOI: 10.1021/ol2027625
- ② Takeda, K.; Oohara, T.; Shimada, N.; Nambu, H.; Hashimoto, S. "Continuous Flow System with a Polymer-Supported Dirhodium(II) Catalyst: Application to Enantioselective Carbonyl Ylide Cycloaddition Reactions" *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13992–13998 (査読有). (*Synfacts* **2012**, 337.)
DOI: 10.1002/chem.201102733
- ③ Goto, T.; Natori, Y.; Takeda, K.; Nambu, H.; Hashimoto, S. "Catalytic Enantioselective C–H Functionalization of Indoles with α-Diazopropionates Using Chiral Dirhodium(II) Carboxylates: Asymmetric Synthesis of the (+)-α-Methyl-3-indolylic acid Fragment of Acremoauxin A" *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 907–915 (査読有).
DOI: 10.1016/j.tetasy.2011.05.011
- ④ Shimada, N.; Hanari, T.; Kurosaki, Y.; Anada, M.; Nambu, H.; Hashimoto, S. "Catalytic Asymmetric Synthesis of Descurainin via 1,3-Dipolar Cycloaddition of a Carbonyl Ylide Using $\text{Rh}_2(\text{R-TCPTTL})_4$ " *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6572–6575 (査読有).
DOI: 10.1016/j.tetlet.2010.10.036
- ⑤ Shimada, N.; Hanari, T.; Kurosaki, Y.; Takeda, K.; Anada, M.; Nambu, H.; Shiro, M.; Hashimoto, S. "Catalytic Asymmetric Synthesis of the *endo*-6-Aryl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-one Natural Product from *Ligusticum chuanxing* via 1,3-Dipolar Cycloaddition of a Formyl-Derived Carbonyl

Ylide Using $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ " *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6039–6042 (査読有). (*Synfacts* **2010**, 1329.)
DOI: 10.1021/jo101175b

[学会発表] (計 5 件)

- ① 杉原 匠, 大原 格, Krishnamurthi Janakiraman, 南部寿則, 橋本俊一 "コプシロシンAの触媒的不斉全合成研究" 第 38 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2012 年 11 月 5-6 日, 東京.
- ② Krishnamurthi, J.; Nambu, H.; Hashimoto, S. "Catalytic Enantioselective Intermolecular Cycloaddition of α -Diazo- β -ketoester-Derived Carbonyl Ylides with Phenyl Allenes Using Chiral Dirhodium(II) Carboxylates" The 12th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-12), November 12–16, 2012, Kyoto.
- ③ 大原 格, Krishnamurthi Janakiraman, 杉原匠, 南部寿則, 橋本俊一 "(+)-コプシロシンAの全合成研究" 日本薬学会第 132 年会, 2012 年 3 月 28-31 日, 札幌.
- ④ Oohara, T.; Krishnamurthi, J.; Nambu, H.; Hashimoto, S. "Synthetic Studies on Kopsilosine A Using Asymmetric Intermolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition of Carbonyl Ylides" 22nd French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry (FJS-2011), September 11–14, 2011, Rouen, France.
- ⑤ Shimada, N.; Hanari, T.; Anada, M.; Nambu, H.; Hashimoto, S. "Catalytic Asymmetric Synthesis of Oxabicyclic Natural Products via 1,3-Dipolar Cycloaddition of Carbonyl Ylides Using Chiral Dirhodium(II) Carboxylates" The 23rd International Symposium on Chiral Discrimination (ISCD23), July 10–13, 2011, Liverpool, United Kingdom.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

南部 寿則 (NAMBU HISANORI)

富山大学・大学院医学薬学研究部 (薬学)・
准教授

研究者番号 : 8 0 3 9 9 9 5 6