

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 19 日現在

機関番号：32684

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590032

研究課題名(和文) 効率的第四級炭素構築反応を活用するインドール二量体アルカロイドの立体選択的合成

研究課題名(英文) Stereoselective synthesis of dimeric indole alkaloids utilizing effective construction reaction of quaternary carbon center

研究代表者

川崎 知己 (KAWASAKI, TOMOMI)

明治薬科大学・薬学部・名誉教授

研究者番号：70161304

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：2連続第四級炭素をもつ2-インドリノンの合成を2-アリルオキシ-3-インドリノンのオレフィン化-異性化-Claisen転位のジアステレオ選択的連続反応で達成するとともに、このタイプの連続反応の一般性と適用範囲を明らかにした。これを適用し、天然物コムネシンFの全炭素を含有する骨格構築を達成した。フェンセリンおよび5-N-アセチルアルデエミンの誘導体の合成とアセチル-およびブチリル-コリンエステラーゼおよび薬物耐性に関わるトランスポーターの阻害活性を評価し、構造活性相関を明らかにした。関連化合物イソロケフォルチンの合成法も確立した。

研究成果の概要(英文)：The synthesis of 2-indolinones including adjacent quaternary carbon centers was performed by the diastereoselective cascade reaction (olefination-isomerization-Claisen rearrangement) of 2-allyloxy-3-indolinones. The scope and limitation of the cascade reaction were defined. By applying this reaction, the construction of backbone architecture having all carbons of natural product communesin F was achieved. The syntheses of phenserine and 5-N-acetylardeemin derivatives and evaluations of their structure-activity relationship study (SARS), respectively. The synthetic route to the related compound isoroquefortine was confirmed for its SARS.

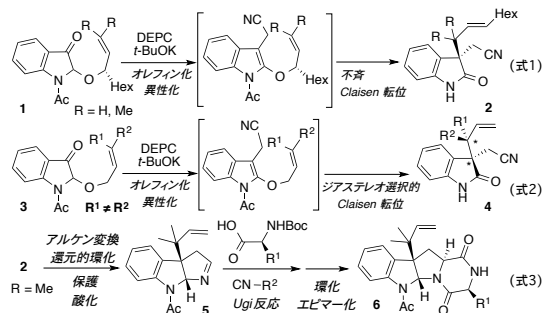
研究分野：薬学系合成化学

キーワード：インドールアルカロイド 第四級炭素 ドミノ反応 立体選択的反応 構造活性相関

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(引用文献①)。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(引用文献②)。

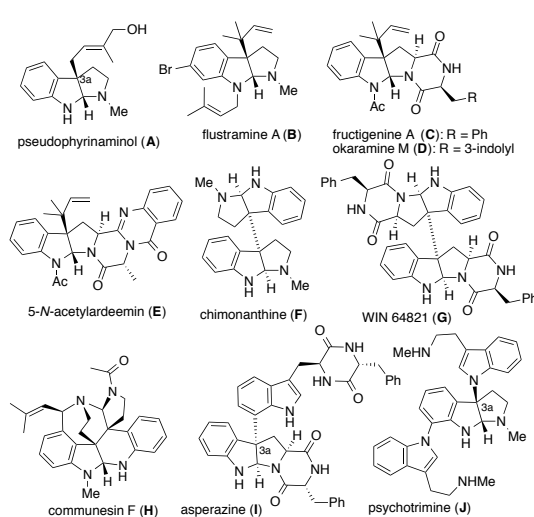
3,3-ジ置換 2-インドリノン³はインドールアルカロイドの有用な合成中間体であり、申請者はこれまでに、2-プレニルオキシ-3-インドリノン **1** とジエチル ホスホノシアニド(DEPC)との Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) オレフィン化反応が異性化に誘起する不斉 Claisen 転位を引き起こし、3 位に不斉第四級炭素をもつ 3,3-ジ置換 2-インドリノン類 **2** の合成法を開発している(式1:引用文献③)。さらに、これを用いピロインドール天然物の不斉全合成を達成し(式1と3:引用文献④)、この方法を適用し P-糖タンパク阻害活性 5-N-acetylardeemin 類縁体の合成を行いその構造活性相関研究を開始している。また、アリル基末端に異なる置換基をもつ 3-インドリノン **3** の HWE オレフィン化反応は高ジアステレオ選択的 Claisen 転位をとまない 2 連続第四級炭素をもつ 3,3-ジ置換 2-インドリノン類 **4** を効率よく与えることを見出している(式2:引用文献⑤)。



2. 研究の目的

申請者はこれまで 2-プレニルオキシ-3-インドリノン **1** のオレフィン化で誘起される Claisen 転位による不斉第四級炭素(式1) およびジアステレオ選択的2連続第四級炭素構築法(式2) および還元的環化反応、Ugi 多成分反応-環化(式3)を活用し生物活性 3a-プレニルピロインドール天然物 **A~E** の全合成を達成してきた。本研究はこれを基盤とし、下記の3つを研究目的とした。

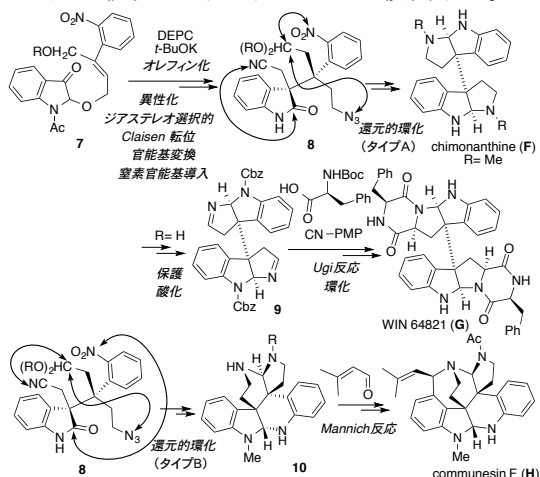
- (1) 2連続第四級炭素を含有する天然物 chimonanthine (**F**)、WIN 64821 (**G**) と communesin F (**H**) の全合成
- (2) アザ-Claisen 転位を鍵反応とするアリール化による第四級炭素構築法の開発と 3a-アリールピロインドール asperazine (**I**) の全合成への応用
- (3) イミノ化反応に誘起する連続反応の開発と 3a-アザピロインドール psychotrimine (**J**) の全合成への応用



3. 研究の方法

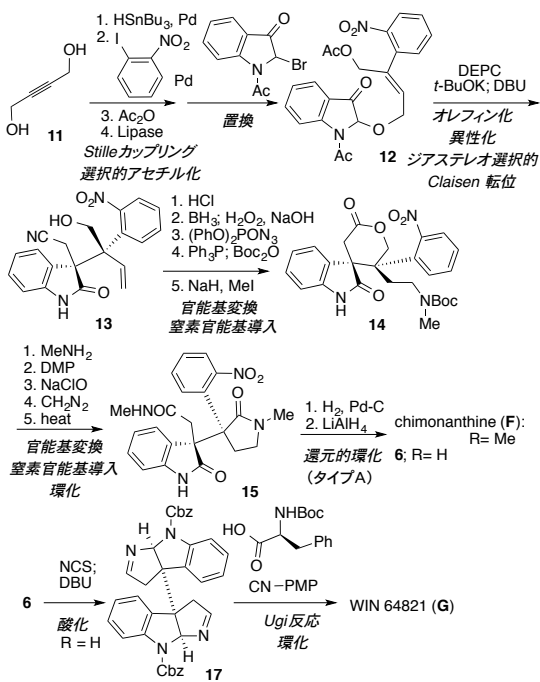
- (1) 2連続第四級炭素を含有する天然物 chimonanthine、WIN 64821 と communesin F の全合成

ジアステレオ選択的2連続第四級炭素構築法(式2)を 3-インドリノン **7** に適用し、2連続第四級炭素に窒素官能基が適切に配された合成中間体 **8** に誘導する。これの還元的環化反応(タイプA)により2つのピロインドール骨格を構築し、インドール二量体アルカロイド chimonanthine (**F**)の合成を達成する。さらに、ジケトピペラジン環構築法(式3)を利用し、ジイミン **9** の Ugi 反応-環化により WIN 64821 (**G**) の全合成を達成する。また、合成中間体 **8** の還元的環化反応(タイプB)を制御することで、communesin F (**H**)の基本骨格 **10** を構築し、**H** の全合成を完成する。さらに、これら二量体アルカロイドの光学活性体合成に不斉連続反応(式1)の適用も検討する。

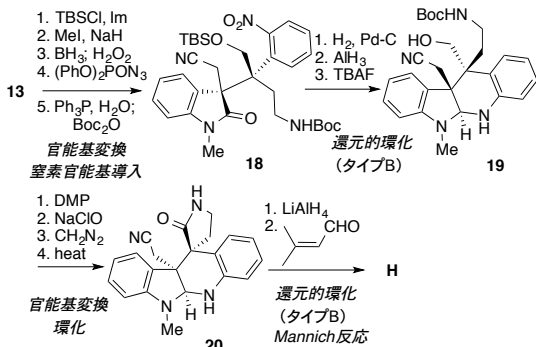


具体的には、ブチンジオール **11** の Stille カップリング、インドリノンの置換反応により 2-アリール-3-インドリノン **12** を合成し、これにオレフィン化を行うと高いジアステレオ選択性で天然物と同じ相対立体配置をもつインドリノン **13** が収率よく得られることを見出している。**13** よりラクトン **14** を経由し、窒素官能基を順次導入し、ラクタム **15** の還元的環化(タイプA)でピロインドール二

量体アルカロイド **F** を合成する。この合成手法を同様に用い *N*-無置換ピロロインドール **16** を合成し、ジイミン **17** への酸化、次いでフェニルアラニンとの Ugi 反応、環化で **G** を合成する。



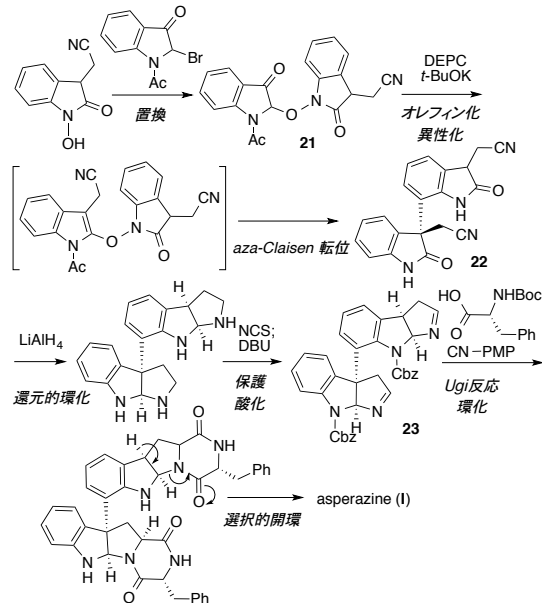
一方, communesin F (**H**) の合成も同じ合成中間体 **13** から始める。 **13** への窒素官能基を導入し, **18** の還元的環化 (タイプB) でインドロキニン骨格 **19** を構築する。次いで, ラクトム環を形成し, **20** の還元的環化, セネシオアルデヒドとの Mannich 反応で最後の環構造を構築し, **H** の合成を行う。なお, communesin の骨格構築の別法として, **15** の還元的環化も検討する。



(2) アザ-Claisen 転位を鍵反応とするアリアル化による第四級炭素構築法の開発と 3a-アリアルピロロインドール asperazine 全合成への適用

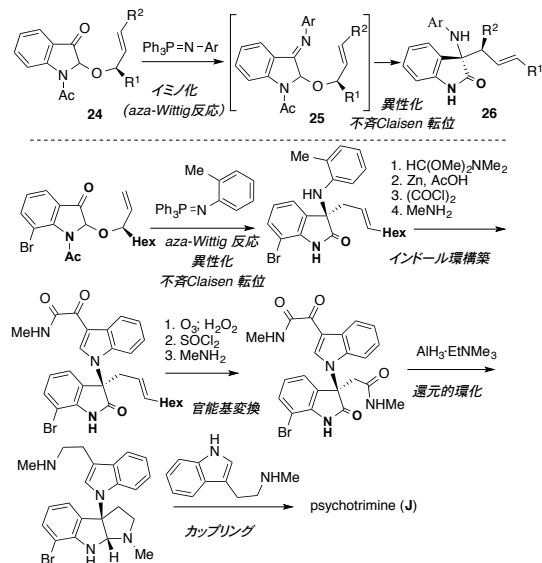
N-アリアルヒドロキシルアミン誘導体 **21** のオレフィン化に誘起するアザ-Claisen 転位を検討し, アリアル2置換第四級炭素構築法を開発する。この反応で得られるオキシインドール **22** の還元的環化, 酸化によりジイミン **23** を得て, Ugi 反応-環化により 3a-アリアルピロロインドール asperazine (**I**) の合成を達成する。このアザ-Claisen 転位

の一般性と適用範囲を明確にし, 2-インドリノン **22** のアリアル2置換第四級炭素構築法を確立する。置換基 R にキラル補助基を導入し, 反応の立体選択性も検討する。



(3) イミノ化反応に誘起する連続反応の開発と 3a-アザピロロインドール psychotrimine 全合成への適用

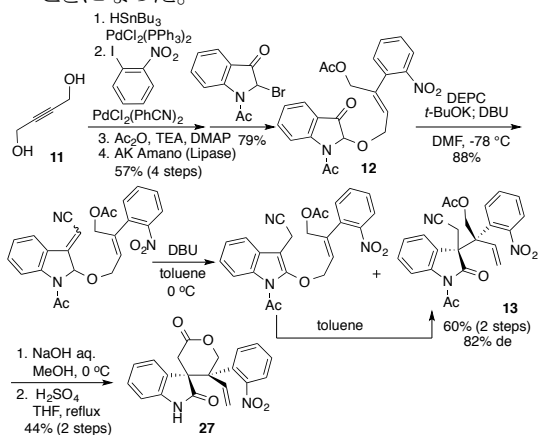
申請者は既に, インドリノン **24** のエノール化により不斉四置換炭素 (第三級アルコール) 構築法を確立している (引用文献⑥)。ここでは **24** のイミノ化としてアザ-Wittig 反応を検討し, この連続反応における **25** の Claisen 転位の立体化学を解明することにより, 標的天然物に向けた 3-アミノ-2-インドリノン **26** の不斉四置換炭素構築法を開拓し, 3a-アザピロロインドール psychotrimine (**J**) の合成へ応用する。



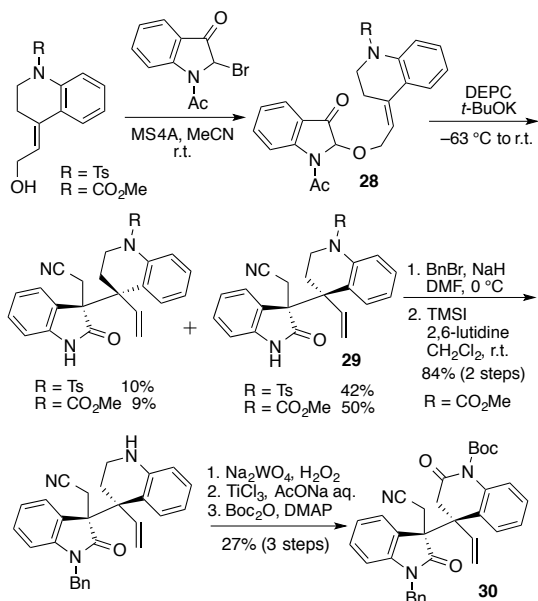
4. 研究成果

(1) 2連続第四級炭素を含有する天然物 chimonanthine, WIN 64821 と communesin F の全合成: 表題天然物の全合成研究における鍵合成中間体へのアプローチを検討し

た。2-ブチン-1,4-ジオール **11** を *o*-ニトロロードベンゼンとの Stille カップリング、インドリノンとの置換反応で 2-アリル-3-インドリノン **12** とした。これにオレフィン化後、異性化-Claizen 転位で高ジアステレオ選択性に2連続第四級炭素を含有する3-インドリノン **13** を得た。これよりラクトン **27** を経由し、窒素官能基の導入、変換反応を種々検討したが、第四級炭素隣接位での立体障害が予想以上に大きく目的の反応を行うことができず、合成ルートの変更を余儀なくされ、2連続第四級炭素構築反応のデザインからも変更することになった。



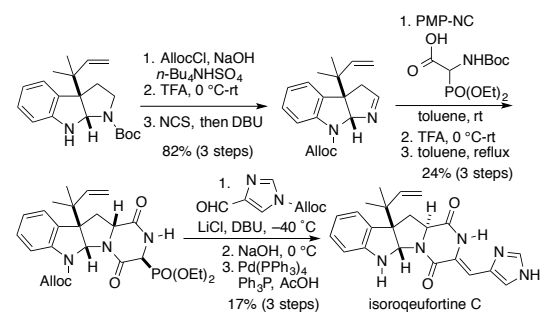
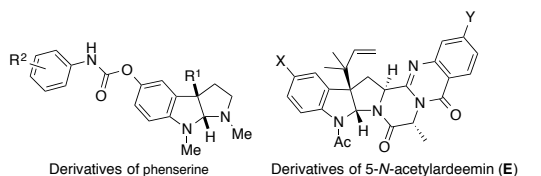
そこで、第四級炭素の隣接位での変換反応を回避する方法として天然物の環状骨格の一部を含有する2-アリル-3-インドリノン **28** を用いることとした。目的の2連続第四級炭素をもつ2-インドリノン **29** の合成をオレフィン化-異性化-Claizen 転位のジアステレオ選択的連続反応で達成するとともに、このタイプの連続反応の一般性と適用範囲を明らかにした。この反応で、表題天然物 chimonanthine と communesin F の2連続第四級炭素の構築とその全炭素数を揃えた骨格



合成を完成した。なお最近、当研究室ではトリプタミン誘導体とチオニウム活性種 $[\text{Me}_2\text{S}(\text{OTf})_2]$ との二量化反応を用いる別ル

ートで chimonanthine の全合成を達成した(雑誌論文③)。WIN 64821 の合成はその合成手法で展開することとした。この別ルートでは合成し得ない communesin F の全合成を中心に、ラクトン **30** の窒素官能基の導入、環再構築などを検討したところ、この変換反応の官能基選択性にいくつかの難点が生じ、現在も継続課題としている。

この他、以前から継続している関連研究として2連続第四級炭素を含有する化合物 phenserine および 5-*N*-acetylardeemin、roquefortine の誘導体合成と生物活性評価を検討した。合成した phenserine 誘導体 14 種類のアセチル-およびブチリル-コリンエステラーゼ阻害活性を評価し、その構造活性相関を明らかにした(雑誌論文⑨)。5-*N*-acetylardeemin 誘導体 16 種類の ABCB1 (P-糖タンパク質) や ABCG2 (乳癌耐性タンパク質) の阻害活性を評価し、その構造活性相関研究を実施し、このなかで天然物自体や評価基準物質 verapamil より強力な ABCG2 トランスポーター阻害活性を発現する誘導体を見出した(雑誌論文⑩)。また細胞毒性 roquefortine 誘導体の合成法を開発し、isoroquefortine の立体選択的合成を達成し、この誘導体合成を達成し、その生物活性評価を検討する予定である。



- (2) アザ-Claizen 転位を鍵反応とするアリール化による第四級炭素構築法の開発と 3a-アリールピロロインドール asperazine 全合成への適用: 合成計画初期にあるアミノエーテル **21** の安定性に問題が生じ、効率的な変換反応を確立できず継続課題としている。
- (3) イミノ化反応に誘起する連続反応の開発と 3a-アザピロロインドール psychotrimine 全合成への適用: アザ-Wittig 反応以外にも **24** のイミノ化は想定以上に困難で、これら反応条件で **24** はケト-エノール互変異性、次いで Claisen 転位を起こし 3-ヒドロキシ体が生じた。塩基性の低いイミノ化剤の開発が必要となった。この件は今後の研究課題とする。

天然物合成において、不斉第四級炭素および四置換炭素の構築は重要な課題であり、

特に、連続する不斉第四級炭素で構成される光学活性インドール系天然物の合成がいまだ困難な状況にある。これまで申請者の開発した立体選択的連続反応 (式 1, 2) を多くの天然物全合成に適用し、その有用性を示すことができた。より合成困難とされる2連続不斉第四級炭素を含有するインドール二量体アルカロイドの全合成をサポートできる可能性を示したものである。また、この方法論は、生物活性天然物だけではなく、その類縁化合物の効率的で優れた供給法になり、関連生物活性物質探索の新たな先導的手法の開発に貢献できる点でも大きな意義がある。

〈引用文献〉

- ① Christoffers *et al.* "Quaternary Stereocenters" Wiley-VCH, 2005; Trost *et al. Synthesis* **2006**, 369; Overman *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 5363; Barriault *et al. Tetrahedron* **2003**, *59*, 10105.
 - ② Overman *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 11943.
 - ③ Kawasaki *et al. J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2957.
 - ④ Kawasaki *et al. Chem. Commun.* **2006**, 420; *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5959; *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1126; *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6003.
 - ⑤ Kawasaki *et al. Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6199.
 - ⑥ Kawasaki *et al. Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5376.
5. 主な発表論文等
〔雑誌論文〕 (計 9 件)
- ① D. Hayashi, N. Tsukioka, Y. Inoue, Y. Matsubayashi, T. Iizuka, K. Higuchi, Y. Ikegami, T. Kawasaki, Synthesis and ABCG2 inhibitory evaluation of 5-N-acetylardeemin derivatives, *Bioorg. Med. Chem.*, **23**, 2010-2023 (2015); DOI: org/10.1016/j.bmc.2015.03.017, 査読有
 - ② K. Higuchi, S. Suzuki, R. Ueda, N. Oshima, E. Kobayashi, M. Tayu, T. Kawasaki, Asymmetric Total Synthesis of (-)-Leuconoxine via Chiral Phosphoric Acid-Catalyzed Desymmetrization of a Prochiral Diester, *Org. Lett.*, **17**, 154-157 (2015); DOI: org/10.1021/ol5033865, 査読有
 - ③ M. Tayu, T. Ishizaki, K. Higuchi, T. Kawasaki, DMSO/Tf₂O-Mediated Cross-Coupling of Tryptamine with Substituted Aniline to Access C3a-N1'-Linked Pyrroloindoline Alkaloids, *Org. Biomol. Chem.*, **13**, 3863-3865 (2015); DOI: org/10.1016/j.bmc.2015.03.017, 査読有
 - ④ M. Tayu, T. Ishizaki, K. Higuchi, T. Kawasaki, DMSO/Tf₂O-Mediated Cross-Coupling of Tryptamine with Substituted Aniline to Access C3a-N1'-Linked Pyrroloindoline Alkaloids, *Org. Biomol. Chem.*, **13**, 3863-3865 (2015); DOI: org/10.1016/j.bmc.2015.03.017, 査読有
 - ⑤ K. Higuchi, M. Inaba, A. Naganuma, T. Ishizaki, M. Tayu, T. Kawasaki, Hypervalent Iodine Mediated One-pot C-H Functionalization at 2 α - or 3 α -Position of Indole Derivatives, *Heterocycles*, **89**, 2105-2121 (2014); DOI: 10.3987/COM-14-13065, 査読有
 - ⑥ M. Tayu, K. Higuchi, T. Ishizaki, T. Kawasaki, Thionium-Based One-Pot Construction of Homo-/Heterodimeric Pyrroloindoline from Tryptamine, *Org. Lett.*, **16**, 3613-3615 (2014), DOI: org/10.1021/ol5012373, 査読有
 - ⑦ M. Tayu, K. Higuchi, M. Inaba, T. Kawasaki, Sulfoxide-TFAA and Nucleophile Combination as New Reagent for Aliphatic C-H Functionalization at Indole 2 α -position, *Org. Biomol. Chem.*, **11**, 496-502 (2013); DOI: 10.1039/c2ob26944a, 査読有
 - ⑧ M. Tayu, K. Higuchi, M. Inaba, T. Kawasaki, Sulfoxide-TFAA and Nucleophile Combination as New Reagent for Aliphatic C-H Functionalization at Indole 2 α -position, *Org. Biomol. Chem.*, **11**, 496-502 (2013); DOI: org/10.1016/j.bmc.2012.06.048, 査読有
 - ⑨ M. Shinada, F. Narumi, Y. Osada, K. Matsumoto, T. Yoshida, K. Higuchi, T. Kawasaki, H. Tanaka, M. Satoh, Synthesis of phenserine analogues and evaluation of their cholinesterase inhibitory activities, *Bioorg. Med. Chem.*, **20**, 4901-4914 (2012); DOI: org/10.1016/j.bmc.2012.06.048, 査読有
- 〔学会発表〕 (計 17 件)
- ① 村山明日美、疋田英樹、加藤愛理、樋口和宏、川崎知己、血小板凝集阻害剤を目指した非ペプチド性 RGD ミミックに関する研究、第134薬学会年会、2014/3/25-28、神戸
 - ② 河内晃樹、田湯正法、樋口和宏、川崎知己、DMSO-TFAAによるインドール2位での芳香族求核置換反応の開発、第134薬学会年会、2014/3/25-28、神戸
 - ③ 今西江里、樋口和宏、川崎知己、Roquefortine C と関連化合物の成研究、第68 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2014/11/29-30、新潟
 - ④ 村山明日美、疋田英樹、加藤愛理、樋口和宏、川崎知己、血小板凝集阻害剤を目指した非ペプチド性 RGD ミミックの合成、第68 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2014/11/29-30、新潟
 - ⑤ 田湯正法、樋口和宏、鈴木由衣、川崎知己、キラルスルホキシドを用いた 3 α -インドリルピロロインドリン骨格のワンポット不斉合成法

- の開発、第40回反応と合成の進歩シンポジウム、2014/11/10-11、仙台
- ⑥ 大島稚史、上田玲瑛子、鈴木真、小林恵美子、樋口和宏、川崎知己、キラルプレンステッド酸触媒を用いた Leuconoxine の不斉全合成研究、第44回複素環化学討論会、2014/9/10-12、札幌
 - ⑦ 樋口和宏、田湯正法、稲葉真里、長沼明日香、石崎貴子、川崎知己、インドール 2 α 位と 3 α 位への効率的な置換基導入法開発、第52回日本薬学会 関東支部大会、2014/10/4、町田
 - ⑧ 村山明日美、疋田英樹、樋口和宏、川崎知己、血小板凝集阻害剤を目指した非ペプチド性 RGD ミミックの合成、第133薬学会年会、2013/3/28-30、横浜
 - ⑨ 山本由実子、田湯正法、樋口和宏、川崎知己、インドールアルカロイドの合成に向けた立体選択的 2連続第四級炭素構築反応、第133薬学会年会、2013/3/28-30、横浜
 - ⑩ 大島稚史、上田玲瑛子、鈴木真、小林恵美子、樋口和宏、川崎知己、キラルプレンステッド酸を用いた Mersicarpine の不斉合成研究、第133薬学会年会、2013/3/28-30、横浜
 - ⑪ 田湯正法、樋口和宏、石崎貴子、川崎知己、天然物合成を指向した 3a 位置換ピロロインドリン骨格のワンポット構築反応、第11回次世代を担う有機化学シンポジウム、2013/5/24-25、東京
 - ⑫ 山本由実子、川原塚悠、樋口和宏、川崎知己、環縮合系2連続第四級炭素の立体選択的構築反応とインドールアルカロイド合成への適用、第43回複素環化学討論会、2013/10/17-19、岐阜
 - ⑬ 上田玲瑛子、大島稚史、鈴木真、小林恵美子、樋口和宏、川崎知己、ジエステルの不斉非対称化法に基づいた Leuconoxine の合成研究、第39回反応と合成の進歩シンポジウム、2013/11/5-6、福岡
 - ⑭ 林大悟、月岡直樹、松林喜樹、井上裕貴、樋口和宏、池上洋二、川崎知己、天然物 5-N-Acetylardeemin の誘導体合成と ABCG2 阻害活性評価、第31回メディシナルケミストリーシンポジウム、2013/11/20-22、広島
 - ⑮ 稲葉真里、長沼明日香、田湯正法、樋口和宏、川崎知己、超原子価ヨウ素試薬の介するインドール側鎖でのワンポット C-H 官能基化反応、第38回反応と合成の進歩シンポジウム、2012/11/5-6、東京
 - ⑯ 林大悟、月岡直樹、樋口和宏、井上裕貴、池上洋二、川崎知己、5-N-Acetylardeemin の構造活性相関研究、第64回有機合成化学協会 関東支部シンポジウム、2012/12/1-2、新潟
 - ⑰ K. Higuchi, M. Tayu, M. Inaba, A. Naganuma, T. Kawasaki, Active Thionium Species Mediated Functionalization of

Indoles, The 11th International Symposium on Advanced Technology (ISAT-Special), 2012/10/30, Tokyo

[図書] (計 1 件)

- ① 川崎知己、廣川書店、新有機医薬品合成化学〈日本〉、2012、田口武夫、小林進、東山公男編、第8章 (pp. 263-287)

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