

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460019

研究課題名(和文)新規[3+3]環化付加型反応を基盤とするインドールアルカロイド類合成法の開発

研究課題名(英文)Synthetic study of indolalkaloids using a [3+3] cycloaddition reaction

研究代表者

加藤 信樹 (Kato, Nobuki)

名古屋市立大学・薬学研究科(研究院)・講師

研究者番号：50400221

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：申請者は、1-Alkyl-3-oxidopyridiniumの反応化学種としての有用性に着目し、1-Alkyl-3-oxidopyridiniumと3-methyleneindolenineとの反応によるインドール縮環型9-azabicyclo[3.3.1]nonane骨格の構築を検討した。目的とする反応はしなかったものの研究の過程で予期せず有益な反応に出会うことができた。

また、分子内酸化のカップリングを用いた複雑なかご型構造をもつインドールアルカロイドScholarisine Aの分身骨格構築に成功した。

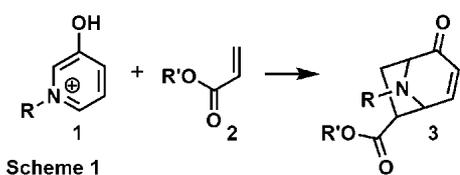
研究成果の概要(英文)：Scholarisine A, isolated from the leaves of *Alstonia scholaris*, is a monoterpene indole alkaloid with an unprecedented cage-like structure. In this paper, preparation of the distinctive cage-like core skeleton of the Scholarisine A is described. The key feature of this synthetic strategy is an intramolecular oxidative coupling reaction at the late stage to construct a 10-oxa-tricyclo[5.3.1.0^{3,8}]undecan-9-one structure fused with indolenine. Intramolecular oxidative coupling using N-iodosuccinimide gave the carbon framework of Scholarisine A in moderate yield, which is the first example of intramolecular oxidative coupling reaction between non-activated enolate and indole. This study lays the foundation for continued investigations toward the total synthesis of Scholarisine A.

研究分野：天然物合成

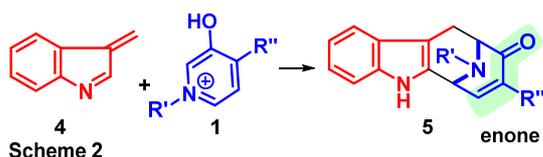
キーワード：インドールアルカロイド 分子内酸化のカップリング かご型構造

1. 研究開始当初の背景

1-Alkyl-3-oxidopyridinium **1** は、求核性と求電子性を併せ持つ魅力的な化学種である。しかしながら有機合成に用いられている例はごくわずかである。申請者は、1-Alkyl-3-oxidopyridinium **1** の反応化学種としての有用性に着目し、**1** の特性を生かした有用な合成法が開発できると考えた。**1** を用いた反応例として、**1** を α,β -不飽和エステル **2** に作用させると 1,3-双極子環化付加反応が進行し、環化体 **3** が得られるという報告がある (Scheme 1)。



申請者は、この反応にヒントを得て **1** と 3-methyleneindolenine **4** とを反応させれば、Scheme 2 のように 1,3-双極子付加環化反応の後、転位反応が進行してインドール縮環型 9-azabicyclo[3.3.1]nonane 骨格 **5** が 1 段階で得られるのではないかと考えた。これは、形式的には[3+3] 環化付加反応といえる。しかしながら、3-methyleneindolenine を親ジエン体や親双極子とした反応は知られていない。見かけ上は環化付加反応でも実際には、段階的な反応形式で反応が進行している。段階的な反応では、しばしば位置選択性の低下が問題となる。本法において、高い位置選択性を実現させるためにも最初の段階は協奏的な 1,3-双極子反応で進行させることが重要であり、いかにして 3-methyleneindolenine を親双極子として働かせるかが本反応のカギとなる。一方、本反応の反応生成物 **5** は α,β -不飽和イオン構造を持っており、これを起点にして様々な置換基を導入でき得ることから、**5** は幅広いインドールアルカロイド合成の有用な中



間体として期待できる。

2. 研究の目的

インドールアルカロイドの多くが顕著な生理活性を持っており、医薬品ならびに健康食品などの主成分として我々の健康を支えている。インドールアルカロイドの効率的な合成法の開発はそれらの生産性を向上させて普及を促し、人々の健康を助ける有益な研究である。本反応の生成物 **5** を共通合成中間体として展開でき得るインドールアルカロイドの例として、抗不整脈薬 Ajmaline やその類縁体である Rauhacline、抗腫瘍性物質 Alstonerine、抗マラリア作用を持つ Alstomacrine などが挙げられる。本反応を基盤としてこれらインドールアルカロイドの合成法確立にも取り組む。

本研究は、1) 1-alkyl-3-oxidopyridinium **1** を用いた新規 [3+3] 環化付加型反応によるインドール縮環型 9-azabicyclo[3.3.1]nonane 骨格の 1 段階構築法の開発、2) 生成物への各種置換基導入の詳細な検討、3) その知見を基にしたインドールアルカロイド合成への展開を目的とする。

3. 研究の方法

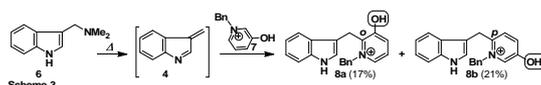
申請者は、1-Alkyl-3-oxidopyridinium **1** と 3-methyleneindolenine **4** とを反応させれば、Scheme 2 のように 1,3-双極子付加環化反応の後、転位反応が進行してインドール縮環型 9-azabicyclo[3.3.1]nonane 骨格 **5** が 1 段階で得られるのではないかと考えた。これは、形式的には[3+3] 環化付加反応といえる。

グラミンを加熱すると 3-methyleneindolenine **4** が生成することが知られている。申請者は、目的の反応を起こすべく、グラミンと 1-benzyl-3-oxidopyridinium を混合し、加熱することにした。

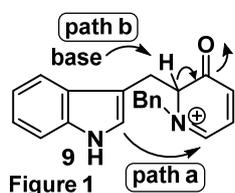
4. 研究成果

申請者は、目的の反応を起こすべく、グラ

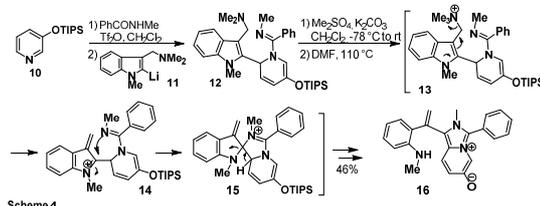
ミン 6 と 1-benzyl-3-oxidopyridinium 7 を混合し、加熱したところ 4 と 7 が芳香族求電子置換反応を起こした 8a と 8b が得られた (Scheme 3)。



目的とする 1,3-双極子反応からの転位による 9-azabicyclo[3.3.1]nonane 骨格形成反応は進行しなかったが、この反応の中間体である 9 から Figure 1 の再芳香環化 (path b) よりも速く path a の環化反応を進行させることができれば目的の 9-azabicyclo[3.3.1]nonane 骨格が得られると考え、種々検討を行ったが、芳香族求電子置換反応を起こした 8a と 8b が得られるのみで目的の 9-azabicyclo[3.3.1]nonane 骨格を得ることは出来なかった。また、8a と 8b からの環化反応についても検討したが、環化反応は進行しなかった。おそらく配座的な問題で反応点同士が近づけないためと考えられる。

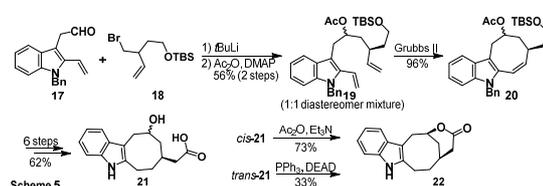


ピリジンユニットの再芳香環化は、ピリジンへの求核付加反応を先に行えば回避できる。Figure 1の中間体9が再芳香環化するのは、ピリジン窒素に正電荷があるためであるが、ピリジンへの求核付加で生じる反応中間体には正電荷がないためである。そこで、まずChretteらの報告に従いヒドロキシピリジン誘導体10とグラミン誘導体11をカップリングさせてジヒドロピリジン12とした後、硫酸ジメチルを用いてグラミンのジメチルアミノ基をトリメチルアンモニウム基に変換して活性化させて環化を試みた (Scheme 4)。しかしながら目的の反応は進行せず、インドール環が開環した化合物16が得られた。現在、更なる条件検討を行い 9-azabicyclo[3.3.1]nonane 骨格が得られる反応条件を探索中である。



これとは別に分子内酸化的カップリングによる Scholarisine A のかご型構造構築を試みた。

合成したアルデヒド 17 と臭化物 18 をカップリングしてジエン 19 とした後、第 2 世代 Grubbs 触媒を用いた閉環メタセシスにより 8 員環を構築してシクロオクテン 20 を得た (Scheme 5)。その後、6 段階を経てヒドロキシカルボン酸 21 へと変換し、22 の cis 体を混合酸無水物法で、trans 体を光延ラクトン化法によりそれぞれ分子内酸化的カップリング前駆体 22 へと誘導した。



得られた前駆体 22 を用いて分子内酸化的カップリングを検討した (Table 1)。最初に Baran らの報告にある鉄錯体ならびに銅錯体を酸化剤として用いたところ鉄錯体では反応は進行せず、銅錯体を用いたときに低収率ながら分子内酸化的カップリングが進行した (entries 1-2)。次に、Ma らが分子内酸化的カップリングで用いているヨウ素を用いたところ収率が 59% まで向上した (entry 3)。この結果を経て、各種ヨウ素反応剤を検討したところ NIS を用いたときに 63% と最も良い結果を与えた (entry 4)。

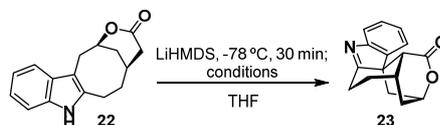


Table 1

Entry	Oxidant (eq.)	Temperature	Time	Yield (%)
1	copper(II) 2-ethylhexanoate (1.5)	-78 °C	1 h	7
2	Fe(acac) ₃ (2.2)	-78 °C	2 h	0
3	I ₂ (1.5)	-78 °C	40 min	59
4	NIS (1.5)	-78 °C	2 h	63

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 9 件)

Tsugunori Watanabe, Naoki Umezawa, Nobuki Kato,* Tsunehiko Higuchi,* Synthesis of the Carbon Framework of Scholarisine A by Intramolecular Oxidative Coupling, *Chem. Eur. J.* 査読有, **2013**, *19*, 4255-4261.

Efficient oxidation of ethers with pyridine N-oxide catalyzed by ruthenium porphyrins, Nobuki Kato, Yu Hamaguchi, Naoki Umezawa, Tsunehiko Higuchi, *J. Porphyrins Phthalocyanines* 査読有, **2015**, *19*, 411-416.

Yukinobu Noritake, Naoki Umezawa, Nobuki Kato, Tsunehiko Higuchi, Manganese salen complexes with acid-base catalytic auxiliary: Functional mimetics of catalase, *Inorg. Chem.* 査読有, **2013**, *52*, 3653-3662.

Naoki Umezawa, Yuhei Horai, Yuki Imamura, Makoto Kawakubo, Mariko Nakahira, Nobuki Kato, Akira Muramatsu, Yuko Yoshikawa, Kenichi Yoshikawa, Tsunehiko Higuchi, Structurally Diverse Polyamines: Solid-Phase Synthesis and Interaction with DNA, *ChemBioChem* 査読有, **2015**, *12*, 1694-1698.

Shunsuke Saito, Hiro Ohtake, Naoki Umezawa, Yuko Kobayashi, Nobuki Kato, Masaaki Hirobe, Tsunehiko Higuchi, Nitrous oxide reduction-coupled alkene-alkene coupling catalysed by metalloporphyrins, *Chem. Commun.* 査読有, **2013**, *49*, 8979-8981.

他 4 件

〔学会発表〕(計 22 件)

Nobuki Kato, Tsugunori Watanabe, Naoki Umezawa, Tsunehiko Higuchi, Synthetic Study of Scholarisine A, 10 th International Symposium on Carbanion Chemistry, 2013 年 9 月 24 日(京都)
加藤信樹、渡辺二規、梅澤直樹、樋口恒

彦、Scholarisine A の合成研究、新学術領域研究「天然物ケミカルバイオロジー～分子標的と活性制御～」第 6 回公開シンポジウム、2014 年 5 月 24 日(名古屋)
加藤信樹、渡辺二規、梅澤直樹、樋口恒彦、Scholarisine A の合成研究、第 56 回天然有機化合物討論会、2014 年 10 月 16 日(高知)

他 19 件

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 1 件)

名称: Compound having antimalarial activity, and antimalarial drug
発明者: Higuchi Tsunehiko; Kato Nobuki; Umezawa Naoki
権利者: 公立大学法人名古屋市立大学
種類:
番号: WO 2015133280
出願年月日: 2015 年 9 月 11 日
国内外の別: 国外

取得状況(計 1 件)

名称: ポルフィリン系触媒、ポルフィリン化合物、及びポルフィリン化合物の製造方法
発明者: 樋口恒彦、加藤信樹、梅澤直樹、稲垣秀樹
権利者: 公立大学法人名古屋市立大学
種類:
番号: 特開 2014-195800
取得年月日: 2014 年 10 月 16 日
国内外の別: 国内

〔その他〕
ホームページ等
<http://www.orgchem1.chem.tohoku.ac.jp/orgchem1/Home.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

加藤 信樹 (KATO NOBUKI)
名古屋市立大学・大学院薬学研究科・講師
研究者番号: 50400221

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3)連携研究者 ()

研究者番号：