

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 9 月 12 日現在

機関番号：32684

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25860014

研究課題名(和文) 3a位置換ピロロインドールのワンポット構築反応の開発と生物活性天然物の網羅的合成

研究課題名(英文) Development of one-pot synthesis of 3a-substituted pyrroloindole and exhaustive synthesis of associated biologically active natural products

研究代表者

田湯 正法 (Tayu, Masanori)

明治薬科大学・薬学部・助手

研究者番号：20632780

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：DMSO/Tf20により誘起される3a位置換ピロリンドール骨格ワンポット構築反応を開発した。また、インドリン求核剤を用いた3-(1-インドリル)ピロロインドール骨格構築法を見出し、(±)-psychotriasineの全合成に適用した。さらに、求核剤としてトリプタミンを用い、二連続第四級炭素を有するビスピロロインドール骨格のワンポット構築に成功した。また、原料と異なるトリプタミンを反応させ、初のヘテロ二量体ワンポット合成法を見出した。さらに、新規に設計したC2対称キラルスルホキシドを用いて、エナンチオ選択的構築法を開発し、(+)-psychotriasineの合成に適用した。

研究成果の概要(英文)：DMSO/Tf20 Mediated one-pot construction of 3a-substituted pyrroloindole framework has been developed. In investigation of a variety of nucleophiles, the synthetic method of 3-(1-indolyl)pyrroloindole framework with indoline nucleus has been developed, which was applied in total synthesis of (±)-psychotriasine.

In the case of tryptamine nucleophile, one-pot synthesis of bisquaternary carbon containing bispyrroloindole core has been achieved. Furthermore, the first one-pot heterodimerization has been successfully developed with tryptamine derivative which was different from starting one. In addition, enantioselective synthetic method has been achieved with newly designed C2-symmetric chiral sulfoxide. The synthetic utility of this method was declared through the enantioselective total synthesis of (+)-psychotriasine.

研究分野：有機化学

キーワード：インドール 天然物合成 不斉合成 C2対称性 スルホキシド

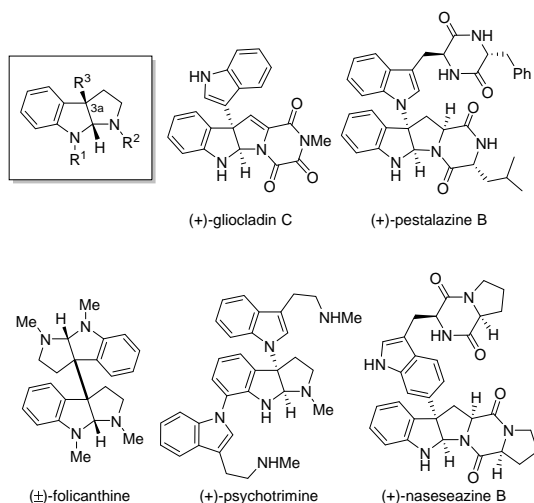
## 1. 研究開始当初の背景

3a 位置換ピロロインドール骨格は生物活性アルカロイドにおける鍵骨格のひとつである (図 1)。本骨格を有する天然物は多様な生物活性を示すため、その構築法の開発が活発に展開され、いくつかの合成法が報告されている。

代表例としてトリプトファン誘導体を臭素化し、3a-プロモピロロインドールとした後、銀塩と求核剤を反応させるものや、セレン化の後、スズ試薬を反応させるものがあるものの、ステップワイズな反応であることや毒性のある試薬を用いる点に課題があった。

さらに、ピロロインドール骨格が 3a 位同士で連結された二量体であるビスピロロインドール骨格も注目を集めており、ホモ二量体の合成法の開発が精力的に展開されてきた。一方で、ヘテロ二量体の合成は困難であり、カップリングによる骨格構築法として、ヘテロスルファミドを経る多段階合成法のみが報告されている。

図1; 3a位置換ピロロインドール骨格と関連天然物



## 2. 研究の目的

すでに本研究代表者は、スルホキシドと酸無水物から生じるアシロキシチオニウムに 2 位置換インドールと求核剤を反応させ、インドール 2α 位をワンポットで官能基化する反応を開発している。そこで本反応を、3 位置換インドールであるトリプタミンに適用し、3a 位置換ピロロインドール骨格ワンポット構築反応の開発と、本骨格を有する天然物の簡便な合成への展開を目指した。

(1) 3a 位置換ピロロインドール骨格のワンポット構築反応の開発と多数の生物活性天然物の網羅的合成

(2) キラルスルホキシドを用いたエナンチオ選択的反応の開発と天然物の光学活性体合成

## 3. 研究の方法

(1) 3a 位置換ピロロインドール骨格のワンポット構築反応の開発と多数の生物活性天然物の網羅的合成

まず、本骨格構築反応の最適条件を探索した後、天然物の 3a 位置換基に合わせた適切な求核剤を用い、多種のピロロインドール天然物の合成へ展開する。

(2) キラルスルホキシドを用いたエナンチオ選択的反応の開発と天然物の光学活性体合成

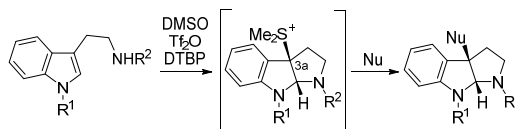
キラリティーを有するスルホキシドを用いてエナンチオ選択的な反応へ展開し、天然物の不斉合成に適用する。

## 4. 研究成果

(1) 3a 位置換ピロロインドール骨格のワンポット構築反応の開発と多数の生物活性天然物の網羅的合成

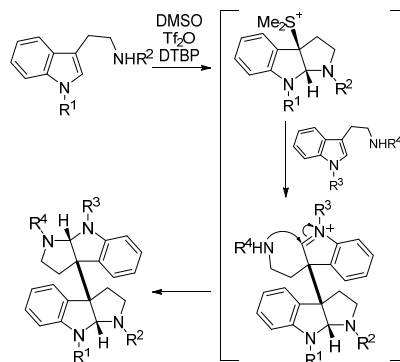
求核剤に *N*-メチルインドールを用いて反応条件を詳細に検討した結果、スルホキシドとしてジメチルスルホキシド (DMSO)、酸無水物としてトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (Tf<sub>2</sub>O) が適切であることと、反応系内にプロトントラップ (2,6-ジ-*t*-ブチルピリジン; DTBP) の添加が必要であることがわかった。さらに、原料であるトリプタミン誘導体のインドール窒素およびアミン窒素の保護基は、嵩の小さいものほど高収率で目的物を与えることが明らかになった (図 2)。

図2; 3a位置換ピロロインドール骨格ワンポット構築反応



次に、二量化によるビスピロロインドール骨格の構築を行った (図 3)。すなわち、求核剤として原料と同じトリプタミン誘導体を用いて、ワンポットホモ二量化を、原料と異なるトリプタミン誘導体を反応させ、ワンポ

図3; ビスピロロインドール骨格構築反応



ットでのヘテロ二量化を達成した。なお、本反応をホモ二量体天然物(±)-folicanthine、ヘテロ二量体天然物(±)-calycanthidine および(±)-chimonanthidine の合成へ適用した。

また、3a 位に導入する求核剤を種々検討するなかで、インドリン求核剤を用いた場合、3a-(1-インドレニル)ピロロインドールが生じた。これを直ちに酸化したところ、3a-(1-インドリル)ピロロインドール骨格へ変換でき、3a 位への 1-インドリル基の効率的な導入法になることがわかった (図 4)。さらに、本骨格を有する天然物(±)-psychotriasine の全合成へ展開できた。なお、合成した天然物は図 5 にまとめてある

図4: 3a-(1-インドリル)ピロロインドール骨格構築反応

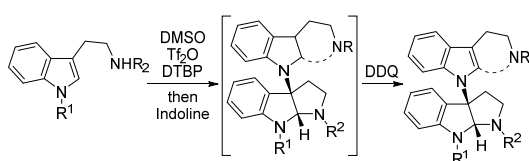
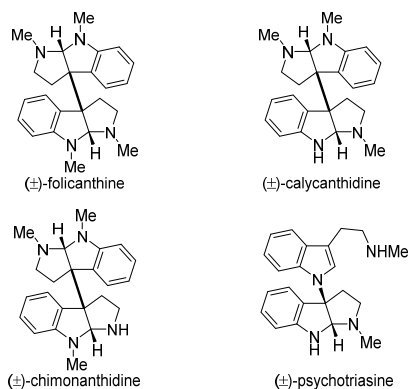


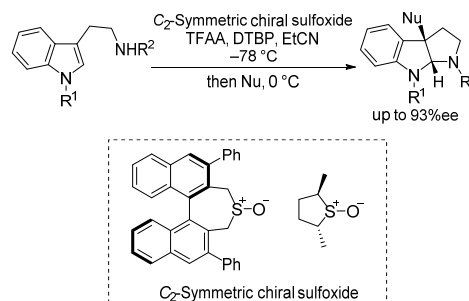
図5: 合成したピロロインドール天然物



(2) キラルスルホキジドを用いたエナンチオ選択的反応の開発と天然物の光学活性体合成

ジメチルスルホキジドの代わりにキラルスルホキジドを用いてエナンチオ選択的反応へ展開した。まず、硫黄原子上にキラリティーを有するスルホキジドを用いて検討を行ったが、目的の 3a 位置換ピロロインドールはラセミ体として生成した。本結果はスルホキジドと酸無水物との反応で生じるキラルなアシロキシチオニウムとアキラルなスルフランとの間に平衡があるためであると考え、骨格自体にキラリティーを持つ C<sub>2</sub> 対称キラルスルホキジドを新規に設計し、これを用いて検討を行った。その結果、テトラヒドロチオフェン骨格を有する C<sub>2</sub> 対称キラルスルホキジドを用いることで、高エナンチオ選択的に 3a 位置換ピロロインドール骨格を構築できた (図 6)。また、3a 位に導入する求核剤

図6: C<sub>2</sub>対称キラルスルホキジドを用いたエナンチオ選択的反応への展開



を検討するなかで、上記ホモ二量化反応に本不斉反応を適用した結果、ビスピロロインドールが生じ、二連続第四級炭素を高エナンチオ選択的に構築できた。さらに上記 psychotriasine のラセミ合成に本不斉反応を適用し、(+)-psychotriasine の合成を達成した。

## 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 3 件) すべて査読あり

Thionium-Based One-Pot Construction of Homo-/Heterodimeric Pyrroloindoline from Tryptamine

M. Tayu, K. Higuchi, T. Ishizaki, T. Kawasaki, *Org. Lett.* **16**, 3613-3615 (2014)

DMSO/Tf<sub>2</sub>O-mediated cross-coupling of tryptamine with substituted aniline to access C3a-N1'-linked pyrroloindoline alkaloids

M. Tayu, T. Ishizaki, K. Higuchi, T. Kawasaki, *Org. Biomol. Chem.* **13**, 3863-3865 (2015)

C<sub>2</sub>-Symmetric Chiral Sulfoxide-Mediated Intermolecular Interrupted Pummerer Reaction for Enantioselective Construction of C3a-Substituted Pyrroloindolines

M. Tayu, Y. Suzuki, K. Higuchi, T. Kawasaki, *Synlett* 941-945 (2016)

〔学会発表〕(計 6 件)

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; 田湯正法、樋口和宏、石崎貴子、川崎知己; 第 11 回次世代を担う有機化学シンポジウム; 2013/05

高効率の 3a 位置換ピロロインドリン骨格構築法の開発と天然物合成への応用; 田湯正法、樋口和宏、石崎貴子、川崎知己; 第 39 回反応と合成の進歩シンポジウム; 2013/11

3a 位置換ピロロインドリンの one-pot 合成法; 石崎貴子、田湯正法、樋口和宏、川崎知己; 日本薬学会第 134 年会; 2014/03

キラルスルホキシドを用いた 3a- 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；田湯正法，樋口和宏，鈴木由衣，川崎知己；第 40 回反応と合成の進歩シンポジウム；2014/11

C<sub>2</sub> 対称キラルスルホキシドにより誘起されるエナンチオ選択的分子間 Interrupted Pummerer 反応；田湯正法、鈴木由衣、樋口和宏、川崎知己；第 45 回複素環化学討論会；2015/11

Chiral Sulfoxide-Mediated First Intermolecular Interrupted Pummerer Reaction for Enantioselective Synthesis of C3a-Substituted Pyrroloindolines; M. Tayu, Y. Suzuki, K. Higuchi, T. Kawasaki; 13th International Kyoto Conference New Aspects of Organic Chemistry; 2015/11

〔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

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

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

田湯正法 (TAYU, Masanori)  
明治薬科大学・薬学部・助手  
研究者番号：20632780

### (2) 研究分担者

なし