

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 15 日現在

機関番号：30110

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460012

研究課題名(和文) 機能性合成素子を基盤とする生理活性インドールアルカロイドの合成研究

研究課題名(英文) Synthesis of bioactive indole alkaloid using functionalised synthetic synthon

研究代表者

石倉 稔 (Ishikura, Minoru)

北海道医療大学・薬学部・教授

研究者番号：10146011

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)：有用な機能性合成中間体であるインドリルボレートを用いるタンデム型クロスカップリング反応を鍵反応とするピリドカルバゾールアルカロイドの合成法の開発を行った。本合成では銅錯体を用いる6-電子環状反応をもちいることで、ヘキサトリエン中間体の環化反応を大きく改善することができた。合成できたアルカロイドの抗腫瘍性活性についての評価を行った。  
インドール-3-アルデヒドあるいは-3-カルボン酸の酸化的カップリングを用いるインドロキナゾリンアルカロイドの簡便合成法を開発できた。

研究成果の概要(英文)：Cross-coupling reaction of indolyborate was used for concise total syntheses of pyrido[4,3-b]carbazole alkaloids. Unprecedented use of copper(I) triflate toluene complex for electrocyclization of hexatriene intermediate successfully improved the construction of pyridocarbazoles. Evaluation of synthetic alkaloids against HCT-116 and HL-60 cell lines was carried out. Concise syntheses of indoloquinazoline alkaloids were developed. Oxidative dimerization of indole-3-carbaldehyde provided tryptanthrin in a one-pot. Further transformation of tryptanthrin through Baeyer-Villiger oxidation provided cephalanthrin A. Oxidative coupling between indole-3-carboxylate and isatoic anhydride provided phaitanthrin E.

研究分野：有機合成化学

キーワード：インドリルボレート インドールアルカロイド クロスカップリング 電子環状反応 ピリドカルバゾールアルカロイド インドロキナゾリンアルカロイド 酸化的カップリング

### 1. 研究開始当初の背景

ホウ素化学に関してはこれまでに多くの優れた研究成果が報告されている。しかし、ホウ素化学と複素環化学領域との接点にはほとんど関心が向けられていなかった。我々はこれまでほとんど関心を集めていなかったホウ素置換複素環化合物の反応性と合成化学的応用性にいち早く着目し、ピリジルボランなどの新規化合物の合成と反応性について新しい知見を明らかとしてきた。この過程でインドリボレートを持つ高い反応性に着目し、その合成中間体としての有用性についてこれまで数多くの知見を報告している。最近、ケイ素、スズ、亜鉛、ホウ酸などを置換基とするインドール化合物の利用について報告されているが応用性には限られたものがある。インドリボレートはクロスカップリング反応、分子内アルキル転位、トランスメタル化反応などの多様な反応性を有することから、潜在する合成化学的応用性には高いものがある。

### 2. 研究の目的

本研究では、インドリボレートおよびセロトニンの合成素子としての活用についてさらなる展開を検討する。医薬品開発におけるインドール化合物の重要性はよく知られており、本研究における研究成果は、インドール誘導体の合成研究およびホウ素化学の進歩に貢献できる。

### 3. 研究の方法

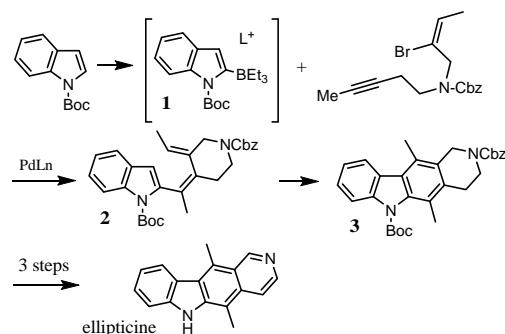
インドリボレートを用いるクロスカップリング反応を鍵反応とするカロトリキシンおよびピリドカルバゾールの合成をすすめる。

### 4. 研究成果

#### (1) インドリボレートを用いるアルカロイドの合成

エリプチシン、オリバシンは古くから知られるピリドカルバゾールアルカロイドであり、強い抗腫瘍活性を有することが報告されている。現在でも、数多くの誘導体が合成され、臨床応用への検討が続けられている。

先に、我々はインドリボレートを用いるクロスカップリング反応を鍵段階とするエリプチシンの短工程合成法を報告している (Scheme 1)。



Scheme 1

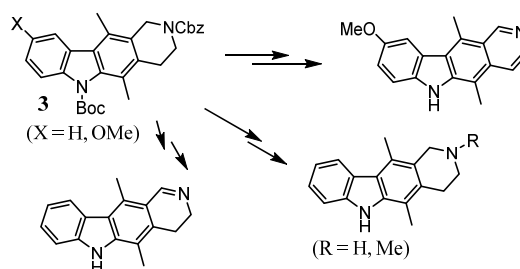
しかし、この合成法では、光照射によるヘキサトリエン中間体 2 の 6π-電子環状反応によるピリドカルバゾール 3 の構築を含んでいる。このため、反応のスケールアップが難しい、低収率などの問題を残していた。本研究では、先に開発した銅錯体による 6π-電子環状反応を用いることで、これらの問題を改善できるものと考え、検討を行った。

まず、1 当量の錯体を用いて 2 環化反応を行い、高い収率で環化生成物 3 を得ることができた。さらに、触媒量 (10 mol%) の銅錯体を用いても、PCC (1.2 equiv) を共存させると高収率で反応が進行することを明らかとできた (Table 1)。

Table 1 Cyclization of 2

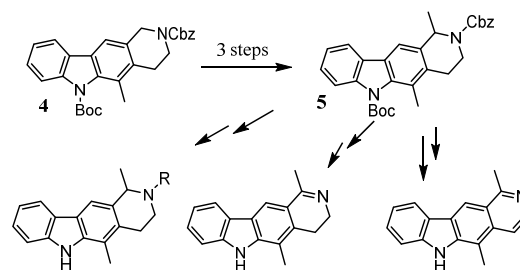
Cu complex	3
1 equiv	80%
0.1 equiv	65%
0.1 equiv + PCC (1.2 equiv)	80%

ピリドカルバゾール中間体 3 を用いてエリプチシン関連アルカロイドの全合成を行った (Scheme 2)。



Scheme 2

さらに、カルバゾール 4 から変換される 5 を共通中間体とするオリバシン関連アルカロイドの全合成を達成した (Scheme 3)。

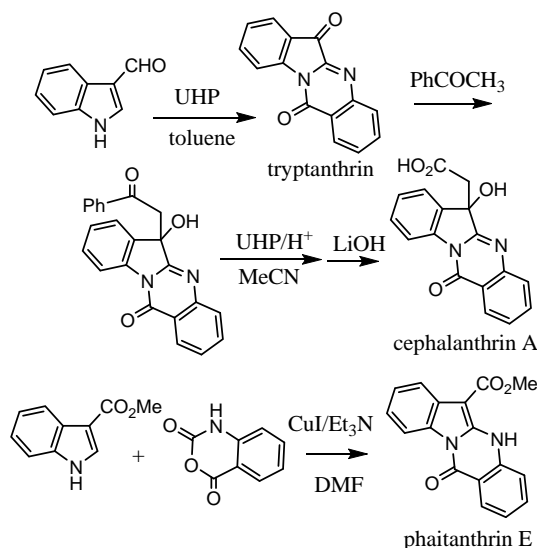


Scheme 3

また、これまでエリプチシン、オリバシンの抗腫瘍活性評価については多数の報告があるが、その他のアルカロイドについての報告はない。今回合成することができたアルカロイドとその誘導体について、HCT-116 および HL-60 を用いて抗腫瘍活性の評価を行った。

## (2) インドロキナゾリンアルカロイドの合成

インドロキナゾリン骨格を有するアルカロイドは多様な生理活性を示すことから注目を集めている。我々は、indole-3-carbaldehyde の酸化的二量化反応による tryptanthrin の one-pot 合成法を開発した。さらに、tryptanthrin からバイヤーピリガ-酸化による cephalanthrin A、および indole-3-carboxylate とイサト酸無水物との酸化的カップリングによる phaitanthrin E の合成法を開発した (Scheme 4)。



Scheme 4

## 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 11 件)

Concise synthesis of carbazole-1,4-quinones using tandem RCM and dehydrogenation reactions under an oxygen atmosphere and evaluation of their antiproliferative activity against HCT-116 and HL-60 cells; Takashi Nishiyama, Noriyuki Hatae, Teruki Yoshimura, Sawa Takagi, Takumi Abe, Minoru Ishikura, Tominari Choshi, *Eur. J. Med. Chem.*, **2016**, *121*, 561-577. (DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.05.065) 査読あり

クロスカップリング反応を基軸とするインドールアルカロイドの合成; 阿部 匠, 石倉 稔, *有機合成化学協会誌*, **2016**, *74*, 117-129. (<http://www.jstage.jst.go.jp/browse/yukigoseikyokaishi/-char/ja>) 査読あり

A one-pot synthesis of phaitanthrin E through intermolecular condensation/intramolecular aryl C-H amination cascade; Tomoki Itoh, Takumi Abe, Tominari Choshi, Takashi Nishiyama, Minoru Ishikura, *Heterocycles*, **2016**, *92*, 1132-1136. (DOI: 10.3987/COM-16-13465) 査読あり

Concise total syntheses of pyrido[4,3-*b*]carbazole alkaloids using copper-mediated electrocyclization; Tomoki Itoh, Takumi Abe, Tominari Choshi, Takashi Nishiyama, Reiko Yanada, Minoru Ishikura, *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, 2290-2299. (DOI: 10.1002/ejoc.201600246) 査読あり

Total synthesis of carbazole-1,4-quinone alkaloid koeniginequinones A and B based on a one-pot cyclocarbonylation procedure from 2-alkenyl-3-indole; Takashi Nishiyama, Nanase Satsuki, Satoshi Hibino, Mami Fujii, Takumi Abe, Minoru Ishikura, Tominari Choshi, *Heterocycles*, **2016**, *93*, 84-100. (DOI: 10.3987/COM-15-S(T)5) 査読あり

Copper-catalyzed Tandem Amide N-Arylation and Regioselective Cyclization of 2-Alkynyl-benzamides; Hideki Minami, Takuya Sueda, Noriko Okamoto, Yoshihisa Miwa, Minoru Ishikura, Reiko Yanada, *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, 541-548. (DOI: 10.1002/ejoc.201501330) 査読あり

Simple indole alkaloids and those with a non-rearranged monoterpene unit; Minoru Ishikura, Takumi Abe, Tominari Choshi, and Satoshi Hibino, *Nat. Prod. Rep.*, **2015**, *32*, 1389-1471. (DOI: 10.1039/c5np00032g) 査読あり

Cu-Mediated oxidative dimerization of skatole to tryptanthrin, an indolo[2,1-*b*]quinazoline alkaloid; Tomoki Itoh, Takumi Abe, Shuhei Nakamura, Minoru Ishikura, *Heterocycles*, **2015**, *91*, 1423-1428. (DOI: 10.3987/COM-15-13228) 査読あり

Pd-Catalyzed intramolecular oxidative coupling reaction of 1,1'-carbonyldiindoles; Takumi Abe, Minoru Ishikura, *Heterocycles*, **2015**, *90*, 673-680. (DOI: 10.3987/COM-14-S(K)28) 査読あり

N-Substituted calothrixin B derivatives inhibited the proliferation of HL-60 promyelocytic leukemia cells; Noriyuki Hatae, Risa Satoh, Hitomi Chiba, Takahiro Osaki, Takashi Nishiyama, Minoru Ishikura, Takumi Abe, Satoshi Hibino, Tominari Choshi, Chiaki Okada, Eiko Toyota, *Med. Chem. Res.*, **2014**, *23*, 4956-4961. (DOI: 10.1007/s00044-014-1061-6) 査読あり

One-pot synthesis of tryptanthrin by the Dakin oxidation of indole-3-carbaldehyde; Takumi Abe, Tomoki Itoh, Tominari Choshi, Satoshi Hibino, Minoru Ishikura, *Tetrahedron Lett.*, **2014**, *55*, 5268-5270. (DOI: 10.1016/j.tetlet.2014.07.113) 査読あり

[学会発表](計 35 件)

オリバシン及び関連アルカロイドの全合成; 伊藤智貴、石倉稔; 日本薬学会第 137 年会「仙台国際センター(宮城県・仙台市)」2017 年 3 月 24-27 日

カスケード反応を利用した phai tanthrin E のワンポット合成; 阿部匠、伊藤智貴、石倉稔; 第 42 回反応と合成の進歩シンポジウム「静岡県清水文化会館マリナート(静岡県・静岡市)」2016 年 11 月 7-8 日

セファランスリン A の簡便合成; 伊藤智貴、阿部匠、石倉稔; 第 46 回複素環化学討論会「金沢歌劇座(石川県・金沢市)」2016 年 9 月 26-28 日

Indolo[2,1-b]quinazoline アルカロイドの簡便合成; 阿部匠、伊藤智貴、田口諒、石倉稔; 第 58 回天然有機化合物討論会「東北大学百周年記念会館川内萩ホール(宮城県・仙台市)」2016 年 9 月 14-16 日

One-pot access to tryptanthrins via oxidative dimerization; Tomoki Itoh, Takumi Abe, Takashi Nishiyama, Tominari Choshi, Minoru Ishikura; 27th International Conference on Organometallic Chemistry 「Melbourne (Australia)」2016 年 7 月 17-22 日

Catalytic synthesis of carbazole alkaloids using Cu-complexes; Takumi Abe, Tomoki Itoh, Takashi Nishiyama, Tominari Choshi, Minoru Ishikura; 27th International Conference on Organometallic Chemistry 「Melbourne (Australia)」2016 年 7 月 17-22 日

One-pot synthesis of carbazole-1,4-quinones through Pd-catalyzed cyclocarbonylation; Takashi Nishiyama, Mami Fujii, Nanase Satsuki, Satoshi Hibino, Noriyuki Hatae, Takumi Abe, Minoru Ishikura, Tominari, Choshi; 27th International Conference on Organometallic Chemistry 「Melbourne (Australia)」2016 年 7 月 17-22 日

Concise synthesis of azafluorenone alkaloids, nychine and its application to indeno[1,2-c]-isoquinolines; Tominari Choshi, Takaya Fujisawa, Takumi Abe, Minoru Ishikura, Takashi Nishiyama; 27th International Conference on Organometallic Chemistry 「Melbourne (Australia)」2016 年 7 月 17-22 日

ラン科植物アルカロイド(±)-cephalanthrin A の合成; 伊藤智貴、田口諒、堀川聡太、阿部悠太、阿部匠、石倉稔; 日本薬学会北海道支部第 143 回例会「札幌コンベンションセンター(北海道・札幌市)」2016 年 5 月 14-15 日

ラン科植物アルカロイド(±)-cephalanthrin A の合成; 加藤彰仁、片倉佐都子、伊藤智貴、阿部匠、石倉稔; 日本薬学会北海道支部第 143 回例会「札幌コンベンションセンター(北海道・札幌市)」2016 年 5 月 14-15 日

Iheyamine の合成研究; 藤田晋太郎、竹場光笛、近井優斗、山田康司、石倉稔; 日本薬学会北海道支部第 143 回例会「札幌コンベンションセンター(北海道・札幌市)」2016 年 5 月 14-15 日

インドール 2,3 位のアセトナイドへの変換; 佐藤那央子、西谷直人、下澤可南子、山田康司、石倉稔; 日本薬学会北海道支部第 143 回例会「札幌コンベンションセンター(北海道・札幌市)」2016 年 5 月 14-15 日

スカトールの C-H 酸化反応を経由する tryptanthrin の合成; 阿部匠、伊藤智貴、石倉稔; 日本薬学会第 136 年会「パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)」2016 年 3 月 26-29 日

Baeyer-Villiger 転位反応を用いた

- cephalanthrin A の合成; 伊藤智貴、田口諒、堀川聡太、阿部悠太、阿部匠、石倉稔; 日本薬学会第 136 年会「パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)」2016 年 3 月 26-29 日
- 活性メチレン化合物との置換反応を経由したインドール誘導体の合成; 山田康司、石倉稔; 日本薬学会第 136 年会「パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)」2016 年 3 月 26-29 日
- Tryptanthrin 類の簡便合成; 伊藤智貴、阿部匠、石倉稔; 第 45 回複素環化学討論会「早稲田大学国際会議場(東京都)」2015 年 11 月 19-21 日
- 3-プロモインドリン中間体を用いたビスインドリルベンゼン誘導体の合成; 山田康司、石倉稔; 第 45 回複素環化学討論会「早稲田大学国際会議場(東京都)」2015 年 11 月 19-21 日
- Concise Synthesis of Tryptanthrins; 伊藤智貴、阿部匠、西山卓志、町支臣成、日比野俐、石倉稔; 13th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry「リーガロイヤルホテル京都(京都市・京都市)」2015 年 11 月 9-13 日
- スカトールの酸化的二量化反応によるインドロキナゾリンのワンポット合成; 阿部匠、伊藤智貴、仲村修平、石倉稔; 第 41 回反応と合成の進歩シンポジウム(近畿大学 11 月ホール「(大阪府・東大阪市)」2015 年 10 月 26-27 日
- A novel approach to BIMs using Bartoli Indolization; 阿部匠、仲村修平、石倉稔, 18th Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis「Sitges (Spain)」2015 年 6 月 28-7 月 2 日
- ① Cu-PCC を用いるスカトールの新規酸化反応の開発; 仲村修平、阿部匠、松野健一、舟越健造、石倉稔; 日本薬学会北海道支部第 142 回例会「札幌コンベンションセンター(北海道・札幌市)」2015 年 5 月 16-17 日
- ② オリバシンおよび関連アルカロイドアルカロイドの合成研究; 伊藤智貴、阿部匠、中村玲菜、伊礼理秀、石倉稔; 日本薬学会北海道支部第 142 回例会「札幌コンベンションセンター(北海道・札幌市)」2015 年 5 月 16-17 日
- ③ アゼピノ[3,2-b;4,5-b']ジインドールの合成研究; 佐藤雅斗、久保雄大、鈴木里奈、吉谷友志、山田康司、石倉稔; 日本薬学会北海道支部第 142 回例会「札幌コンベンションセンター(北海道・札幌市)」2015 年 5 月 16-17 日
- ④ 新規タンデム Dakin 酸化反応による Tryptanthrin の簡便合成; 阿部匠、伊藤智貴、石倉稔; 日本薬学会第 135 年会「神戸サンボーホール(兵庫県・神戸市)」2015 年 3 月 25-28 日
- ⑤ ラン科植物アルカロイド Phai tanthrin E の合成研究; 伊藤智貴、阿部匠、石倉稔; 日本薬学会第 135 年会「神戸サンボーホール(兵庫県・神戸市)」2015 年 3 月 25-28 日
- ⑥ ジインドリルアレーン類の合成; 山田康司、石倉稔; 日本薬学会第 135 年会「神戸サンボーホール(兵庫県・神戸市)」2015 年 3 月 25-28 日
- ⑦ インドロキナゾリンの簡便合成; 阿部匠、伊藤智貴、石倉稔; 第 40 回反応と合成の進歩シンポジウム「東北大学萩ホール(宮城県・仙台市)」2014 年 11 月 10-11 日
- ⑧ 銅触媒 6-電子環状反応を鍵反応とした抗腫瘍性インドールアルカロイドの全合成; 阿部匠、石倉稔; 第 56 回天然有機化合物討論会「高知県立県民文化ホール(高知県・高知市)」2014 年 10 月 15-17 日
- ⑨ Bartoli インドール合成の新展開: 3,3'-ビスインドリルアルカン類のワンポット合成; 阿部匠、中村修平、石倉稔; 第 44 回複素環化学討論会「札幌市民ホール(北海道・札幌市)」2014 年 9 月 10-12 日
- ⑩ One-pot Access to 3,3'-Bisindolylmethanes through the Bartoli Indole Synthesis; Takumi Abe, Tomoki Ito, Tominari Choshi, Satoshi Hibino, Minoru Ishikura; 14th Belgian Organic Synthesis Symposium「Louvain-la-Neuve (Belgium)」2014 年 7 月 13-18 日
- ⑪ A novel one-pot synthesis of carbazole-1,4-quinones through Pd-catalyzed cyclo-carbonylation, desilylation and oxidation processes from 3-iodo-2-propenylindoles; Tominari Choshi, Takashi Nishiyama, Mami Fujii, Nanase Satsuki, Takaya Fujiwaki, Takumi Abe, Minoru Ishikura, Satoshi Hibino; 14th Belgian Organic Synthesis Symposium「Louvain-la-Neuve (Belgium)」2014 年 7 月 13-18 日
- ⑫ Dakin 反応を利用したインドロキナゾリ

ンのワンポット合成法の開発；伊藤 智貴、阿部 匠、大谷 千尋、石倉 稔；日本薬学会北海道支部第 141 回例会「札幌コンベンションセンター（北海道・札幌市）」2014 年 5 月 24-25 日

③③ 銅触媒環化反応を用いるエリプチシンの改良合成；内山 章、阿部 匠、大森 雄次郎、石倉 稔；日本薬学会北海道支部第 141 回例会「札幌コンベンションセンター（北海道・札幌市）」2014 年 5 月 24-25 日

③④ アレーン求核種を用いるビスインドール類の合成研究；横山 翔平、大場 一生、坂東 佳太、山田 康司、石倉 稔；日本薬学会北海道支部第 141 回例会「札幌コンベンションセンター（北海道・札幌市）」2014 年 5 月 24-25 日

③⑤ 活性メチレン化合物を用いるインドール誘導体の合成；與佐岡 綾乃、飯田 志織、山田 康司、石倉 稔；日本薬学会北海道支部第 141 回例会「札幌コンベンションセンター（北海道・札幌市）」2014 年 5 月 24-25 日

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等  
<http://www.hoku-iryo-u.ac.jp/~iyaku/index.htm>

## 6. 研究組織

(1)研究代表者

石倉 稔 (ISHIKURA MINORU)

北海道医療大学・薬学部・教授  
研究者番号：10146011

(2)研究分担者

山田 康司 (YAMADA KOJI)

北海道医療大学・薬学部・准教授

研究者番号：80453273

阿部 匠 (ABE TAKUMI)

北海道医療大学・薬学部・助教

研究者番号：80272962

(3)連携研究者

( )

研究者番号：

(4)研究協力者

( )