

1. 研究課題名

「複素環骨格，とりわけインドール骨格を有する機能性分子の網羅的合成と構造活性相関研究」

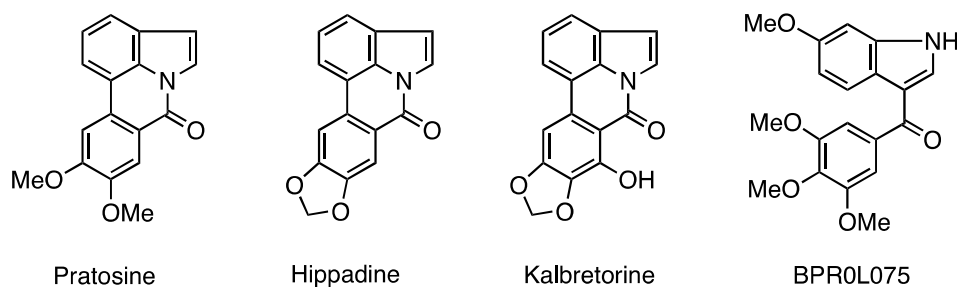
2. 研究メンバー

三木康義 近畿大学大学院薬学研究科医薬品化学研究室・教授
濱本博三 近畿大学大学院薬学研究科医薬品化学研究室・講師

3. 研究成果

悪性腫瘍は日本では1981年から死因の1位となり、2006年度は死因の3割を占めている。悪性腫瘍による死亡は増加し続け、2030年には1140万人が悪性腫瘍で死亡すると予測されている。このため新しい抗がん剤の開発が望まれている。インドールアルカロイド類は、その生物活性が多岐にわたり、医薬品開発においても注目される化合物群である。それゆえ、これらのインドール関連化合物の合成研究がなされ、医薬品の開発が盛んに行われている。

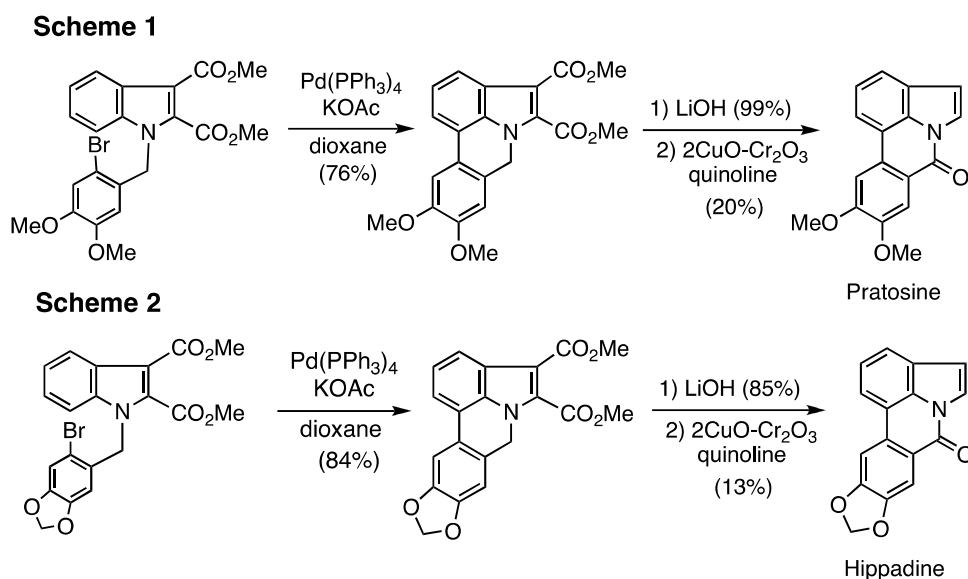
ピロロフェナンスリドンアルカロイドである pratosine および hippadine は抗腫瘍活性を示さないが、hippadine の8位の位置に水酸基が導入された kalbretorine は、S-180 腫瘍細胞において成長および生存抑制活性を示すことが報告されている。最近、3-(3,4,5-trimethoxy)-6-methoxyindole (BPR0L075) がチューブリンの重合を阻害することにより、抗腫瘍活性を示すことが明らかとなった。BPR0L075 と kalbretorine の構造が類似していることから、kalbretorine 類縁化合物が有用な抗腫瘍薬になり得ると期待できる。Kalbretorine の合成については3例の報告があるが、いずれも収率が低い。それゆえ、kalbretorine の合成を計画した。



3-1. Pratosine および hippadine の合成

インドール-2,3-ジカルボン酸ジメチルとベンジルブロミド誘導体より得られる1-(2-ブロモベンジル)インドール-2,3-ジカルボン酸ジメチルに触媒としてPd(PPh₃)₄を用い、KOAc存在下、dioxane中還流行うことにより、分子内カップリング反応が進行した閉環体に導くことができた。閉環体のLiOHを用いる加水分解によりジカルボン酸とし、続くcopper chromite (2CuO・Cr₂O₃)を用いて240℃に加熱することにより脱炭酸が進行し、pratosineに導くことができたが、低収率であ

った。(Scheme 1) 同様にして、hippadineも得ることができた。(Scheme 2)
(*Heterocycles*, 83(5), 1111-1119 (2011)) .

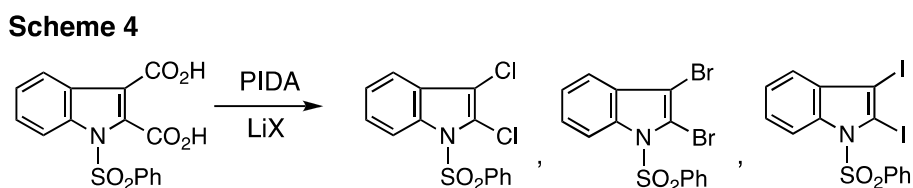
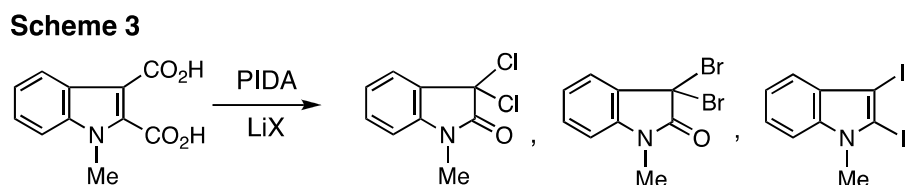


3-2. 2,3-ハロインドールの合成

Pratosine および hippadine の合成において、相当するジカルボン酸の脱炭酸が良好に進行しなかったが、このカルボン酸をハロゲンに変換後、還元により効率良く脱炭酸が行えるのではないかと考えた。Kalbretorine の合成を行うために、インドール-2,3-ジカルボン酸を用いて脱炭酸的ハロゲン化を行った。

電子供与基であるメチル基を有する 1-メチルインドール-2,3-ジカルボン酸について脱炭酸的ハロゲン化を検討した。ジカルボン酸に超原子価ヨウ素試薬であるPIDA ((phenyliodine diacetate, $\text{PhI}(\text{OAc})_2$) および塩化リチウムを用いて、THF中で反応させると、脱炭酸的塩素化が進行し 3,3-ジクロロオキシインドールのみが収率で得られた。塩化リチウムの代わりに臭化リチウムを用いても、3,3-ジブロモオキシインドールのみが単離された。しかしながら、ヨウ化リチウムを用いた場合、2,3-ジヨードインドールを与えた。(Scheme 3)

一方、電子求引基をもつ 1-ベンゼンスルホニルインドール-2,3-ジカルボン酸では、いずれも相当する 2,3-ジハロインドールのみが得られた。(Scheme 4)
(*Synlett*, (17), 2593-2596 (2010))



3-3. Kalbretorine の合成

インドール-2,3-ジカルボン酸ジベンジルとベンジルブロミド誘導体より得られるエステルに触媒としてPd(PPh₃)₄を用い、KOAc存在下、dioxane中還流することにより、分子内カップリング反応が進行した閉環体を91%の収率で導くことができた。閉環体のMnO₂酸化、続くLiOHを用いる加水分解によりジカルボン酸とした。ジカルボン酸の脱炭酸により *O*-methylkalbretorine を低収率ではあるが、得ることができた。*O*-Methylkalbretorine から kalbretorine への変換はGhosalらにより行われていることより kalbretorine の形式合成ができた。(S. Ghosal, *Phytochemistry*, 24, 1825 (1985)) Kalbretorine 合成において脱炭酸がうまく進行しなかったため、3-2で報告したインドール-2,3-ジカルボン酸の脱炭酸的ハロゲン化を用いる2,3-ハロインドール合成を経由する経路で kalbretorine の合成を計画している。(Scheme 5)

Scheme 5

