

薬学研究科・医薬品化学研究室

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. 研究チームメンバー

三木康義 近畿大学薬学部医薬品化学・教授
濱本博三 近畿大学薬学部医薬品化学・講師

3. 研究成果

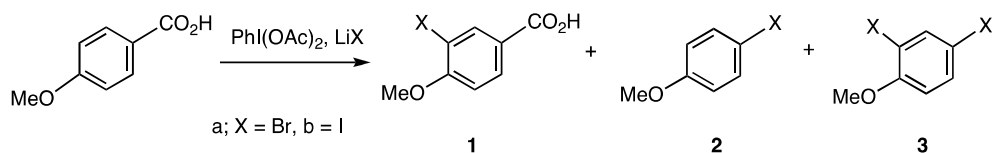
3-1. メトキシ安息香酸の脱炭酸的ハロゲン化について

これまでインドール-2,3-ジカルボン酸無水物のカルボニル基の反応性を利用して種々のインドールアルカロイドの合成を行ってきた。これらの合成において、インドール-2,3-ジカルボン酸誘導体の2位と3位のカルボキシル基は、保護基としても用いられているが、このカルボキシル基をいかに除去または活用するかが課題である。最近、インドール-2,3-ジカルボン酸に超原子価ヨウ素試薬、 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ および LiX を用いて反応すると、脱炭酸的ハロゲン化反応が進行し、2,3-ジハロインドールを与えることを見いだした。¹ インドールは電子豊富な芳香族化合物であり、電子供与基を持つ安息香酸誘導体も同様の脱炭酸的ハロゲン化反応が進行することが考えられる。

近年、安息香酸誘導体のカルボキシル基の変換反応に対する研究が盛んに行われ、種々の遷移金属触媒を用いる有用な脱炭酸的カップリング反応が多く報告されているが、² 依然としてその利用範囲には制限がある。容易にカルボキシル基をハロゲンに変換できれば、安息香酸誘導体の利用価値は飛躍的に向上すると考えられる。代表的な脱炭酸的ハロゲン化反応のHunsdiecker反応は、脂肪族カルボン酸や電子吸引基を持つ芳香族カルボン酸から各種ハロゲン化物を与える。光照射下、超原子価ヨウ素を用いる脱炭酸的臭素化が、2000年、Campsらにより次のように報告された。電子吸引基を持つニトロ安息香酸などでは脱炭酸的臭素化反応が進行したが、電子供与基を持つメトキシ安息香酸では、脱炭酸的臭素化反応は進行しなかった。⁴ 本報告では、 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ - LiX 系を用いる電子供与基を持つ安息香酸誘導体の脱炭酸的ハロゲン化反応を行う。

いくつかの安息香酸誘導体について、 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ - LiBr 系を用いる脱炭酸的臭素化反応を試みた。その結果、従来のHunsdiecker型反応で比較的容易に進行していた電子不足な芳香族カルボン酸であるニトロ安息香酸に対する反応は全く進行しなかったが、これまでほとんど進行しなかった電子豊富な4-メトキシ安息香酸に対する脱炭酸的臭素化反応について、フッ素系アルコール溶媒を用いた場合に良好に進行することを見いだした。さらに、 LiBr の代わりに LiI を用いる炭酸的ヨウ素化反応にも成功した。なお、これらの反応において

は芳香環に対するハロゲンの求核置換反応も並行して進行し、臭素化とヨウ素化では反応性が異なることも判明した。また、この反応は、超原子価ヨウ素試薬の代わりに重金属試薬を用いた場合には反応が進行せず、そして、光照射なしでも反応が進行したことから、従来のHunsdiecker型反応とは異なる機構で反応が進行していることが示唆された。



| Entry | PhI(OAc) ₂ | LiX | Solvent | Condition | Yield (%) | | |
|-------|-----------------------|----------|---------|------------|-----------|----|----|
| | | | | | 1 | 2 | 3 |
| 1 | 6eq | LiBr (6) | THF | 50°C, 12 h | 59 | - | - |
| 2 | 6eq | LiBr (6) | TFE | 50°C, 12 h | - | - | 75 |
| 3 | 6eq | LiBr (6) | HFIP | rt, 12 h | - | - | 85 |
| 4 | 6eq | LiI (6) | TFE | 50°C, 3 h | 11 | 83 | - |
| 5 | 6eq | LiI (6) | HFIP | rt, 3 h | - | - | 92 |
| 6 | 4eq | LiI (4) | HFIP | rt, 3 h | 4 | - | 90 |
| 7 | 3eq | LiI (2) | HFIP | rt, 3 h | 7 | - | 88 |

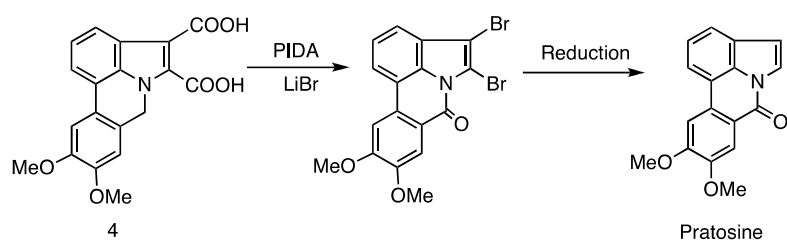
TFE: 2,2,2-trifluoroethanol (CF₃CH₂OH)

HFIP: 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol (CF₃CH(OH)CF₃)

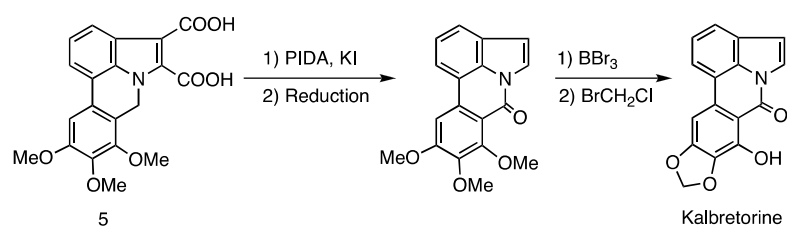
3-2. Pratosine および kalbretorine の合成

インドールアルカロイドは、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。インドール骨格を持つピロロフェナンスリドンアルカロイドである kalbretorine は、hippadine の 8 位に水酸基が導入された 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。Kalbretorine の合成についてはこれまで 3 例の報告があるが、いずれも収率が低いことより、効率的な kalbretorine の合成法を開発することは有意義であると考えられる。

インドール-2,3-ジカルボン酸ジメチルより 3 行程で得られるジメトキシジカルボン酸 (**4**) を高温で脱炭酸を行ったが低収率に終わった。⁴ 最近、インドール-2,3-ジカルボン酸に超原子価ヨウ素試薬、PhI(OAc)₂ および LiX を用いて反応すると、脱炭酸的ハロゲン化反応が進行し、2,3-ジハロインドールを与えることを見いだした。² 本反応を **4** に対して PhI(OAc)₂ (PIDA) および LiBr を反応させると、酸化と同時に脱炭酸的ブロモ化が進行し、ジブロモ体が得られた。ジブロモ体を還元することにより pratosine に導くことができた。



トリメトキシジカルボン酸 (5) にPIDAおよびKIを作用すると、相当するジヨード体を得られ、続く、還元によりジヒドロ体を得られた。ジヒドロ体を BBr_3 処理後、メチレンジオキシ化することにより kalbretorine を収率良く合成できた。



References

1. (a) Baudoin O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **46**, 1373-1375 (2007). (b) Gooßen, L. J.; Rodriguez N.; Gooßen, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **47**, 3100-3120 (2008).
2. (a) Hamamoto, H.; Umamoto, H.; Umamoto, M.; Ohta, C.; Dohshita, M.; Miki, Y. *Synlett* 2593-2596 (2010). (b) Hamamoto, H.; Hattori, S.; Takemaru, K.; Miki, Y. *Synlett* ,1563-1566 (2011)
3. Camps, P.; Lukach, A. E.; Pujol, X.; Vazquez, S. *Tetrahedron*, **56**, 2703-2707. (2000).
4. Umamoto, H, Dohshita, M., Hamamoto, H., Miki Y. *Heterocycles*, **83**, 1111-1119 (2011).