

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研究」

2. 研究メンバー

三木 康義 近畿大学薬学部・教授
濱本 博三 近畿大学薬学部・講師

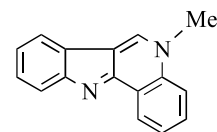
3. 研究成果

アルカロイドのなかでも、インドールアルカロイドは、その生物活性が多岐にわたっていることから注目されている化合物群である。報告者は、天然物が医薬品のリード化合物であり、新規合成法の開発により、天然物の骨格変換ならびに種々の置換基の導入などによる分子設計が可能となる。当研究室では、医薬品のリード化合物となるインドールアルカロイドの新しい合成法の開発ならびに医薬品を合成するうえでの有用な有機反応手法の確立を主目的とした研究を行い、医薬品の創製を目指している。

3-1. インドールアルカロイドの合成研究

3-1-1. インドールアルカロイド cyptosanguinolentine の合成研究

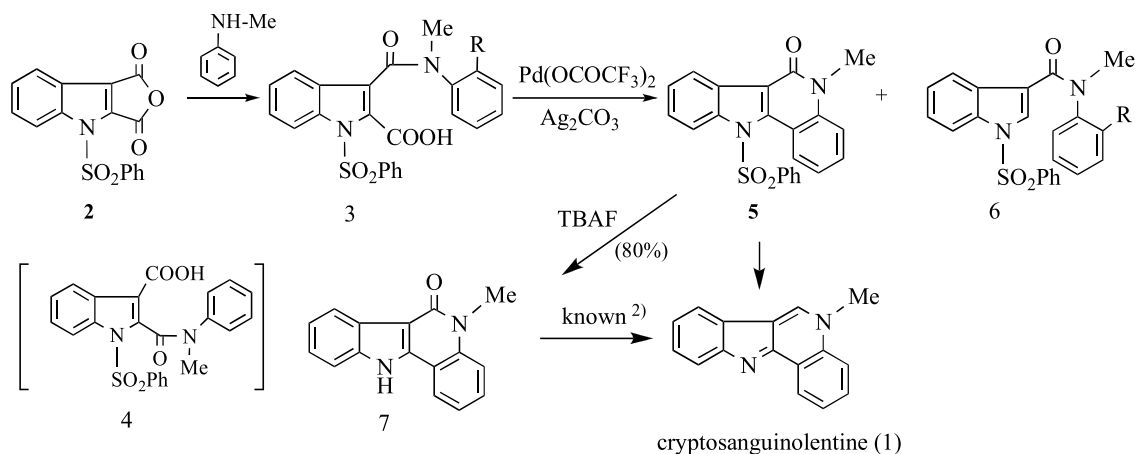
インドールアルカロイドであるcyptosanguinolentine (1)は*cryptolepis sanguinolenta*より単離され、インドール環にキノリン環が縮環した抗マラリア活性を示すベンゾ- γ -カルボリンアルカロイドである。¹⁾ 1の合成については、Fresnedoらがベンゾ- γ -カルボリノン(7)の還元による有用な合成法を報告しているが、ベンゾ- γ -カルボリノンの合成に問題点がある。²⁾ 一方、Myersらはメトキシ安息香酸誘導体とオレフィン類との脱炭酸的Heck型カップリング反応を利用して、ビニルベンゼン誘導体の合成を報告している。³⁾ 報告者らは、これまでインドール-2,3-ジカルボン酸無水物(2)が天然物合成における有用な化合物であることを報告してきた。⁴⁾ 本報告では、酸無水物(2)と*N*-メチルアニリンとの反応より得られる3-アミドインドール-2-カルボン酸(3)の脱炭酸的Heck型カップリング反応によるベンゾ- γ -カルボリノン(5)ならびに1の簡便な合成法を示す。⁵⁾



cyptosanguinolentine (1)

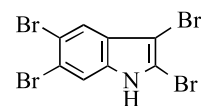
インドール-2,3-ジカルボン酸無水物(2)と*N*-メチルアニリンとの反応を行ったところ、3-アミドインドール-2-カルボン酸(3) (73%)が主成績体として、このさい副生成物として2-アミドインドール-3-カルボン酸(22%)が得られた。インドール-2-カルボン酸(3)の閉環反応をPd(OAcF₃)₂およびAg₂CO₃存在下、DMF中加熱条件下で行った。3 (R = H)について80°Cで反応を行ったところ目的の閉環体(5)を45%の収率で、それとともに脱炭酸体(6) (R = H)を副生成物として24%の収率で単離できた。次に、3 (R = I)について80°Cで反応を行ったが、目的の

閉環体(5)の収率は13%となってしまった。しかしながら、3 (R = H)を50°Cで反応を行ったところ目的の閉環体(5)が71%の収率で得られ、ほぼ満足な結果となった。この際脱炭酸体(6) (R = H)も12%の収率で与えた。Fresnedaはすでに7のRed-Al還元(トルエン中、32時間還流、90%)によるcryptosanguinolentine(1)への変換を報告している。²⁾ 同様に5のTBAF(*n*-Bu₄NF)処理により得られた7のRed-Al還元を行ったが、1の収率は52%であった。しかしながら、*N*-ベンゼンスルホニル体(5)を直接LiAlH₄還元したところ、1を98%の収率で得ることができた。



3-1-2. ブロモインドールアルカロイドの合成研究

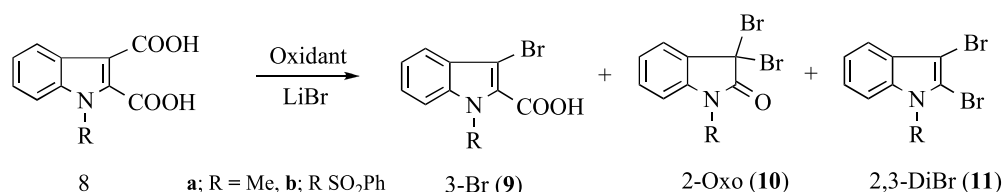
近年、インドールにブロモ基をもつブロモインドールアルカロイド類が海藻、海綿、ホヤなどの海洋生物から単離されている。⁶⁾ これらは新規生物活性化合物として期待され、医薬品のシードとなる化合物群として注目を集めている。2,3,5,6-tetrabromoindoleは海藻より単離され、抗菌活性ならびに抗腫瘍活性を示す化合物である。⁷⁾ 通常ブロモインドール類の合成はインドール環への直接的なブロモ化により行われ、2,3,5,6-tetrabromoindoleの合成もインドール環への直接的なブロモ化によりなされている。⁸⁾ Hunsdiecker反応である脱炭酸的ブロモ化はブロモインドール合成の有用な反応と考えられるが、安息香酸の脱炭酸的ブロモ化においても2例しかなく、^{9),10)} インドールカルボン酸の脱炭酸的ブロモ化は報告されていない。これまでインドール-2,3-ジカルボン酸(8)より導かれる酸無水物(2)が天然物合成における合成素子として有用な化合物であることを報告した。⁴⁾ 今回、インドール-2,3-ジカルボン酸の脱炭酸的ブロモ化反応の検討により、効率よくインドールの2位および3位に導入することができた。この方法を利用して、抗菌活性を示す天然物2,3,5,6-tetrabromoindoleを合成することができた。



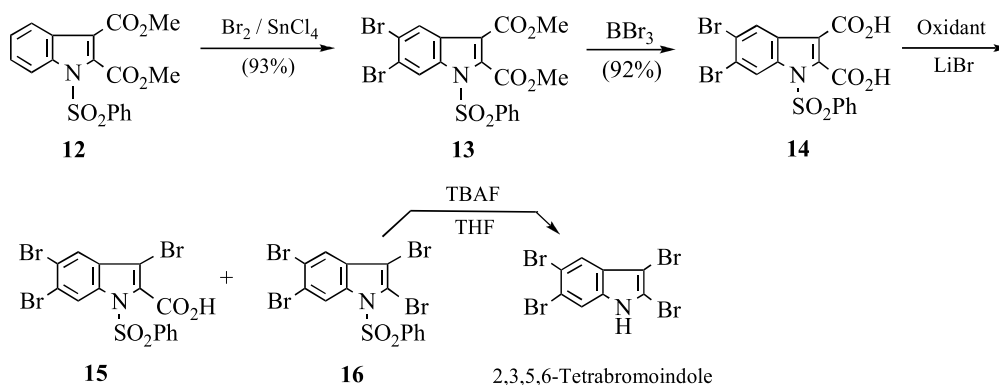
2,3,5,6-Tetrabromoindole

1-メチルインドール-2,3-ジカルボン酸(8a) (R=Me)にOxone®(2KHSO₅ · KHSO₅ · K₂SO₄)を0.5当量用い、LiBrおよびLi₂CO₃存在下、メタノール水溶液中、反応を行ったところ3-ブロモインドール-2-カルボン酸(3-Br体)(9a)のみが得られた。Oxone®を2当量にして行くと、3,3-ジブロモオキシインドール(2-Oxo体)(10a)のみを与えた。次にCAN(ceric ammonium nitrate (NH₄)₂Ce(NO₃)₆)3当量を用いて、アセトニトリル中、LiBr存在下、反応を行った

が、9a と 10aの混合物となってしまった。しかしながらPIDA (phenyliodine diacetate, $\text{PhI}(\text{OAc})_2$) を 2 当量あるいは 4 当量用いて行ったところ、9a あるいは 10aがそれぞれ選択的に約 75%得られ、8aからはいずれの条件においても、相当する 2, 3-ジブロモ体 (11a) を単離することはできなかった。しかしながら 1-ベンゼンスルホニル体 (8b) ($\text{R}=\text{SO}_2\text{Ph}$) に LiBr 存在下、Oxone®あるいはPIDAを作用させたところ、高収率で 2, 3-ジブロモ体 (11b) のみが得られた。このさい相当する 2-Oxo体(10b)を単離することができなかった。



以前に、報告者は 1-ベンゼンスルホニルインドール-2, 3-ジカルボン酸メチル(12)を SnCl_4 (IV) 存在下、臭素を作用させると収率良く 1-ベンゼンスルホニル-5, 6-ジブロモインドール-2, 3-ジカルボン酸メチル(13)が得られることを報告した。¹¹⁾ このようにして得られた 5, 6-ジブロモ体(13)を BBr_3 処理すると相当するジカルボン酸(14)に 92%の収率で導くことができた。14 をPIDAおよび LiBr 存在下、THF中、50°Cで長時間反応を行ったが、3-ブロモ-2-カルボン酸(15)のみを与え、2, 3-ジブロモ体 (16)に変換することはできなかった。しかしながら Oxone®を用いて反応を行うと (16)が 67%の収率で得られた。16 にTHF中、TBAF (*n*- Bu_4NF)を作用させると定量的に 2, 3, 5, 6-tetrabromoindoleに導くことができた。

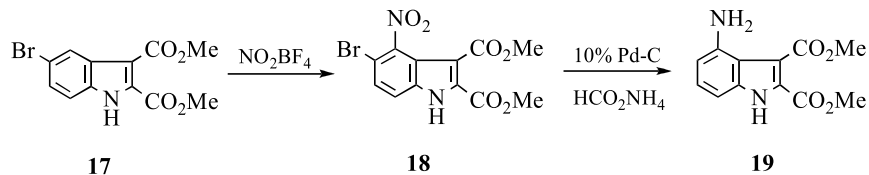


3-1-3. インドール-2, 3-ジカルボン酸メチルのニトロ化について

ニトロ基は還元によりアミノ基に、さらにブロモ基など種々の置換基への変換が可能となる置換基であり、有機合成上有用な置換基である。インドール-2, 3-ジカルボン酸メチルのニトロ誘導体を合成できれば、天然物の合成素子として利用できると考え、インドール-2, 3-ジカルボン酸メチルのニトロ化を検討した。

インドール-2, 3-ジカルボン酸メチルのニトロ化を種々の条件で行ったが、種々のニトロ体の混合物が得られてしまった。しかしながら、5-ブロモインドール-2, 3-ジカルボン酸メチル

(17)のNO₂BF₄を用いるニトロ化において、収率良く4-ニトロ体(18)が得られた。18の10%Pd-CおよびHCO₂NH₄を用いる還元により、4-アミノインドール-2,3-ジカルボン酸メチル(19)に高収率で導くことができた。¹²⁾



3-1-4. 優れた固相触媒の開発

優れた固相触媒の開発は医薬品合成における重要な研究課題の1つである。温度応答性(温度依存的に親・疎水性質が変化する)を示すポリ(*N*-イソプロピルアクリルアミド)(PNIPAAm)を基本とする高分子の特性を活かした新しい固相触媒の設計とその有機反応への応用について検討を行った。その結果、PNIPAAmとタングステン酸塩からなる固相触媒が過酸化水素水を用いるアルコール類の酸化的環化反応における優れた酸化触媒として働くことを見出し、その回収・再利用にも成功した。¹³⁾ さらに、過酸化水素水によるベンジルアミン類の酸化反応にも使用することができ、効率よくアルデヒド体やケトン体を与えることも明らかにした。¹⁴⁾ さらに、PNIPAAmとルテニウム塩からなる固相触媒の調製も検討し、分子状酸素を用いる酸化反応において優れた活性を示す固相触媒の開発にも成功した。¹⁵⁾

引用文献

- 1) Sharaf, M. H. M., Schiff, P. L., Tackie, A. N. Phoebe, C. H., Martin, G. E.: *J. Heterocycl. Chem.*, **33**, 239-243 (1996).
- 2) Fresneda, P. M., Molina, P. M., Delgado, S.: *Tetrahedron Lett.*, **40**, 7275-7278 (1999); Fresneda, P. M., Molina, P. M., Delgado, S.: *Tetrahedron*, **57**, 6197-6702 (2001).
- 3) Tanaka, D., Romeril, S. P., Myers, A. G.: *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 10323-10333 (2005).
- 4) Miki, Y., Aoki, Y., Miyatake, H., Minematsu, T., Hibino, H.: *Tetrahedron Lett.*, **47**, 5215-5218 (2006).
- 5) Miki, Y., Kuromatsu, M., Miyatake, H., Hamamoto, H.: *Tetrahedron Lett.*, **48**, 9093-9095 (2007).
- 6) Gribble, G. W.: *Environ. Sci. & Pollut. Res.*: **7**, 37-49; (2000); Gribble, G. W.: *Chem. Soc. Rev.*, **28**, 335-346 (1999); Gribble, G. W.: *Acc. Chem. Res.*, **31**, 141-152 (1998).
- 7) Vairappan, C. S., Kawamoto, T., Miwa, H., Suzuki, M.: *Planta. Med.*, **70**, 1087-1090 (2004); Carter, G. T., Rinehart Jr., K. L., Li, L. H., Kuentzel, S. L., Connor, J. L.: *Tetrahedron Lett.*, 4479-4482 (1978).
- 8) S.-Castillo, O. R., B.-Granados, L., M.-Rodríguez, M., Á.-Hernández, A., M.-Ríos, M. S., J.-Nathan, P.: *J. Nat. Prod.*, **69**, 1596-1600 (2006).

- 9) Camps, P., Lukach, A. E., Pujol, X., Vázquez, S.: *Tetrahedron*, **56**, 2703-2707 (2000).
- 10) Koo, B.-S., Kim, E.-H., Lee, K.-J.: *Synth. Commun.*, **32**, 2275-2286 (2002).
- 11) Miki Y., Umemoto M., Nakamura M., Hibino H., Ohkita N., Aoki Y.: *Heterocycles*, **68**, 1893-1899 (2006).
- 12) Miki, Y., Umemoto, M., Maruyama, H., Kuromatsu, M., Hamamoto, H.: *Heterocycles*, **71**, 2457-2463 (2007).
- 13) Hamamoto, H., Suzuki, Y., Takahashi, H., Ikegami, S.: *Advanced Synth. & Cat.*, **349**, 2685-2689 (2007).
- 14) Hamamoto, H., Suzuki, Y., Takahashi, H., Ikegami, S.: *Tetrahedron Lett.*, **48**, 4239-4242 (2007).
- 15) Hamamoto, H., Kudoh, M., Takahashi, H., Natsugari, H., Ikegami, S.: *Chem. Lett.*, **36**, 632-633 (2007).