

生理活性インドールアルカロイドの共通全合成法の 開拓と独自のリードの創造研究

著者	染井 正徳, 山田 康司, 山田 文夫
雑誌名	平成16年度科学研究費補助金 基盤研究(C-2) 研究成果報告書
巻	2003-2004
発行年	2005-04-01
URL	http://doi.org/10.24517/00034767



生理活性インドールアルカロイドの共通全合成法の
開拓と独自のリードの創造研究

(研究課題番号：15590002)

平成15年度～平成16年度科学研究費補助金(基盤研究(C)(2))
研究成果報告書

平成17年4月

研究代表者 **染井 正徳**

(金沢大学大学院自然科学研究科、教授)

金沢大学附属図書館



0500-04169-5

平成 15 年度～平成 16 年度科学研究費補助金

研究成果報告書

基盤研究(C)(2)

研究課題 生理活性インドールアルカロイドの共通全合成法の
開拓と独自のリードの創造研究

課題番号 15590002

研究組織 研究代表者 染井正徳 (金沢大学大学院
自然科学研究科 教授)
研究分担者 山田文夫 (金沢大学大学院
自然科学研究科 助教授)
研究分担者 山田康司 (金沢大学大学院
自然科学研究科 助手)

交付決定額 (配分額)

(金額単位：千円)

	直接経費	間接経費	合計
平成15年度	1,900	0	1,900
平成16年度	1,700	0	1,700
総計	3,600	0	3,600

研究発表

【我々の信条】

税金（科学研究費）で得られた研究成果は、日本の知的財産であります。その研究成果の公表を、米欧の国の発信媒体に頼ることは、わが国の学術の国際的地位を高めること、学術研究の発展にマイナスであります。

私たちは、著作権を含め日本の知的財産権を守るため、世界への情報発信基地を日本と定め、日本からの情報発信のために出版されている国際誌に、研究論文を投稿することを信条としています。私達は、税金を無駄使いしていません。

【研究業績の概要】

世界で初めての1-ヒドロキシインドールの化学という、新規な学問領域を確立することに成功した我々は、活発にその展開研究を進展中であり、下記の成果を挙げた。日本発の独創的研究であり、昨年までの成果は、米欧、国内を問わず多数の他の研究者により利用されている。しかし、公正に我々を引用する研究者が、米欧には少ない、ということに驚いている。

1. 染井正徳分担：強力な抗がん作用を持ち、未だに合成されていないレプトシンアルカロイド合成のための、合目的な新規反応を確立するために、新規な1-ヒドロキシトリプトファンの世界初の合成に成功した。本化合物の化学反応性を検討した結果、期待通り求核置換反応を起すという新事実を見出した。したがって、当初の目的達成のための基礎知見を確立できた。

2. 山田文夫分担：画期的な新反応（1-ヒドロキシメラトニンの二量化反応）を発見し、標的アルカロイドの母核である 3a,3a'-ビスピロロ[2,3-b]インドール骨格を1工程で形成するための最適条件を発見できた。得られたモデル基質を用いて、種々反応を試み、各種誘導体群の合成が可能であることを確認できた。さらに、分子内のメトキシ基の除去による天然物合成を試み、最終段階に到達した。

3. 山田康司分担：1-ヒドロキシインドール化合物群の求電子置換反応を継続し、臭素化における新しい事実を多数発見することに成功した。また、6-ニトロ-1-ヒドロキシインドール-3-カルバルデヒドと、各種の求核試薬との反応を検討し、本化合物が例外なく、2位で高収率、高位置選択的に求核置換反応を起こすことを確認でき、従来法では合成困難であったタイプの2位置換インドール化合物群を容易に手中に出来る方法論の

確立に成功した。この事実は、未広がりの予測される、新しいインドール研究分野の扉が開かれたことを意味する。

1) 学会誌等

- 1) Somei, M., Yamada, F., Suzuki, Y., Ohmoto, S., Hayashi, H., Short Step Synthesis of an Antibiotic, 6-Cyano-5-methoxy-12-methylindolo[2,3-*a*]carbazole (Part 124 of The Chemistry of Indoles), *Heterocycles*, **64** (1), 483—490 (2004).
- 2) Yamada, K., Tomioka, S., Tanizawa, N., Somei, M., Novel Syntheses of 1-Hydroxy-6-, -5-Nitroindole-3-carbaldehyde, and Their Derivatives as Daikon-Phytoalexin Analogs (Part 123 of The Chemistry of Indoles), *Heterocycles*, **63** (7), 1601—1611 (2004).
- 3) Hayashi, T., Nakai, Y., Yamada, F., Somei, M., A Novel Preparation of 3-Hydroxy-3*H*-indole-3-ethanamines and -3*H*-Indole-3-acetamides Having Either a 4-Morpholinyl or 1-Pyrrolidinyl Group at the 2-Position (Part 122 of The Chemistry of Indoles), *Heterocycles*, **62**, 437—444 (2004).
- 4) Yamada, F., Kawanishi, A., Tomita, A., Somei, M., The First Preparation of Unstable 1-Hydroxy-2,3-dimethylindole and the Structural Determination of Its Air-Oxidized Product, 3-Hydroxy-2,3-dimethyl-3*H*-indole *N*-Oxide (Part 121 of The Chemistry of Indoles), *ARKIVOC*, **2003** (viii), 102—111 (2003).
- 5) Yamada, F., Goto, A., Peng, W., Hayashi, T., Saga, Y., Somei, M., Nucleophilic Substitution Reaction on the Indole Nitrogen (Part 120 of The Chemistry of Indoles), *Heterocycles*, **61**, 163—172 (2003).
- 6) Nakai, Y., Goto, A., Yamada, F., Somei, M., Nucleophilic Substitution Reaction of *N*-2-(1-Hydroxyindol-3-yl)ethyl Indole-3-acetamide and 1-Hydroxyindole-3-acetamide (Part 119 of The Chemistry of Indoles), *Heterocycles*, **60** (7), 1589—1600 (2003).
- 7) Iwaki, T., Fujita, Y., Yamada, F., Somei, M., Water-Soluble Melatonins: Syntheses of Melatonins Carrying a Glycosyl Group at the 1-Position (Part 118 of The Chemistry of Indoles), *Heterocycles*, **60** (6), 1411—1418 (2003).
- 8) Somei, M., Seto, M., Formation of 3,4,5,6-Tetrahydro-7-hydroxy-6-methyl-1*H*-azepino[5,4,3-*cd*]indole in the Reaction of Serotonin with Acetaldehyde in Water in the Presence of either L-Amino Acid, Nicotine, or Fluoride (Part 117 of The Chemistry of Indoles), *Heterocycles*, **60** (3), 519—522 (2003).
- 9) Yamada, K., Yamada, F., Somei, M., Preparation of 7-Substituted 4,5-Dihydro-7*H*-pyrano[3,4-*c*]isoxazole Derivatives (Part 116 of The Chemistry of Indoles), *Heterocycles*, **59** (2), 685—690 (2003).

総 説

- 1) Somei, M., Yamada, F., *Natural Products Reports*, **21** (2), 278—311 (2004).
- 2) Somei, M., Yamada, F., *Natural Products Reports*, **20** (2), 216—242 (2003).

著書 (Only one である我々の研究を紹介する, 下記の総説を、3) 出版物、の項目に転載することとする。)

- 1) Somei, M., Recent Advances in the Chemistry of 1-Hydroxyindoles, 1-Hydroxytryptophans, and 1-Hydroxytryptamines, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 82, ed. by A. R. Katritzky, Elsevier Science (USA), (2002), pp. 101—155.

2) 口頭発表等

2-1) 国内学会発表

1. 山田康司, 山田文夫, 染井正徳, THMAI の生成条件および安定性についての研究, 日本薬学会第 125 年会, 3.29—31, 東京 (2005).
2. 岩木貴子, 山田文夫, 染井正徳, 3a 位ハロゲンおよび alkoxy 置換 pyrrolo[2,3-*b*]indole 誘導体群の簡便合成法の開拓, 日本薬学会第 125 年会, 3.29—31, 東京 (2005).
3. 中井雄野, 悟道輝彦, 山田文夫, 染井正徳, 酸性条件下における 1-Hydroxytryptamine 誘導体群の求核置換反応研究, 日本薬学会第 125 年会, 3.29—31, 東京 (2005).
4. 染井正徳, 特別講演, 独創率, 知的財産率, 実用化可能性率の高い有機合成法の開発研究, 日本薬学会北陸支部第 111 回例会, 12.5, 金沢大学 (2004).
5. 中井雄野, 浅田真実子, 三戸里香, 林 俊克, 染井正徳, 新規な 1-Hydroxyindole 誘導体の合成とその反応研究, 日本薬学会北陸支部第 111 回例会, 12.5, 金沢大学 (2004).
6. 岩木貴子, 林 俊克, 染井正徳, 1-Hydroxyindole 誘導体のハロゲン化とその生成物の構造決定, 日本薬学会北陸支部第 111 回例会, 12.5, 金沢大学 (2004).
7. 染井正徳, 今井健太, 山田文夫, 林 俊克, 中井雄野, 徳村邦弘, 1-Hydroxyindole 化合物群が位置選択的な求核置換反応を起こす理由の考察, 第 34 回複素環化学討論会, 11.17—19, 金沢 (2004).
8. 中井雄野, 林 俊克, 山田文夫, 染井正徳, 新規な 1-Hydroxyindole 化合物群の合成と反応, 第 34 回複素環化学討論会, 11.17—19, 金沢 (2004).
9. 岩木貴子, 山田文夫, 山田康司, 今井健太, 簡単かつ新規な 3a 位置換 pyrrolo[2,3-*b*]indole 誘導体群合成法の開発研究, 第 29 回反応と合成の進歩シンポジウム, 10.19—20, 北海道, 札幌 (2004).
10. 山田康司, 富岡里織, 染井正徳, Methoxy-5-および-6-nitroindole-3-carbaldehyde を基質とする新規反応開拓研究, 日本薬学会北陸支部第 110 回例会, 2004.7.10, 北陸大学 (2004).
11. 山田文夫, 沖河雅樹, 小笠原佐知子, 染井正徳, 光学活性 1-hydroxytryptophan 誘導体の合成とその展開, 日本薬学会北陸支部第 110 回例会, 2004.7.10, 北陸大学 (2004).
12. 佐藤昌子, 染井正徳, 山田文夫, 石倉 稔, 新規 Indolo[2,3-*a*]carbazole の合成と薬理活性評価, 第 51 回北海道薬学大会, 5.8—9, 北海道, 札幌 (2004).
13. 山田文夫, 林 俊克, 中井雄野, 小笠原佐知子, 染井正徳, 1-Hydroxyindole 誘導体群の 1 位窒素上求核置換反応の解明研究, 日本薬学会第 124 年会, 3.29—31, 大阪 (2004).

14. 中井雄野, 林 俊克, 山田文夫, 染井正徳, 2位に窒素側鎖を持つ 3-hydroxy-3*H*-indole-3-ethanamines の新合成反応の発見, 日本薬学会第 124 年会, 3.29—31, 大阪 (2004).
15. 染井正徳, 佐藤昌子, 笹谷真弘, 山田文夫, Indolo[2,3-*a*]carbazoles を標的化合物群とする、ひとつの理想の合成法の開拓, 日本薬学会第 124 年会, 3.29—31, 大阪 (2004).
16. 山田康司, 富岡里織, 山田文夫, 染井正徳, 1-Methoxy-5-および-6-nitroindole-3-carbaldehyde を基質とする新反応の発見, 日本薬学会第 124 年会, 3.29—31, 大阪 (2004).
17. 岩木貴子, 林 俊克, 山田文夫, 染井正徳, 1-Hydroxyindole 誘導体の親電子置換反応研究と新規知見について, 日本薬学会第 124 年会, 3.29—31, 大阪 (2004).
18. 中井雄野, 林 俊克, 山田文夫, 染井正徳, 1-Hydroxyindole 化合物群と enamine との新規反応開拓研究, 日本薬学会北陸支部第 109 回例会, 11.30, 富山医科薬科大学 (2003).
19. 富岡里織, 山田康司, 染井正徳, 1-Methoxy-5-nitroindole-3-carbaldehyde を基質とする新規反応開拓研究, 日本薬学会北陸支部第 109 回例会, 11.30, 富山医科薬科大学 (2003).
20. 佐藤昌子, 笹谷真弘, 染井正徳, 新規な薬理活性 Indolo[2,3-*a*]carbazole 誘導体群の合成研究, 日本薬学会北陸支部第 109 回例会, 11.30, 富山医科薬科大学 (2003).
21. 林 俊克, 三戸里香, 染井正徳, ベンゼン環上に置換基を持つ 1-hydroxyindole 誘導体の特徴的な反応の開拓研究, 有機合成化学北陸セミナー, 10.24—25, 富山医科薬科大学 (2003).
22. 山田文夫, 染井正徳, 1-Hydroxyindole 合成を指向した 2,3-dihydro-2,3-dimethylindole の酸化反応研究, 有機合成化学北陸セミナー, 10.24—25, 富山医科薬科大学 (2003).
23. 岩木貴子, 林 俊克, 山田康司, 染井正徳, 1-Hydroxy-および 1-methoxytryptamine 誘導体群の臭素化およびアシル化反応研究, 有機合成化学北陸セミナー, 10.24—25, 富山医科薬科大学 (2003).
24. 富岡里織, 山田康司, 山田文夫, 谷澤範彦, 白石剛一, 染井正徳, 1-ヒドロキシインドール化合物群の新規求核置換反応研究, 第 28 回反応と合成の進歩シンポジウム, 10.20—21, 岐阜(2003).
25. 林 俊克, 岩木貴子, 山田康司, 染井正徳, 1-ヒドロキシおよび 1-メトキシトリプタミン化合物群に特徴的な置換反応研究, 第 33 回複素環化学討論会, 10.15—17, 札幌 (2003).
26. 山田文夫, 川西敦子, 富田明子, 染井正徳, 不安定な 1-ヒドロキシ-2,3-ジメチルインドールの合成とその空気中被酸化体の構造決定研究, 第 33 回複素環化学討論会, 10.15—17, 札幌 (2003).
27. 山田康司, 染井正徳, インドール化学におけるフロンティア; 求核置換反応研究, 有機合成若手の会, 次世代進歩シンポジウム, 5.23—24, 東京 (2003).
28. 山田文夫, 川西敦子, 富田明子, 染井正徳, 1-ヒドロキシ-2,3-ジメチルインドールの合成とその空気酸化生成体の構造決定, 日本薬学会北陸支部第 108 回例会, 7.12, 金沢大学 (2003).
29. 山田康司, 林 俊克, 岩木貴子, 畑野良太, 染井正徳, 1-ヒドロキシインドール化合物群の求電子置換反応について, 日本薬学会北陸支部第 108 回例会, 7.12, 金沢大学 (2003).

30. 富岡里織, 谷沢範彦, 白石剛一, 山田康司, 染井正徳, 1-Hydroxy-5-nitroindole-3-carbaldehyde およびその誘導体群の合成と反応, 日本薬学会北陸支部第 108 回例会, 7.12, 金沢大学 (2003).

2-2) 国際学会発表

1. Somei, M. Yamada, F. Hayashi, T. Nakai, Y., Nucleophilic Substitution Reactions of 1-Hydroxytryptamines to Serotonin Analogs under Acidic Reaction Conditions, IUPAC 15th International Conference on Organic Synthesis, 8.1-6, Nagoya, Japan (2004).