

# 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
著者別表示	Somei Masanori
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	<a href="http://doi.org/10.24517/00034767">http://doi.org/10.24517/00034767</a>



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 誘導体に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 15<sup>th</sup> International Conference on Organic Synthesis, 8.1-6, Nagoya, Japan (2004).