

# 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	<a href="http://doi.org/10.24517/00034767">http://doi.org/10.24517/00034767</a>



**第34回複素環化学討論会  
講演要旨集**

**Abstracts  
34th CONGRESS OF  
HETEROCYCLIC CHEMISTRY  
KANAZAWA, JAPAN**

**2004年11月17日(水)～19日(金)  
金沢市観光会館**

**November 17-19, 2004**

**共催 日本薬学会  
日本化学会  
有機合成化学協会  
日本農芸化学会**

## 新規な 1-Hydroxyindole 化合物群の合成と反応

(金沢大院薬) ○中井雄野・林 俊克・山田文夫・染井正徳

## Synthesis of New 1-Hydroxyindole Compounds and Their Characteristic Reactions

(Division of Pharmaceutical Sciences, Graduate School of Natural Science and Technology, Kanazawa University)

○Yu-ya Nakai・Toshikatsu Hayashi・Fumio Yamada・Masanori Somei

A lot of new 1-hydroxytryptamine derivatives are added to our library of 1-hydroxyindole compounds. Examinations of acid catalyzed nucleophilic substitution reaction of **1** showed its dependence to  $pK_a$  of the acid. Formic acid is an exception to the above tendency and reacted efficiently with **1** to provide serotonin derivatives. Reaction of **10** with formic acid produced **17** and 5*H*-pyrrolo[2,3-*f*]benzoxazole (**16**), while **11** did not generate 7*H*-pyrrolo[2,3-*f*]benzoxazole (**19**). In the reaction of **11** with indole, nucleophilic substitution reaction at the 6-position was observed for the first time and **21** was isolated together with **20**. Acid catalyzed reaction of **8** is also reported.

我々はこの世に、1-hydroxy-および 1-methoxytryptamine 化合物群(A, Figure 1)を誕生させ、<sup>1)</sup>これら化合物群(A)の R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Z を変化させるか、反応試薬、反応条件等を変化させると、インドール環 1 位窒素上、あるいは 2 位、5 位での求核置換反応、3 位、6 位への転位反応、2,2' または 3,3' 位での二量化反応等、インドールの化学では従来未知であった多くの新しい反応経路への扉が開くことを見出して来た。<sup>1)</sup>ひき続き、新規な 1-hydroxy- および 1-methoxytryptamine 化合物群の合成とその特徴的な反応を見出すべく検討を行った。

1-Hydroxyindole (**1**)を 2 級の炭素側鎖を持つ bromide と Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を塩基に用いて、反応させることにより初めて収率良く、2 級アルコール側鎖を 1 位に持つ 1-hydroxytryptamine 誘導体群(**2a, b, c, d**)の合成に成功した (Scheme 1)。Imidazole 存在下 *t*-butyldimethylsilyl chloride と反応すれば、**2e** も定量的に得られた。さらに *N*-methyltryptamine (**4**)を **3** から 95%で得た後、indole-3-acetic acid (**5**)と縮合して amide 体(**6**)を 98%で合成した (Scheme 2)。次いで我々の 1-hydroxyindole 合成法<sup>2)</sup>を適用し、即ち 2,2',3,3'-tetrahydroindole 体(**7**)を 85%で得た後、Na<sub>2</sub>WO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O/30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> で酸化すると、1,1'-dihydroxyindole 体(**8**)を 46%で合成することが出来た。**8** の構造は、diazomethane で methyl 化することにより 1,1'-dimethoxyindole 体(**9**)を 90%で生成することから決定した。さらに、6- (**10**, Scheme 3)および 5-acetylamino-1-methoxytryptamine 誘導体(**11**)の合成にも成功した。**10** の合成法としては、tryptamine を出発物質とする 8 工程通算収率 34%のルートおよび indoline から 1-methoxy-6-nitroindole-3-carbaldehyde を経由する 7 工程通算収率 38%の二つのルートを開拓した。**11** の合成に関しては、tryptamine から 8 工程通算収率 32%のルートを開拓した。

新規な化合物群を得ることが出来たので、反応性の検討を行った。先ず親化合物である **1** を用いて、酸による求核置換反応を検討し、その結果が Table 1 に示してある。**12** の生成量から明らかな様に、5 位への水酸基導入反応は、 $pK_a$  値に依存し、酸の酸性度が強くなることにより促進される傾向にあった。また、副生成物は、酸が強くなるにつれて、脱 hydroxy 体(**14**)から kabutane (**15**)に変わった。しかし、生体内酸性度に近いギ酸のみは例外で、反応はきれいで副生成物もなく、セロトニン誘導体(**12, 13**)を高収率で与えている。この事実の発見により、生体内で 1-hydroxytryptamine 体を経由してセロトニンが生成されるという我々の“1-Hydroxyindole 仮説”<sup>3)</sup>に対する一つの化学的な根拠を見出せたと考えている。

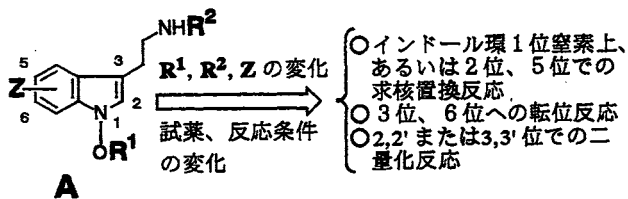
ギ酸の特異な反応性が明らかになったので、さらに **10, 11** との反応性を比較検討した。**10** でも 5 位への水酸基導入反応が起こって、**17** が主生するものと期待されたが、**17** の収率は 16%と低く、新規な 5*H*-pyrrolo[2,3-*f*]benzoxazole (**16**)が主生成物として 32%で生成し、脱ヒドロキシ体(**18**)も 15%で副生した。本反応を利用すれば各種の新規な 5*H*-pyrrolo[2,3-*f*]benzoxazole 誘導体の合成が可能であることを実証することが出来た。**10** のアミノ基に関する位置異性体である **11** とギ酸との反応では、期待した 7*H*-pyrrolo[2,3-*f*]benzoxazole (**19**)は全く生成せず、脱 hydroxy 体(**20**)および構造未確定化合物を与えた。そこで、**11** とギ酸との反応系に求核剤として indole を添加してみたところ、**20** が主生成体ではあるが、tryptamine 骨格 6 位に indole が 3'位から求核置換するという新しい反応が起こり、新規化合物(**21**)を 13%の収率で生成した。

一方、1,1'-dihydroxyindole 体(**8**)を酸と反応させて 1 位水酸基を脱離させれば、**23** または **24** のような indolo[2,3-*a*]carbazole 誘導体を得られると期待して反応条件を検討中であるが、**8** を THF 中 Et<sub>3</sub>N と ZnCl<sub>2</sub> と反応させた場合には、**22** と推定される新規化合物が生成することがわかった。

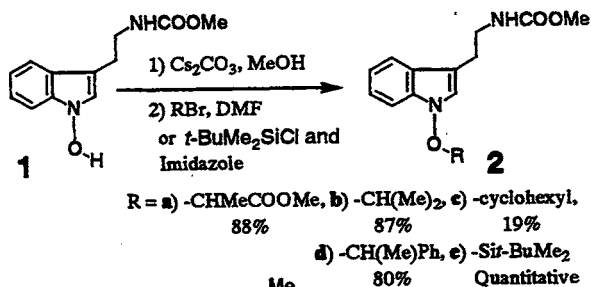
求核剤として indole を共存させた時の化合物群(**2**)とギ酸との反応結果、**2e** と酸との反応性、**10** を合成する二つのルート、**11** の合成法とその過程で発見した興味ある 4 位置換 tryptamine 化合物の生成、**21** の構造決定等の詳細も含めて報告する予定である。

【文献】1) Review: M. Somei, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 82, ed. by A. R. Katritzky, Elsevier Science (USA), 2002, pp. 101—155; M. Somei, *Heterocycles*, **50**, 1157 (1999); M. Somei, *J. Synth. Org. Chem.*, 1991, **49**, 205.  
2) M. Somei and T. Kawasaki, *Heterocycles*, **29**, 1251 (1989).

Figure 1



Scheme 1



Scheme 2

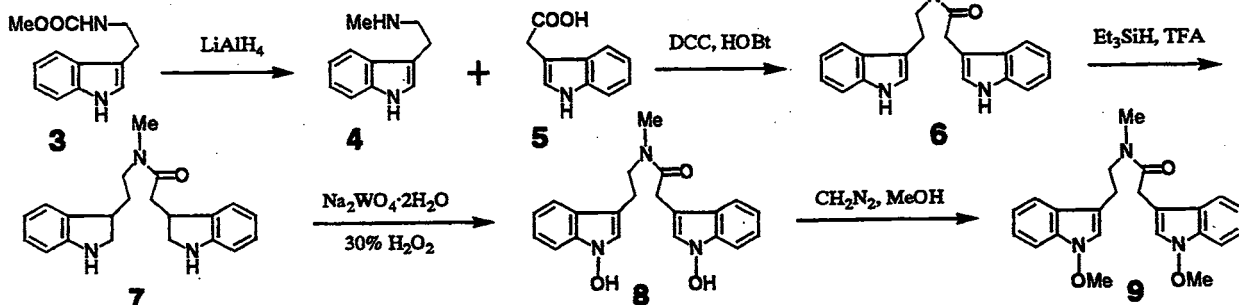
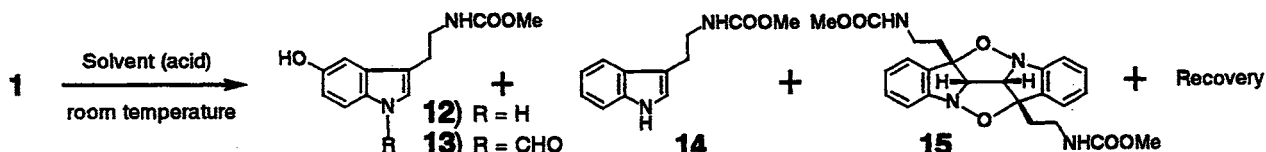
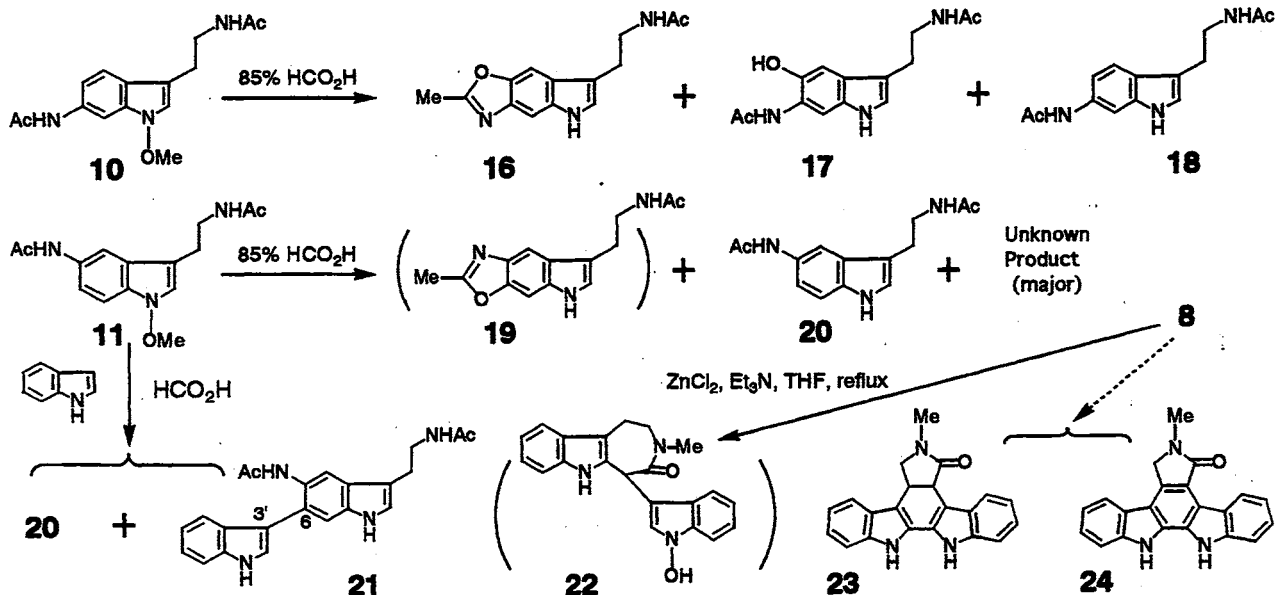


Table 1



Entry	Solvent (Acid)	pKa	Time (h)	12	13	Yield (%) of		Recovery
				12	13	14	15	
1	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> COOH	4.9	24	0	0	11	0	40
2	CH <sub>3</sub> COOH	4.8	24	0	0	5	0	91
3	HCOOH	3.2	14	8	54	0	0	0
4	ClCH <sub>2</sub> COOH	2.9	4	12	0	20	0	0
5	Cl <sub>2</sub> CHCOOH	1.3	0.5	12	0	0	6	0
6	CF <sub>3</sub> COOH	0.2	1/12	59	0	5	5	0

Scheme 3



## 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

(金沢大院薬) 染井正徳・○今井健太・山田文夫・林 俊克・中井雄野・徳村邦弘

## A Study of the Reason for the Regioselective Nucleophilic Substitution Reactions of 1-Hydroxyindole Compounds

(Division of Pharmaceutical Sciences, Graduate School of Natural Science and Technology, Kanazawa University)

Masanori Somei・○Kenta Imai・Fumio Yamada・Toshikatsu Hayashi・Yu-ya Nakai・Kunihiro Tokumura

Deviation of the N(1)—O bond from the indole molecular plane and the presence of C—C—Nb side chain at the 3-position are found to be responsible for nucleophilic substitution reactions of 1-hydroxyindoles. Electron density on the Nb nitrogen is another factor. We propose an idea of the "bishomoallylic conjugation" which is the interaction between the lone pair orbital on the Nb nitrogen and the p-orbitals at the C(2) and C(3) double bond and responsible for the hybridization of N(1)-nitrogen and governing the reaction pathway.

ジアゾニウム塩(1)から生成するフェニルカチオン(2)の、炭素上の空の  $sp^2$  混成軌道は、芳香環の  $6\pi$  電子が入っている  $p$  軌道に対し直交しているため、共鳴構造をとれない(Scheme 1)。常識的には、indole 環窒素 N(1)は  $sp^2$  混成であると考えられ、上述の軌道直交の理由から、1-hydroxyindole 類(3)に由来するカチオン(4)は共鳴構造(5)をとれず、したがって求核置換反応生成物(6)の生成を考えることは出来ない。

我々は「1-Hydroxyindole 仮説」<sup>1)</sup>において、神経細胞の中で、1-hydroxyindole 類は生体内の酸と反応してカチオンを生成するが、その過程でカチオンは共鳴構造(5)をとることが可能で、次いで 6 (Nu=OH)を経由して、セロトニンを与えると考え、その仮説の実証研究を継続している。<sup>1)</sup>

その検討過程で Scheme 2 に示す事実を明らかにしてきた。即ち 1-hydroxyindole 類は、生体内類似酸性条件下、例えばギ酸との反応において、インドールの3位に C—C—Nb 構造を有する側鎖を持つ **Type I** の化合物(7)のみが位置選択的にセロトニン類縁体(8, 9)を与える"**Type 1**"の反応を起す。一方、3位に C—C—Nb 以外の構造を有する側鎖を持つ **Type II** の化合物(10)は、同一条件下で kabutane 類(11)や 2,2'-dimer 類(12, 13)、脱ヒドロキシ体(14)を生成する"**Type 2**"の反応を起こすという興味ある事実を見出した。

これらの反応の方向を決定する因子を明らかにするため、4 種の **Type I** に属する 1-hydroxyindole 化合物(15, 16, 17, 18)の X線結晶構造解析を行った(Figure 1)。既に Figure 2, 21 に示すように、15 の 1 位水酸基酸素原子がインドール平面から約  $15^\circ$  傾いていることを 1991 年に明らかにしていたので、<sup>2)</sup> 16—18 も同様に傾いていると考えていた。しかし 16 は 19 に示すように  $10^\circ$  以上傾いているのに、17, 18 は 20 に示すようにほぼ  $0^\circ$  であり、**Type I** 化合物もさらに 19, 20 という二つの **subtype A, B** に分類されることがわかった。

さらに驚くべきことに、**subtype A** の 15, 16 は"**Type 1**"の求核置換反応を起こすのに対し、**subtype B** の 17, 18 は kabutane 類(11)や 2,2'-dimer 類(12, 13)、脱ヒドロキシ体(14)を生成する"**Type 2**"の反応を起こすことがわかった。即ち、**Type I** の **subtype A** に属する 1-hydroxyindole 類から生じるカチオンの 1 位窒素は、 $sp^2$  混成ではなく非局在化できて共鳴構造(5)になれるため、求核置換反応生成物(6)を与えると我々は考えている。ここで 15, 16 の反応系内に、強い求核剤である indole を共存させると、これまでに前例の無い、1 位窒素原子上での求核置換反応が好収率で進行して、23 を与えた(Scheme 3)。おそらく 1 位水酸基が傾いているので、22 のような  $SN_2$  反応機構で進行しているものと推定している。

一方、**Type I** 化合物の C—C—Nb 側鎖の Nb 上置換基を、acyl 基から tosyl 基, trifluoroacetyl 基, trifluoromethanesulfonyl 基へと変えたところ、tosyl 置換体までは"**Type 1**"の求核置換反応を起こすのに対し、trifluoroacetyl 基以上の強力な電子吸引性基が導入された場合には、"**Type 2**"の反応を起こすことも判明した。

以上の実験事実を統一的に説明するために、我々は Figure 3 に示す仮説を考えている。即ち、24 に示すように、Angle  $\theta$  の大きさと 3 位 C—C—Nb 側鎖上の Nb の立体配座およびその電子密度が 1-hydroxyindole 化合物群の反応性を支配する要因であると考えられる。即ち、3 位側鎖上の Nb 窒素のローンペアが、インドールの 2, 3 位の  $\pi$  結合と共役し (bishomoallylic conjugation と命名する) 安定化すれば、1 位窒素 N(1)が  $sp^2$  混成をとる必要がなくなり、N(1)-O 結合がインドール平面と角度を持つようになる。Nb 窒素置換基の立体効果により、立体配座が変化して上述の共役効果が弱くなるか消失する場合、あるいは Nb 窒素 lone pair の電子密度が下がり、25 に示すように、インドールの 2, 3 位の  $\pi$  電子および N(1)上 lone pair との共役が起これば、N(1)窒素は通常のインドール共役系となり平面の  $sp^2$  混成となるので、"**Type 2**"の反応を起こすと考えた。

以上の仮説が妥当か否かについて、分子軌道計算による検討を行っている。その結果も含めて、より詳細なデータを発表する予定である。

【文献】1) Review: M. Somei, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 82, ed. by A. R. Katritzky, Elsevier Science (USA), 2002, pp. 101—155; M. Somei, *Heterocycles*, 50, 1157 (1999); M. Somei, *J. Synth. Org. Chem.*, 1991, 49, 205.  
2) M. Somei, T. Kawasaki, K. Shimizu, Y. Fukui, and T. Ohta, *Chem. Pharm. Bull.*, 39, 1905 (1991).

