

# 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29回  
反応と合成の進歩シンポジウム

—ライフサイエンスを志向した理論、反応および合成—

発表要旨集

ABSTRACTS

29th SYMPOSIUM ON PROGRESS  
IN ORGANIC REACTIONS AND SYNTHESSES  
—APPLICATIONS IN THE LIFE SCIENCES—

OCTOBER 20-21, 2003  
GIFU, JAPAN

2003年10月20日(月)・21日(火)

長良川国際会議場

主催 日本薬学会化学系薬学部会

## 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

金沢大薬 富岡里織, ○山田康司, 山田文夫, 谷澤範彦  
白石剛一, 染井正徳

我々は、「1-Hydroxyindole 仮説」に基き<sup>1)</sup> 1-hydroxyindole 化合物群を誕生させ、これらの化合物を酸あるいは塩基と反応させれば、1 位置換基の脱離に伴って求核試薬が indole 骨格を攻撃するという、インドール化学では従来知られていなかった、求核置換反応という新規な領域を創始し、<sup>2)</sup> 多数の新反応群を見出してきた。<sup>2)</sup> ひき続きその scope and limitations について研究を続行展開中であるが、仮説の予想通り、1-hydroxyindole 化合物群の化学反応性は、反応試薬、種々の反応条件等の変化に敏感であり、同一の基質を用いても、様々な反応経路への扉を開かせることができることがわかってきた。<sup>2)</sup> 特に、1-hydroxytryptamine 類では、Nb 側鎖の構造が変化しても、敏感な対応が起こって反応経路が変化する。その結果、反応条件を選択することにより、求核置換反応を、indole 骨格上の、1, 2, 3, 5, 7 位等で起こせることがわかってきた。本発表では、求核置換反応に関して、最近得られた下記の、新規知見についてまとめて報告する。

1. 強力な求核置換反応惹起基質の発見： 求核置換反応を効率良く起こす 1-hydroxyindole 化合物群を求めて詳細な検討を行った。様々な化合物群を合成して反応性を比較検討したところ、現時点で最も強力な求核置換反応惹起基質として、1-methoxy-6-nitroindole-3-carbaldehyde (**1**)を得ることに成功した。<sup>3)</sup>

2. 1-Hydroxy-6-nitroindole-3-carbaldehyde 類 (**2a,b**) 合成の試み：1-Hydroxytryptamine 化合物群では、1-hydroxy 基を 1-alkoxy 基に変えるだけで、反応性が激しく変化する。そこで化合物群 (**2b**) を得る事を目的として、その原料となる **2a** の合成を試みた。Indoline (**3**) から **4, 5** を経て **6** を高収率で得た後、Vilsmeier 反応を行ったが、**2a** は得られなかった。一方、**1** の 1 位 methoxy 基のメチルエーテル部分の切断も試みたが、収率 40% を越えなかった。そこで、**5** から **7** を経て、1-benzyloxy 体 (**8**) を合成した。**8** を BBr<sub>3</sub> と反応したところ、**2a** を **5** から 3 工程、通算収率 88% で得ることができた。薬理試験結果については、次回にゆずる。

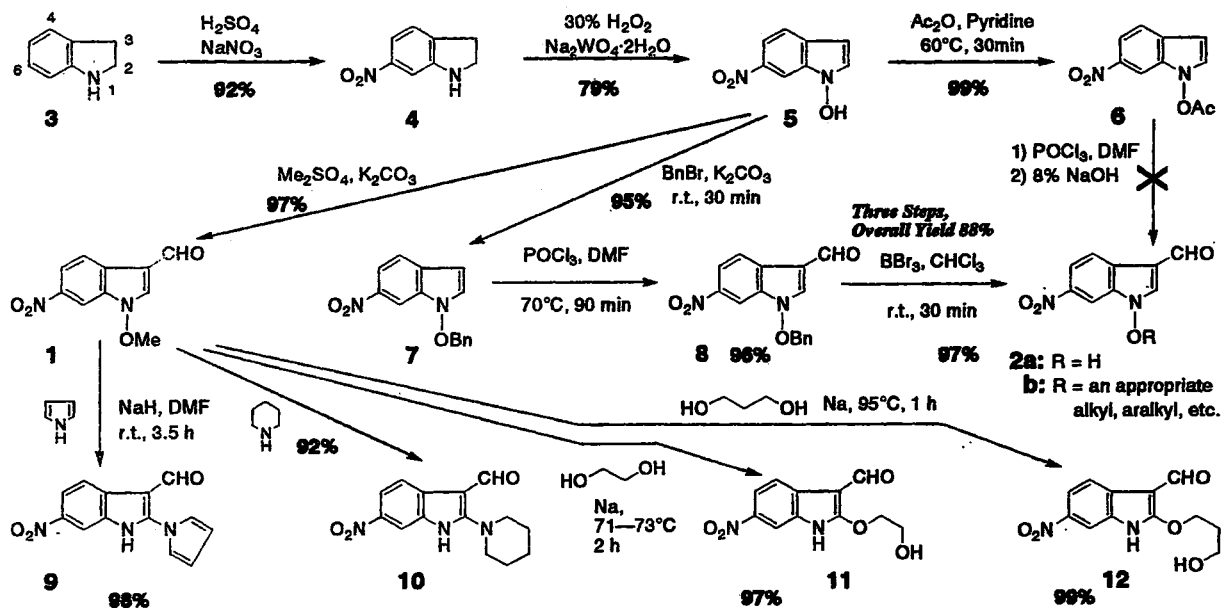
3. **1** の求核置換反応、amine との興味ある反応： Na や NaH 存在下に、各種の芳香族、脂肪族 amine<sup>3)</sup> や alcohols を、anion に変えて **1** と反応した場合には、対応する 2 位置換 indole 化合物群、**9, 10, 11** や **12** を高収率で得ることができた。ところで、Na や NaH を共存させずに、**1** を DMF 中直接、piperidine と反応させたところ、Table 1 の結果を得た。即ち、**10** が主生成体ではあるが、1 位 methoxy 基のエーテル部の切断した **2a** が 10% 生成することがわかった (Entry 1)。THF 中では、**2a** の生成は全く認められなかった (Entry 2)。

これらの知見に基き、3 級 amine の DABCO を用いて **1** と反応したところ、**2a** が 50% も生成することを見出した (Entry 3)。さらに条件検討した結果、Entry 6 の条件下で、**2a** をほぼ定量的 (単離収率 90%) に生成することを見出した。次いで、1 級 amine の methylamine 水溶液と **1** との反応を試みた (Scheme 2)。タール以外に生成した化合物は、3-methyl-7-nitroquinazoline-4-one (**14**) であった。その構造は、X 線結晶構造解析を行い Figure 1 の結果を得て確定した。**1** から **14** が生成する反応機構 (3 位求核攻撃) についても推定する。

以上の結果から、**1** と amine との反応に於ける求核攻撃の際の反応点に関して、Figure 2 に示すように推論できる。即ち、窒素原子を求核中心とする求核攻撃において、窒素原子を anion にした場合には、1 位の methoxy 基の脱離に伴う位置選択的な 2 位攻撃が起こり、2 位置換 indole 類が生成する (case A)。一方、3 級 amine との反応では、1 位 methoxy 基の methyl 炭素への求核攻撃が起こる (case B)。さらに、1 級 amine をそのまま使えば、3 位求核攻撃に伴う複雑な反応を起こして、3-alkylquinazoline-4-one 誘導体へと環変換が起こる (case C) という一般則を、仮説として立てることができる。本仮説の証明も兼ねて、**1** の広範な反応性の検討と共に、今回手中にした **2a, 2b** の反応性の検討も今後の課題である。

【文献】 1) Presented orally at first; M. Somei, Y. Karasawa, S. Tokutake, T. Shoda, F. Yamada, and C. Kaneko, Abstracts of Papers, The 13th Congress of Heterocyclic Chemistry, Shizuoka, 1980, p. 33. 2) M. Somei, *J. Synth. Org. Chem.*, **49**, 205 (1991); M. Somei, *Heterocycles*, **50**, 1157 (1999); M. Somei, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 82, ed. by A. R. Katritzky, Elsevier Science (USA), 2002, pp. 101—155. 3) K. Yamada, F. Yamada, T. Shiraishi, S. Tomioka, and M. Somei, *Heterocycles*, **58**, 53 (2002).

### Scheme 1



### Table 1

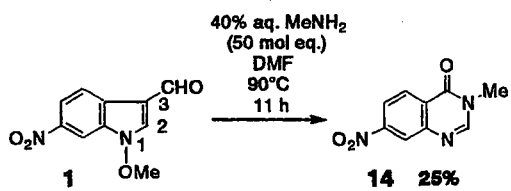
Reaction of 1 with Piperidine (10 mol eq.) at 90°C yields 10 + 2a + Unknown A (MW: 344).

Entry	Reaction Conditions		Yield (%) of		
	Solvent	Reaction Time (h)	10	2a	A
1	DMF	3	59	10	7
2	THF	24	19	0	12

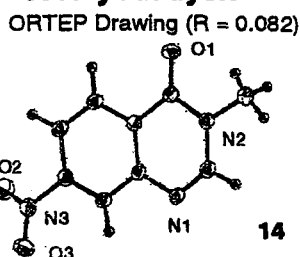
Reaction of 1 with 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octane (DABCO) in DMF yields 13 + 2a + Recovery 1.

Entry	DABCO (mol eq.)	Reaction Temp. (°C)	Reaction Time (h)	Yield (%) of		
				13	2a	1
3	1	90	3	0	50	45
4	1	90	96	14	52	0
5	10	r.t.	168	0	44	55
6	10	90	3	0	90	0

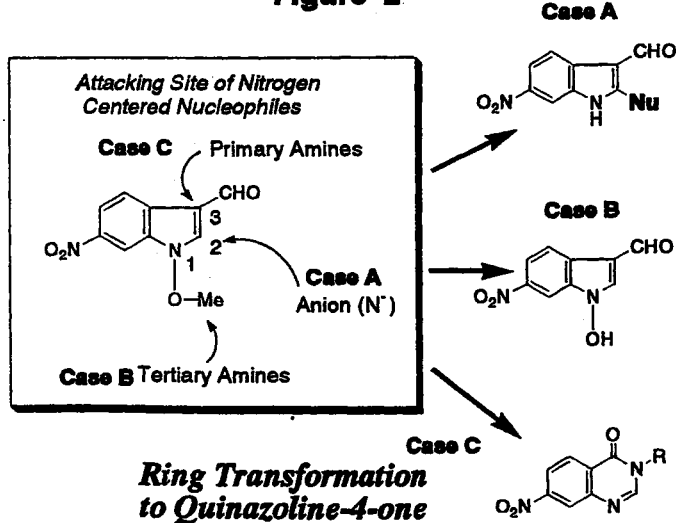
### Scheme 2



### Figure 1 X-Ray Analysis



### Figure 2



**第30回  
反応と合成の進歩シンポジウム**

—ライフサイエンスを志向した理論、反応および合成—

**講演要旨集**

ABSTRACTS

30th SYMPOSIUM ON PROGRESS  
IN ORGANIC REACTIONS AND SYNTHESSES  
— APPLICATIONS IN THE LIFE SCIENCES —

OCTOBER 19 – 20, 2004  
SAPPORO, JAPAN

2004年10月19日(火)・20日(水)  
札幌コンベンションセンター

主催 日本薬学会化学系薬学部会

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

金沢大院薬 ○岩木貴子、山田文夫、山田康司、今井健太、  
林 俊克、染井正徳

3a 位に methyl 基や isoprene 由来の炭素側鎖を持つ 1,2,3,3a,8,8a-hexahydropyrrolo[2,3-*b*]indole 誘導体群が天然物として多数知られている。<sup>1)</sup>これらの化合物群は、強い生理活性を示すことから多くの研究者により注目され、合成研究が活発に行われている。<sup>1)</sup>一方我々は、Figure 1 に示すように、上述骨格の 3a 位に、炭素側鎖に限らず、様々な官能基を有する化合物群が、新しい医薬品のリード化合物になる可能性が高いという信念から、長期にわたり合成研究を行ってきた。<sup>2)</sup>その結果 3a 位に炭素側鎖、芳香環、複素環、ハロゲンを持つ新規な 3a 位置換 1,2,3,3a,8,8a-hexahydropyrrolo[2,3-*b*]indole 化合物群 **A**、**B**、および酸素側鎖を持つ化合物群 **C**、さらに(-)-**1** などの合成に成功してきた。<sup>3)</sup>極く最近、3a 位に methoxy 基を有するアルカロイド CP1(**2**)が、高山ら<sup>3)</sup>により、ソシンロウバイ種子・果皮から単離、構造決定され、さらにその合成が行われた。この機会に、我々の開発しつつある **C** 型化合物群の新規かつ簡単な合成法について以下に紹介する。

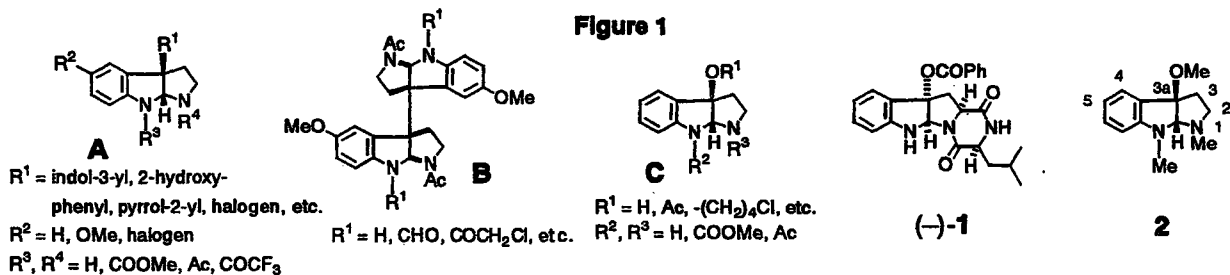
我々は、「1-Hydroxyindole 仮説」<sup>4)</sup>に基き、1-hydroxyindole 化合物群を誕生させ、本化合物群に特徴的な求核及び求電子置換反応について展開中である。<sup>4)</sup>そこで、**3a** を原料にして、求電子置換反応として NBS を用いた臭素化を EtOH 中検討したところ、**5a-a** および **6a-a** が生成することがわかった(Table 1)。CHCl<sub>3</sub> 中の EtOH を除かずに反応すると、**6a-a** がさらに臭素化された **4a-a** が生成してきた。塩素化を、NCS を用いて MeOH 中に行うと、**5a-b** の収率は激減し、代わりに 3a 位に塩素原子が置換した **6a-b** が収率良く生成することがわかった。反応性比較のため、NBS, NCS と EtOH, MeOH 中、indole 1位の OMe を NH に変えた **3b** と反応させたところ、**5b-a** および **5b-b** が生成するのみで、**4b-a** や **4b-b**、**6b-a** や **6b-b** は全く生成しなかった。

さらに morpholine 存在下に **3a** を EtOH または MeOH 中沃素と反応させれば、NBS, NCS に匹敵する良い収率で **5a-a** および **5a-b** が生成することがわかった(Table 2)。本条件は、多くの官能基の共存が可能であるので、溶媒として、allyl alcohol, benzyl alcohol, ethylene glycol を使用したところ、目的とする化合物群 (**7a,b,c**) を得ることが出来た。原料回収と目的物のみが生成するきれいな反応であり、収率の改善を今後検討する。

化合物群 (**5**) の構造は、Scheme 1 に示す方法で確定した。即ち、**5a-a** を接触還元して **5b-a** に誘導し、さらに acetyl 化して化合物 (**8**) に導いた。一方、tryptamine 誘導体 (**9**) から、当研究室の方法にしたがって、**10** を経て 1-hydroxyindole 誘導体 (**11**) を合成後、Ac<sub>2</sub>O と反応して転位反応を起こさせ、**12** を合成した。**12** の構造を X線結晶構造解析を行って確定した。次いで、NaHCO<sub>3</sub> で 3a 位の acetyl 基を外して **13** へと誘導した。さらに **13** の 3a 位の OH を ethyl 化して得られた化合物 (**8**) は、**5a-a** から誘導された化合物と一致した。化合物 (**4a-a**) はスペクトルデータから、また **6a-b** は、SiO<sub>2</sub> 存在下、MeOH, allyl alcohol, benzyl alcohol と室温下反応すると、**5a-b**、**7a**、**7b** に変換できることから確定した。

以上、温和な条件下に、**3a** から 3a 位に酸素官能基を持つ新規な 1,2,3,3a,8,8a-hexahydropyrrolo[2,3-*b*]indole 誘導体群(**C**)を得る、簡便かつ新しい合成法の開拓に成功した。また安定に得られる **6a-a**、**6a-b** を天然物合成の合成中間体として活用する研究も、今後の検討課題である。

【文献】1) M. Somei and F. Yamada, *Natural Product Report*, **21**, 278 (2004). 2) M. Somei, N. Oshikiri, M. Hasegawa, and F. Yamada, *Heterocycles*, **51**, 1237 (1999); M. Somei, A. Goto, and M. Somei, *ibid.*, **53**, 1255 (2000); Y. Fukui and M. Somei, *ibid.*, **55**, 2055 (2001); T. Hayashi, W. Peng, Y. Nakai, K. Yamada, and M. Somei, *ibid.*, **57**, 421 (2002); T. Iwaki, T. Hayashi, F. Yamada, and M. Somei, Abstract Papers 2, The 124<sup>th</sup> Annual Meeting of Pharmaceutical Society, Osaka, 2004, p.19. 3) H. Takayama, I. Mori, M. Kitajima, and N. Aimi, Abstract Papers 2, The 124<sup>th</sup> Annual Meeting of Pharmaceutical Society, Osaka, 2004, p.147. 4) Presented orally at first; M. Somei, Y. Karasawa, S. Tokutake, T. Shoda, F. Yamada, and C. Kaneko, Abstracts of Papers, The 13<sup>th</sup> Congress of Heterocyclic Chemistry, Shizuoka, 1980, p. 33; M. Somei, *J. Synth. Org. Chem.*, **49**, 205 (1991); M. Somei, *Heterocycles*, **50**, 1157 (1999); M. Somei, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 82, ed. by A. R. Katritzky, Elsevier Science (USA), 2002, pp. 101—155.



**Table 1**

**3a**: R<sup>1</sup> = OMe  
**3b**: R<sup>1</sup> = H

**4a-a**: R<sup>1</sup> = OMe, X = Br  
**a-b**: R<sup>1</sup> = OMe, X = Cl  
**4b-a**: R<sup>1</sup> = H, X = Br  
**b-b**: R<sup>1</sup> = H, X = Cl

**5a-a**: R<sup>1</sup> = OMe, R<sup>2</sup> = OEt  
**a-b**: R<sup>1</sup> = OMe, R<sup>2</sup> = OMe  
**5b-a**: R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = OEt  
**b-b**: R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = OMe

**6a-a**: R<sup>1</sup> = OMe, X = Br  
**a-b**: R<sup>1</sup> = OMe, X = Cl  
**6b-a**: R<sup>1</sup> = H, X = Br  
**b-b**: R<sup>1</sup> = H, X = Cl

Starting Material	Halogenating Reagent (mol eq.)	Solvent	Reaction Time (h)	Yield (%) of 4	Yield (%) of 5	Recovery	Total Yield (%)
<b>3a</b>	NBS (0.9)	EtOH	1.0	—	39 (a-a)	8 (a-a)	56
	NBS (0.9)	CHCl <sub>3</sub>	1.0	11 (a-a)	36 (a-a)	11	58
	NCS (0.9)	MeOH	2.0	—	2 (a-b)	53 (a-b)	77
	NCS (1.0)	MeOH	2.0	—	4 (a-b)	64 (a-b)	75
<b>3b</b>	NBS (0.9)	EtOH	1.0	—	4 (b-a)	—	29
	NCS (0.9)	EtOH	1.0	—	15 (b-a)	—	79
	NCS (0.9)	MeOH	2.0	—	33 (b-b)	—	62
	NCS (1.1)	MeOH	4.0	—	49 (b-b)	—	69

**5a-b** **6a-b** **7a 7b**

**Table 2**

**3a**

Entry	Iodine (mol eq.)	Morpholine (mol eq.)	Solvent	Reaction Time (h)	Product	Yield (%) of Product	Recovery (%)	Total Yield (%)
1	2.4	4.5	MeOH	21	<b>5a-b</b> R = OMe	40	37	77
2	1.6	3.0	EtOH	5	<b>5a-a</b> R = OEt	37	55	92
3	1.6	3.0		5	<b>7a</b> R = O-allyl	17	79	96
4	1.5	3.0		24	<b>7b</b> R = O-benzyl	28	26	54
5	1.5	3.0		24	<b>7e</b> R = O-ethyl	11	48	59

