

創薬を指向したインドロカルバゾールを共通骨格とする抗ガン性天然物の短工程合成研究

著者	染井 正徳, 山田 文夫
雑誌名	平成12(2000)年度科学研究費補助金 基盤研究(B)(2)研究成果報告書
発行年	2001-03-01
URL	http://doi.org/10.24517/00034828



第23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、反応及び合成—

講演要旨集

ABSTRACTS

23rd SYMPOSIUM ON

PROGRESS IN ORGANIC REACTIONS AND SYNTHESSES

—APPLICATION IN THE LIFE SCIENCES—

NOVEMBER 17th and 18th, 1997

KUMAMOTO, JAPAN

1997年 11月17日(月)・18日(火)

熊本市民会館

主催 日本薬学会

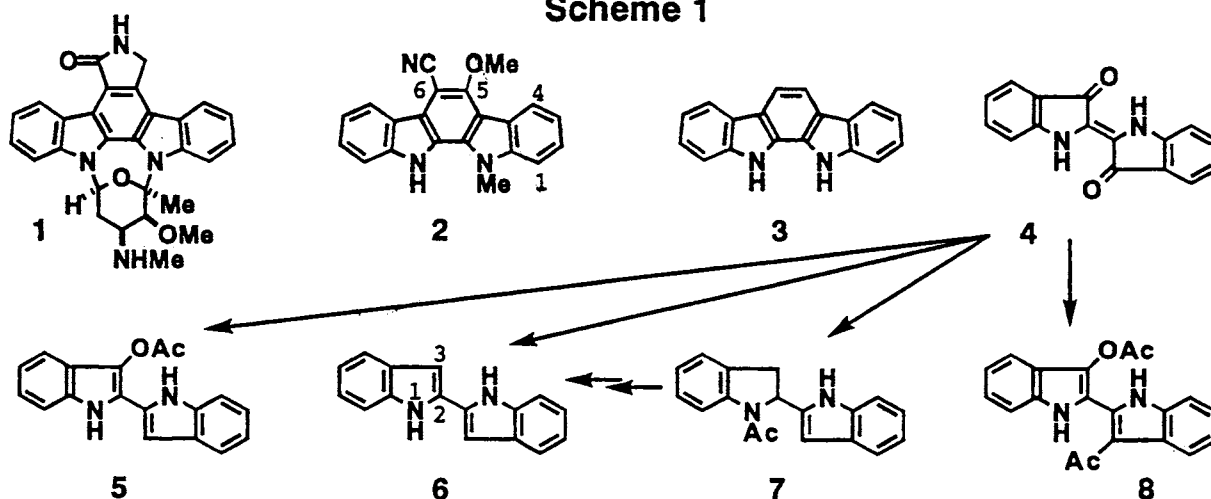
Indolo[2,3-a]carbazole 誘導体群の短工程合成研究¹⁾

金沢大・薬 〇林 博之、大元志信、加藤 純、染井正徳

【目的】近年、staurosporin (1, Scheme 1),^{2a)} 6-cyano-5-methoxy-12-methylindolo[2,3-a]carbazole³⁾ (2)などに代表される抗ガン、抗ウイルス、カルモジュリン阻害、プロテインキナーゼC阻害作用等を有する、一連の天然物が多数見出されている。²⁾これらの化合物群は、indolo[2,3-a]carbazole²⁾ (3)を共通母核としている。

我々は、天然物を手本として、その骨格、天然物および関連した想像可能な新規化合物群を、独創率⁴⁾も高く、短工程で合成すること、さらに新たな薬理活性物質を見出すことを目的としている。本目的を達成するために、我々は、工業的に大量生産法が確立している、indigo (4)または indoline を出発原料に選び、通常試薬、条件のみを用いた短工程で合成するルートを確立するべく研究を行っている。また母核化合物の3に至る過程において、多様な類縁新規骨格を持つ化合物群の創造をも可能とするような合成中間体を経由する、という多目的をも同時に満足させるため、2,2'-biindolyl 誘導体群 (5,6,7,8)を共通合成中間体として設定して研究を遂行している。

Scheme 1



【実験および結果】第21回本シンポジウムにおいて発表したように、我々は 1-hydroxyindole の化学⁵⁾を展開し、indoline から 2,2'-biindolyl (6)を得る一新合成法を既に開拓済である。また、人類が太古の時代から染料として利用してきた indigo を、より付加価値の高い物質へ有効活用するという難題を解決するために、indigo の還元反応を縷々検討した結果、Table 1 の各 Entries に示すように、通常試薬を用いて 6, 3-acetoxy- (5), 1-acetyl-2,3-dihydro- (7) および 3-acetoxy-3'-acetyl-2,2'-biindolyl (8) のいずれをも一工程で選択的に作り分ける、望み通りの新反応を見出すことに成功した。⁶⁾さらに、indigo からの一工程収率に改善の余地のある 6 を合成する別法として、7 を加水分解後、sarcomine 触媒存在下で酸素酸化するという収率良い方法も見出すことが出来た。

2,2'-Biindolyl 誘導体群を入手出来たので、これらの各合成中間体 (5, 6, 7, 8) から母核化合物 (3) および類縁体合成ルートを確立すべく検討した。Scheme 2 に示すように、先ず 5 を chloroacetyl chloride と反応して 9 を 90% の収率で得た。次いで、9 を MeOH 中 NH₄OH で処理することにより、10a およびスピロ体 (11) をそれぞれ 54%, 29% の収率で得ることが出来た。10a を DMF-H₂O 中 NaCN と反応させれば、13a を 63%

Table 1. Reduction of Indigo

Entry	Metal (mol eq.)	Reaction Temp. (°C)	Conditions Time (h)	Yield (%) of			
				5	6	7	8
1	Zn (50)	49-52	8	18	46	21	0
2	Zn (50)	60-62	8	3	3	82	0
3	Fe (20)	64-66	2.5	82	0	0	0
4	Sn (10)	64-66	2.5	88	1	0	0
5	Zn (Hg) (10)	29	5.0	0	0	0	49

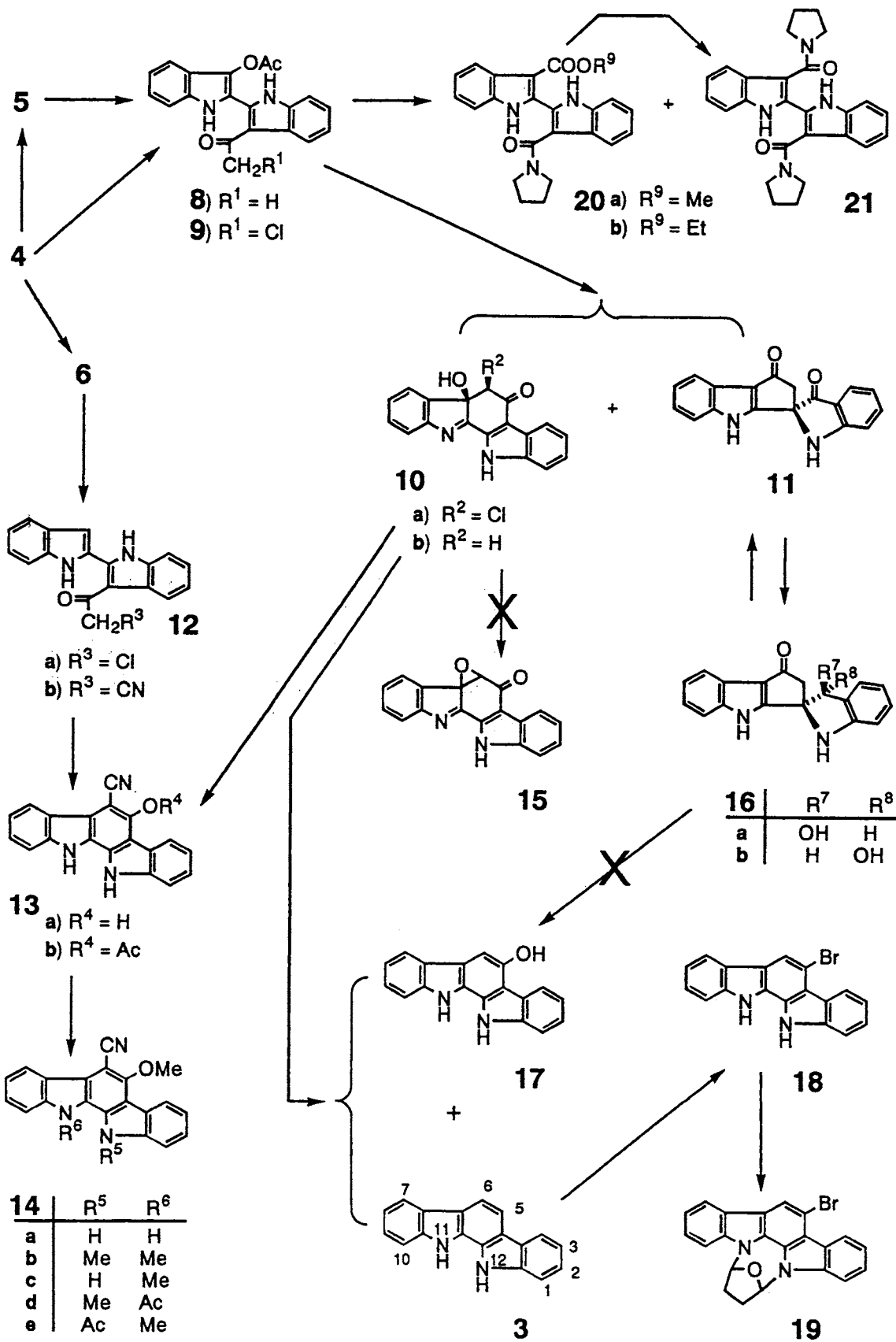
で生成した。さらに、13a を diazomethane でメチル化すると、14a を 90% で与えた。次いで、14a を DMF 中 NaH を塩基として用い、MeI でメチル化すれば、11,12-dimethyl 体 (14b) が 73% で生成したが、K₂CO₃ を塩基とした場合には、過剰の MeI を用いても 11, 12 位の nitrogen の acidity を区別することが出来て、14b, 2, 14c をそれぞれ、34%, 55%, 5% で得ることが出来た。2 と 14c のクロマトグラフィーによる分離は困難であるが、2 が良結晶性であるため、再結晶により 2 を得ることが可能である。また、14b から 2 と 14c を混合物フラクションとして分離し、次いで Ac₂O でアセチル化して 14d, 14e に誘導すると、この段階での分離は容易であり、その比は約 10:1 であった。14d, 14e は加水分解により、それぞれ高収率で 2 と 14c を与えた。14a および 2 は共に、Moore ら³⁾が blue-green alga *Nostoc sphaericum* (strain EX-5-1) から cytotoxic compound として単離構造決定した天然物である。したがってここに、独創率⁴⁾ 67%, 57% による短工程合成法の開拓により 14a および 2 それぞれの最初の全合成を達成した。

合成中間体 6 を出発原料としても 13a を短工程で合成できる。即ち、6 を chloroacetyl chloride と反応させれば、87% で 12a を生成した。12a を NH₂CHO-MeOH 中 NaCN と反応させれば 12b を 77% で与えた。次いで、12b を 10% Pd/C 共存下 Ac₂O-AcOH 中還流すると、望みの環化反応を起こすことが出来て、13b を 35% の収率で生成した。13b をアルカリ加水分解すれば、13a を 97% の収率で得ることが出来た。

合成中間体 8 を DMF 中 Na₂CO₃ と反応させると、10b が収率 46% で得られた。10b の構造は単結晶 X 線構造解析により決定した。室温で測定したため、R factor (R=0.145, R_w=0.175) が下がらず、proton を見ることは出来なかったが、Figure 1 に示す結果から、構造を確実に決定できた。10a の構造は、10b の spectral data との比較から決定した。また、10a の 6a 位の水酸基と 6 位の塩素原子の cis の立体配置は、10a を塩基処理しても、epoxy 体 (15) を生成せず原料回収することから推定した。スピロ体 11 の構造は、以下の様にして決定した。まず、11 を NaBH₄ で還元したところ、16a と 16b をそれぞれ 82%, 17% で生成することがわかった。また 16a と 16b を pyridine 中 PCC で酸化すれば、それぞれから 11 を 42%, 26% の収率で与えた。この事実から、16a と 16b は水酸基に関する立体異性体であることがわかる。さらに、16a が良い結晶となったので、単結晶 X 線構造解析を行い決定した。16a あるいは 16b を酸性条件下で転位させて 17 等を得る試みは、現時点ではうまく行っていない。

中間体 10b を NaBH₄ と反応すると、不安定な還元体得られるが、単離せず直ちに 2N-HCl と反応させると、3 と 5-hydroxyindolo[2,3-a]carbazole (17) をそれぞれ 70%, 12% の収率で生成した。一方、10a を MeOH 中 Zn-NH₄Cl と反応させれば、79% の収率で 17 のみを得ることが出来た。さらに、3 を等量の Br₂ と AcOH 中反応させれば、5-bromoindolo[2,3-a]carbazole (18) を 69% で生成することがわかった。18 を CF₃COOH を触媒として、2,5-dimethoxytetrahydrofuran と反応させれば 77% の収率で 19 を与えた。

Scheme 2



ところで、9 を MeOH 中 NH₄OH で処理すれば、10a および 11 を生成することを述べたが、本反応を MeOH 中塩基として、pyrrolidine を用いた際には、11, 20a をそれぞれ 51%, 20% で、EtOH 中では、11, 20b, 21 をそれぞれ 37%, 12%, 9% で生成するという興味ある事実を見出した。20 を pyrrolidine-MeOH と 24 h 還流すれば 88% の収率で 21 を生成した。20a が良い結晶となったので、単結晶 X 線構造解析を行い構造を確実に決定した。その結果が Figure 2 に示してある。この結果は、原料 9 の 3' 位 chloroacetyl 側鎖の C-C 結合切断が起こった事を示している。20, 21 の生成機構は、おそらく 15 を生成後、15 の carbonyl 基に対する pyrrolidine の求核攻撃の際に C-C 結合切断が起こったものと推測している。

Figure 1: ORTEP Drawing of 10b

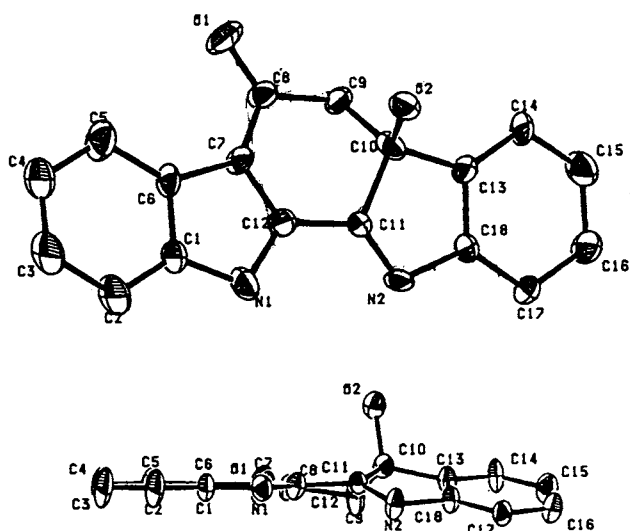
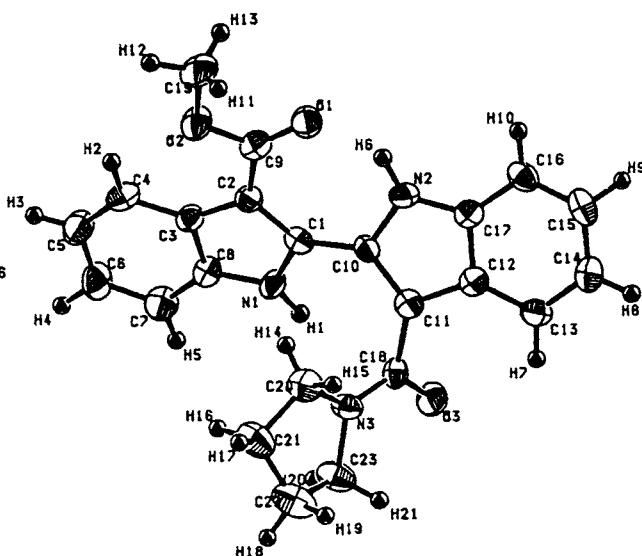


Figure 2: ORTEP Drawing of 20a



尚、二つの indole 環窒素が区別されている合成中間体 7 を利用して、合成の初期段階で、窒素上に様々な置換基を導入した indolo[2,3-a]carbazole 骨格を構築する研究は、現在進行中である。

【結論】 通常試薬による indigo の還元により、4 種の 2,2'-biindolyl 中間体 (5, 6, 7, 8) を作り分けるという独自の反応を開拓した。また 5, 6, 8 を利用することにより、短工程による indolo[2,3-a]carbazole 誘導体合成法を確立し、天然物の 2 および 14a の最初の全合成に成功した。さらに、各種の側鎖を indolo[2,3-a]carbazole 骨格に導入できる可能性を有する、重要中間体である 17, 18 の合成にも成功した。本研究成果に基づき、今後様々な関連化合物群の合成を行う予定である。

【文献】 1) H. Hayashi, S. Ohmoto, and M. Somei, *Heterocycles*, 1997, 45, 1647 and references cited therein. 2) a) A. Fukusai, N. Hashiba, T. Matsumoto, A. Hirano, T. Iwai, and S. Omura, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1978, 800; b) K. Kojiri, H. Kondo, T. Yoshinari, H. Arakawa, S. Nakajima, F. Sato, K. Kawamura, A. Okura, H. Suda, and M. Okanishi, *J. Antibiotics*, 1991, 44, 723; c) M. Ohkubo, H. Kawamoto, T. Ohno, M. Nakano, and H. Morishima, *Tetrahedron*, 1997, 53, 585 and references cited therein. 3) G. Knubel, L. K. Larsen, R. E. Moore, I. A. Levine, and G. M. L. Patterson, *J. Antibiotics*, 1990, 43, 1236. 4) Definition of originality rate in English: M. Somei, *Yakugaku Zasshi*, 1988, 108, 361; in Japanese; M. Somei, *J. Synth. Org. Chem.*, 1982, 40, 387. 5) Leading reference: M. Hasegawa, M. Tabata, K. Satoh, F. Yamada, and M. Somei, *Heterocycles*, 1996, 43, 2333 and references cited therein. 6) M. Somei, H. Hayashi, and S. Ohmoto, *ibid.*, 1997, 44, 169.