

Short Step Synthesis of Antitumor Natural Products Having Indolo [2, 3 α] carbazole as a Common Skeleton

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Somei, Masanori, Yamada, Fumio メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00034828

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



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

(課題番号：10470466)

平成10年度～平成12年度科学研究費補助金(基盤研究(B)(2))
研究成果報告書

平成13年3月

研究代表者 染井 正徳

(金沢大学薬学部 教授)

金沢大学附属図書館



8000-96503-8

平成10年度～平成12年度科学研究費補助金
研究成果報告書
基盤研究(B)(2)

研究課題 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

課題番号 10470466

研究組織 研究代表者 染井正徳 (金沢大学薬学部 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)

研究経費	平成10年度	4,800千円
	平成11年度	3,400千円
	平成12年度	2,100千円
	計	10,300千円

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。

1) 学会誌等

1. M. Somei, F. Yamada, A. Goto, M. Hayashi, and M. Hasegawa, Reactions of 1-Hydroxyindoles with *p*-Toluenesulfonyl Chloride and *p*-Toluenesulfonic Acid, *Heterocycles*, **53** (11), 2487–2498 (2000).
2. F. Yamada, T. Hayashi, K. Yamada, and M. Somei, Simple Syntheses of Indol-1-yl Glucosides, *ibid.*, **53** (9), 1881–1884 (2000).
3. M. Somei, Y. Fukui, M. Hasegawa, N. Oshikiri, and T. Hayashi, Syntheses of Melatonin and Its Derivatives, *Heterocycles*, **53** (8), 1725–1736 (2000).
4. M. Somei and F. Yamada, The First and Simple Total Synthesis of Cappariloside A, *ibid.*, **53** (7), 1573–1578 (2000).
5. F. Yamada, A. Goto, and M. Somei, Synthesis of 3a-(Indol-3-yl)-1,2,3,3a,8,8a-hexahydro[2,3-*b*]indole Core of Leptosins D–F Based on Nucleophilic Substitution Reaction on Indole Nucleus, *ibid.*, **53** (6), 1255–1258 (2000).
6. T. Kurauchi, Y. Nagahama, M. Hasegawa, K. Yamada, and M. Somei, The First Total Synthesis of Bufobutanoic Acid by Two Routes Based on Nucleophilic Substitution Reaction on Indole Nucleus, *ibid.*, **53** (5), 1017–1019 (2000).
7. M. Somei, K. Noguchi, R. Yamagami, Y. Kawada, K. Yamada, and F. Yamada, Preparation and a Novel Rearrangement Reaction of 1,2,3,4-Tetrahydro-9-hydroxy- β -carboline, and Their Applications for the Total Synthesis of (\pm)-Coerulescine, *ibid.*, **53** (1), 7–10 (2000).
8. M. Hasegawa, Y. Nagahama, K. Kobayashi, M. Hayashi, and M. Somei, Novel

- Formations of 6-Mesyloxytryptamines and 1-Substituted-3a-(4-chlorobutoxy-1,2,3,3a,8,8a-hexahydropyrrolo[2,3-*b*]indoles in the Reaction of *Nb*-Substituted-1-hydroxytryptamines with Mesyl Chloride, *ibid.*, **52** (1), 483—492 (2000).
9. M. Hasegawa, K. Yamada, Y. Nagahama, and M. Somei, A Novel Methodology for Preparing 5-Chloro- and 5-Bromotryptamins and Tryptophans, and Its Application for the Synthesis of (\pm)-Bromochelonin B, *ibid.*, **51** (12), 2815—2821 (1999).
 10. M. Somei, M. Nakajou, T. Teramoto, and F. Yamada, Nucleophilic Substitution Reaction of 3-Acetyl-1-methoxyindole and Its Application for the Synthesis of Novel 2-Substituted Methyl 2,3-Dihydro-1-methyl-3-oxo-5*H*-pyrido[4,3-*b*]indole-4-carboxylates, *ibid.*, **51** (8), 1949—1956 (1999).
 11. M. Somei, N. Oshikiri, M. Hasegawa, and F. Yamada, Preparation of Melatonin and 1-Hydroxymelatonin, and Its Novel Nucleophilic Dimerization to (\pm)-3a,3a'-Bispyrrolo[2,3-*b*]indoles, *ibid.*, **51** (6), 1237—1242 (1999).
 12. H. Hayashi, Y. Suzuki, and M. Somei, Short Step Syntheses of a Natural Product, 6-Cyano-5-methoxy-12-methylindolo[2,3-*a*]carbazole and Novel 6-Aminoindolo[2,3-*a*]thiazolo[5,4-*c*]carbazoles, *ibid.*, **51** (6), 1233—1235 (1999).
 13. K. Yamada and M. Somei, Photo-Induced Rearrangement of 1-Ethoxy-2-phenylindole (Part 89 of The Chemistry of Indoles), *ibid.*, **48** (12), 2481—2484 (1998).
 14. F. Yamada, M. Tamura, and M. Somei, A Five-Step Synthesis of Psilocin from Indole-3-carbaldehyde, *ibid.*, **49** (1), 451—458 (1998).
 15. M. Somei, H. Morikawa, K. Yamada, and F. Yamada, Syntheses of 1-Hydroxytryptamines and Serotonins Having Fattyacyl or (*E*)-3-Phenylpropenoyl Derivatives as a *Nb*-Substituent, and a Novel Homologation on the 3-Substituent of the 1-Hydroxytryptamines upon Treatment with Diazomethane, *ibid.*, **48** (6), 1117—1120 (1998).
 16. F. Yamada, T. Hashizume, and M. Somei, Simple One Step Syntheses of Indole-3-acetonitriles from Indole-3-carboxaldehydes, *ibid.*, **47** (1), 509—516 (1998).
 17. M. Somei, F. Yamada, and G. Yamamura, Novel and Simple Syntheses of 5*H*-Pyrido[4,3-*b*]indole (γ -Carboline) Derivatives Having a Methoxycarbonyl Group at the 4-Position Based on 1-Hydroxyindole Chemistry, *Chem. Pharm. Bull.*, **46** (2), 191—198 (1998).

総 説

- 1) 山田文夫, 4位置換インドール合成法の開拓と天然物合成への応用, 薬学雑誌, **120** (4), 363-373 (2000).
- 2) Somei, M., 1-Hydroxyindoles, *Heterocycles*, **50** (2), 1157-1212 (1999).

著 書

- 1) Somei, M., Yokoyama, Y., Murakami, Y., Ninomiya, I., Kiguchi, T., Naito, T., "Recent Synthetic Studies on the Ergot Alkaloids and Related Compounds", *The Alkaloids*, Vol. **54**, ed. by G. A. Cordell, Academic Press, p.p. 191-257 (2000).

2) 口頭発表等

2-1) 国内学会発表

- 1) 後藤 綾, 長谷川雅一, 林 俊克, 山田文夫, 染井正徳, インドールの化学における求核置換反応研究, 第26回反応と合成の進歩シンポジウム, 2000. 11. 20-21, 大阪。
- 2) 寺西咲子, 山田文夫, 染井正徳, 1H-Azepino[5,4,3-cd]indole 化合物群の新規生成反応, 日本薬学会北陸支部第103回例会, 2000. 11. 11-12, 富山。
- 3) 林 俊克, 後藤 綾, 山田康司, 染井正徳, 1-Hydroxytryptamine 誘導体群の新規な求核置換反応, 日本薬学会北陸支部第103回例会, 2000. 11. 11-12, 富山。
- 4) 鈴木義明, 上田義則, 加藤 純, 染井正徳, 新規な indolo[2,3-a]carbazole 誘導体群の短工程合成研究, 日本薬学会北陸支部第103回例会, 2000. 11. 11-12, 富山。
- 5) 寺西咲子, 長谷川雅一, 嵯峨吉智, 福井喜一, 染井正徳, セロトニンおよびその誘導体群の簡単な合成と反応研究, 有機合成化学北陸セミナー, 2000. 10. 20-21, 富山。
- 6) 山田文夫, 林 俊克, 山田康司, 染井正徳, 1-Hydroxyindole 化合物群の簡単なグルコシル化反応の開発とその応用研究, 有機合成化学北陸セミナー, 2000. 10. 20-21, 富山。
- 7) 後藤 綾, 長谷川雅一, 山田文夫, 染井正徳, 3a 位置換 pyrrolo[2,3-b]indole 化合物群の合成研究, 有機合成化学北陸セミナー, 2000. 10. 20-21, 富山。
- 8) 上田義則, 鈴木義明, 加藤 純, 染井正徳, 11 位置換 indolo[2,3-a]-carbazole 化合物群の合成研究, 有機合成化学北陸セミナー, 2000. 10. 20-21, 富山。
- 9) 山田康司, 山田文夫, 染井正徳, 1-Methoxy-3-(2-nitrovinyl)indole とアルコール類との反応研究, 有機合成化学北陸セミナー, 2000. 10. 20-21, 富山。
- 10) 山田文夫, 林 俊克, 山田康司, 染井正徳, Indol-1-yl Glycoside の新規かつ簡便な合成法の開拓とその Cappariioside A 全合成への応用, 第31回複素環化学討論会, 2000. 10. 2-4, 小倉(北九州)。
- 11) 後藤 綾, 山田文夫, 染井正徳, 求核置換反応による pyrrolo[2,3-b]indole 化

- 化合物群の合成と反応, 日本薬学会北陸支部第102回例会, 2000. 6. 17, 金沢。
- 12) 山田文夫, 染井正徳, Cappariloside A の短工程合成研究, 日本薬学会第120年会, 2000. 3. 29-31, 岐阜。
 - 13) 後藤 綾, 山田康司, 山田文夫, 染井正徳, 1-ヒドロキシインドール骨格に特徴的な反応の開拓研究(1), 日本薬学会第120年会, 2000. 3. 29-31, 岐阜。
 - 14) 山田康司, 山田文夫, 染井正徳, 1-ヒドロキシインドール骨格に特徴的な反応の開拓研究(2), 日本薬学会第120年会, 2000. 3. 29-31, 岐阜。
 - 15) 林 俊克, 藤田靖明, 船木志保, 石橋恵里, 山田文夫, 染井正徳, メラトニンの化学, 続報, 日本薬学会第120年会, 2000. 3. 29-31, 岐阜。
 - 16) 谷本明日香, 山田文夫, 染井正徳, ワサビ, 大根のphytoalexins合成とその求核置換反応, 日本薬学会第120年会, 2000. 3. 29-31, 岐阜。
 - 17) 寺西咲子, 倉内高志, 山田文夫, 染井正徳, インドール化学における求核置換反応の開発とその5-hydroxypyrrolo[2, 3-*b*]indole化合物群合成への応用研究, 日本薬学会第120年会, 2000. 3. 29-31, 岐阜。
 - 18) 野口耕一, 山上柳太郎, 山田文夫, 染井正徳, 9-ヒドロキシ- β -カルボリン化合物群の合成と新規転位反応, 日本薬学会第120年会, 2000. 3. 29-31, 岐阜。
 - 19) 倉内高志, 後藤 綾, 谷本明日香, 林 俊克, 押切直樹, 山田康司, 山田文夫, 染井正徳, 1-ヒドロキシインドール化合物に特徴的な反応の開発と天然物合成の試み, 第30回複素環化学討論会, 1999. 11. 24-26, 八王子。
 - 20) 山田康司, 長谷川雅一, 染井正徳, 1-ヒドロキシトリプトファン誘導体群の酸による求核置換反応, 日本薬学会北陸支部第101回例会, 1999. 11. 13, 富山。
 - 21) 谷本明日香, 山田文夫, 染井正徳, 1-ヒドロキシインドール-3-カルボン酸化合物群の合成とその反応, 日本薬学会北陸支部第101回例会, 1999. 11. 13, 富山。
 - 22) 加藤 純, 鈴木義明, 林 博之, 染井正徳, 薬理活性 indolo[2, 3-*a*]carbazole 誘導体群の短工程合成研究, 第25回反応と合成の進歩シンポジウム, 1999. 11. 4-5, 富山。
 - 23) 鈴木義明, 加藤 純, 林 博之, 山田文夫, 染井正徳, 5位に酸素官能基を持つ indolo[2, 3-*a*]carbazole 化合物群の簡便合成法の開拓研究, 有機合成化学北陸セミナー, 1999. 10. 22-23, 福井。
 - 24) 後藤 綾, 長谷川雅一, 山田康司, 染井正徳, スルフォニルクロリド類と1

- ヒドロキシインドール化合物群との反応, 有機合成化学北陸セミナー, 1999. 10. 22-23, 福井。
- 25) 野口耕一, 山上柳太郎, 山田文夫, 染井正徳, 9-ヒドロキシ- β -カルボリン化合物群の合成とその反応, 有機合成化学北陸セミナー, 1999. 10. 22-23, 福井。
- 26) 寺西咲子, 倉内高志, 長谷川雅一, 山田文夫, 染井正徳, 1-ヒドロキシインドール化合物群の求核置換反応, 有機合成化学北陸セミナー, 1999. 10. 22-23, 福井。
- 27) 円谷 淳, 山田康司, 染井正徳, 1-ヒドロキシインドール誘導体のアミドカップリング機能研究, 日本薬学会北陸支部第100回記念例会, 1999. 6. 19-20, 金沢。
- 28) 山田文夫, 4位置換インドール合成法の開拓と天然物合成への応用, 日本薬学会北陸支部第100回記念例会, 1999. 6. 19-20, 金沢。
- 29) 染井正徳, 中川享子, 山田文夫, 共通合成法による光学活性麦角アルカロイドの一斉全合成研究: Chanoclavine-IIの両鏡像異性体の最初の全合成, 日本薬学会第119年会, 1999. 3. 29-31, 徳島。
- 30) 山上柳太郎, 野口耕一, 山田文夫, 染井正徳, 1-Hydroxyindoleの化学: 9-Hydroxy- β -carboline化合物群の合成と反応, 日本薬学会第119年会, 1999. 3. 29-31, 徳島。
- 31) 長谷川雅一, 倉内高志, 寺西咲子, 後藤 綾, 染井正徳, 1-Hydroxytryptamineおよび関連化合物群の合成と新知見, 日本薬学会第119年会, 1999. 3. 29-31, 徳島。
- 32) 林 博之, 加藤 純, 鈴木義明, 山田文夫, 染井正徳, 6-Cyano-5-methoxyindolo[2, 3-a]carbazolesの簡単な改良合成, 日本薬学会第119年会, 1999. 3. 29-31, 徳島。
- 33) 中條雅弘, 山田康司, 染井正徳, 新規な γ -Carboline誘導体群の簡便な合成研究, 日本薬学会第119年会, 1999. 3. 29-31, 徳島。
- 34) 押切直樹, 山田康司, 染井正徳, メラトニンおよびその誘導体群の合成と反応研究, 日本薬学会第119年会, 1999. 3. 29-31, 徳島。
- 35) 山田康司, 染井正徳, 1-エトキシー-2-フェニルインドールの光反応生成物とその構造決定研究, 第29回複素環化学討論会, 1998. 11. 17-19, 筑波。
- 36) 山田文夫, 染井正徳, Psilocinおよび各種誘導体群の合成研究, 日本薬学会北陸支部第99回例会, 1998. 11.7, 金沢。
- 37) 長谷川雅一, 森川治信, 長浜善行, 染井正徳, 1-Hydroxyindole誘導

- 体群に特徴的な5位選択的求核置換反応と3位側鎖増炭反応, 第24回反応と合成の進歩シンポジウム, 1998. 11.5-6, 千葉。
- 38) 山田康司, 森川治信, 倉内高志, 岩本清美, 藤井寛子, 染井正徳, 各種3位側鎖を持つ1-hydroxytryptamine 誘導体群の合成とその異常反応, 有機合成化学北陸セミナー, 1998. 9.25-26, 金沢。
 - 39) 長谷川雅一, 長浜善行, 染井正徳, 求核置換反応による5位置換tryptamine 誘導体群の合成研究, 有機合成化学北陸セミナー, 1998. 9.25-26, 金沢。
 - 40) 林 博之, 加藤 純, 大元志信, 染井正徳, Indolo[2,3-a]carbazole 骨格を持つ化合物群の短工程合成研究, 有機合成化学北陸セミナー, 1998. 9.25-26, 金沢。
 - 41) 長谷川雅一, 長浜善行, 染井正徳, Indole骨格5位への位置選択的なハロゲン導入研究, 日本薬学会北陸支部第98回例会, 1998. 6.20, 金沢。
 - 42) 染井正徳, 山田宜和, 北川敬一, 中川享子, 多重連結複素環化合物群の合成研究, 日本薬学会第118年会, 1998. 3. 31-4.2, 京都。
 - 43) 山田康司, 岩本清美, 倉内高志, 瀬尾百代, 藤井寛子, 山田文夫, 中川享子, 染井正徳, 各種1-hydroxyindole誘導体群の合成研究, 日本薬学会第118年会, 1998. 3. 31-4.2, 京都。
 - 44) 染井正徳, 山田康司, 円谷 淳, 岩本清美, 1-Hydroxytryptophan誘導体によるアシル基の活性化反応, 日本薬学会第118年会, 1998. 3. 31-4.2, 京都。
 - 45) 染井正徳, 森川治信, 山田文夫, Nb-Acyl-1-hydroxytryptamineの新規3位側鎖増炭反応と関連indole alkaloid合成, 日本薬学会第118年会, 1998. 3. 31-4.2, 京都。
 - 46) 山田文夫, 田村真由美, 染井正徳, シロシンおよびその誘導体の簡単な合成法の開拓, 日本薬学会第118年会, 1998. 3. 31-4.2, 京都。

2-2) 国際学会発表

- 1) Somei, M., Hayashi, H., Suzuki, Y., Syntheses of Indolo[2,3-a]carbazoles from Indigo, 17th International Congress of Heterocyclic Chemistry, 1999. 8. 1-6, Vienna, Austria.

本研究の背景および成果についての概説

第一章 Indolo[2,3-*a*]carbazole 化合物群の研究

Indolo[2,3-*a*]carbazole (1) 骨格を共通骨格として有する rebeccamycin (2a), ¹⁾ bromorebeccamycin (2b), ²⁾ staurosporin (3a), ³⁾ UCN-01 (3b), ⁴⁾ BE-13793C (4), ⁵⁾ tjipanazole (5), ⁶⁾ や化合物 6 ⁷⁾ などが, 近年続々と微生物から単離構造決定されている (Figure 1)。これら化合物群は, 抗ガン作用, 殺菌作用, カルモジュリン阻害作用をはじめとして, 細胞間の情報伝達に關与する蛋白燐酸化酵素のプロテインキナーゼ C を強力に阻害する作用を有している。興味ある骨格と強力な薬理作用の故に, またこれら天然物およびその類縁体の合成研究から, 新規な薬が誕生する可能性が高いことから, 合成化学者はもとより, 生化学者, 薬理学者等の興味の的となり, 製薬企業を含む多くのグループによって世界中で活発な研究が展開されている。⁸⁾

最近では, 7 も抗ガン作用, 抗乾癬作用を, ⁹⁾ 8 は血小板凝集阻止作用を持つことがわかり, ¹⁰⁾ さらに簡単な構造を持つ 9 でさえプロテインキナーゼ C を強力に阻害することが判明している。¹¹⁾ さらに 10 は Ca²⁺ に依存性のプロテインキナーゼ C のみを選択的に阻害することから今後のプロテインキナーゼ C そのものの研究に役立つ薬剤になると期待されている。¹²⁾ また 2 分子の indole 骨格が, メチレン側鎖により 2 位で結合した構造を有する誘導体 11 は, 抗潰瘍作用を有することが見い出された。¹³⁾

一方, 12*H*-pyrido[1,2-*a*:3,4-*b'*]diindole (12) 骨格を有する天然物も報告され, 例えば fascaplysin¹⁴⁾ (13) は強い細胞毒性, 抗菌作用を有している。

我々は, 糖部分を持たない天然物も強力な活性を持っていることに着目し, 2 や 3 のアグリコン部分或いは共通母格である indolo[2,3-*a*]carbazole (1) や 6a と 6b に示すような 5 位に酸素官能基を有する indolo[2,3-*a*]carbazole 化合物から, 創薬を試みるアプローチも有望であると考え, indolo[2,3-*a*]carbazole を共通骨格として有する天然物を標的化合物群として設定し, また独自の新規薬理活性物質を創造することを目的として本研究を開始した。

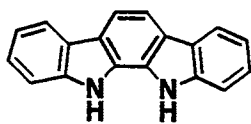
合成に必要な共通骨格である 1 に対して, これまでに報告されている合成法は, 基本的に 3 つのルートに大別することができる。

第 1 のルートは, Scheme 1 の I に示すように, indole 骨格の 3 位を手懸かりとする方法である。

第 2 のルートは, Scheme 1 の II に示すように, 2 位置換 indole 骨格を aniline 誘導体から作り上げていく方法である。

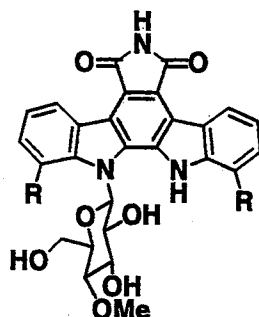
第 3 のルートは, Scheme 1 の III に示すように, 初期の段階で 2,2'-biindolyl 骨格を持つ化合物 23 を構築する方法である。

Figure 1. Indolo[2,3-a]carbazole Alkaloids



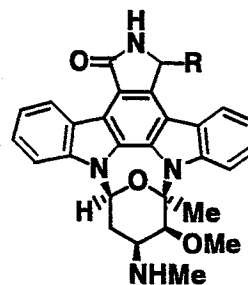
1

Indolo[2,3-a]carbazole



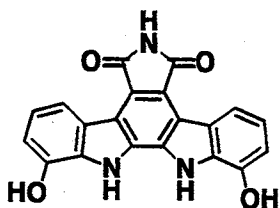
2a : R=Cl : Rebeccamycin
Antitumor antibiotics

2b : R=Br : Bromorebeccamycin

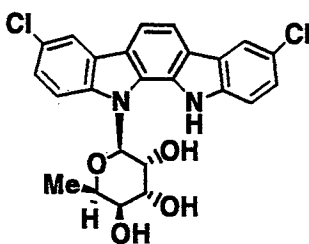


3a : R=H : Staurosporin
Potent inhibitor of
protein kinase C

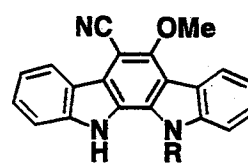
3b : R=OH : UCN-01



4 : BE-13793C

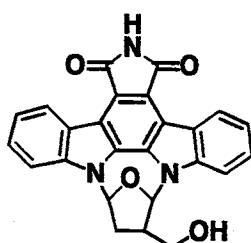


5 : Tjpanazole

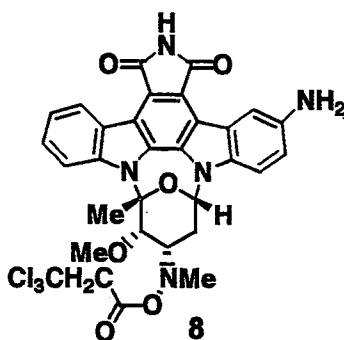


6a : R=H

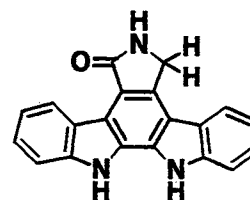
6b : R=Me
Antiviral antibiotics



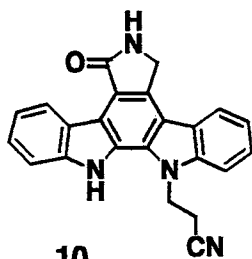
7



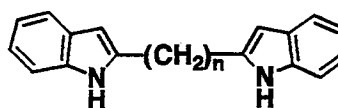
8



9

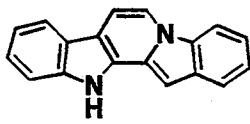


10

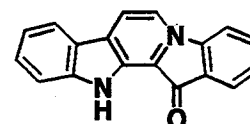


n=4-8

11



12



13 : Fascaplysin

第1ルートを採用した例としては、化合物15を間に介在させて、2分子の14の3位同志を結合させ16を合成する方法、または化合物17のような3位側鎖上のリチウム塩の酸化的カップリング等を行って化合物18を合成し、最後に2,2'結合を形成する方法などがあり、興味あるアプローチが数多く報告されている。⁸⁾一例を挙げれば、1995年にDanishefsky等¹⁵⁾による優れた staurosporine (3a)の全合成研究が報告されている。

第2ルートを採用した例としては、例えば、福山等¹⁶⁾の aniline 誘導体から対応する isonitrile, thioamide (19)を合成後、これら化合物の radical 環化による2位置換 indole (20)合成反応を利用する研究があり、(+)-K252a (21)の全合成が達成されている。

しかしながら、上記いづれの合成も、無水反応や特殊な試薬を用いた上に、多工程を要していて、Figure 1, 2に挙げた化合物群を、短工程かつ効率良く合成し、大量に提供できる現状ではない。

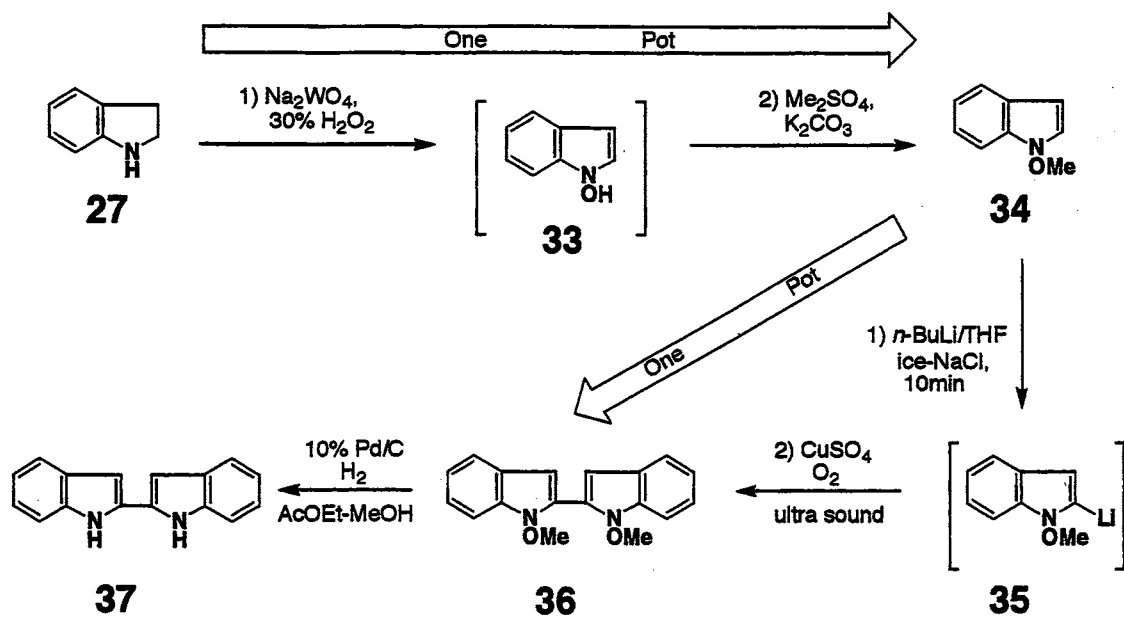
第3のルートを採用する研究者は少なく、Bergman等とKaneko等の2グループのみであった。その理由は、2,2'-biindolyl 合成が困難なためである。2,2'-biindolylの合成法の開発に挑んだBergman等は、1-tosylindoleの2位リチウム塩(22)の二量化による2,2'-biindolyl体(23)合成に成功したが、⁸⁾その収率は crude の状態で、わずかに23%という悪い結果であった。その後Kaneko等¹⁷⁾は、2a合成を試み、Bergman等の追試を行い、記載通りに実験しても23が得られないことを報告している。彼等はさらにBergman等の開拓した別の方法¹⁸⁾を採用して7,7'-dichloroindigoから3-acetoxy-7,7'-dichloro-2,2'-biindolyl(24)を合成した後、24とイミド25とのDiels-Alder反応を行い目的物である26の合成に成功したが、本ステップの収率はわずかに22%であった。この研究は、第3ルートの有効性に疑問を投げ掛けた形となり、その後最近まで、第3ルートを検討する研究者はいなくなってしまった。

我々は、上述の否定的な報告にも拘らず、第3のルートは多くのジエノフィルを利用できる可能性を有しているので、誘導体合成という観点から、本質的に優れた方法であると判断している。即ち、工場規模で生産されている安価な原料、例えば indoline (27) または indigo (28) から、2,2'-biindolyl 誘導体群 (29) が得られたとするならば、Scheme 2 に示す様に、様々なオレフィンとの Diels-Alder 反応を行うことができる。Diels-Alder 反応を 2,2'-biindolyl 骨格の 3,3' 位で起こせば、indolo[2,3-a]carbazole 骨格 (30, 31) が、また 1,3' 位で反応が起これば、12H-pyrido[1,2-a:3,4-b']diindole 骨格 (32) も合成可能と思われる。

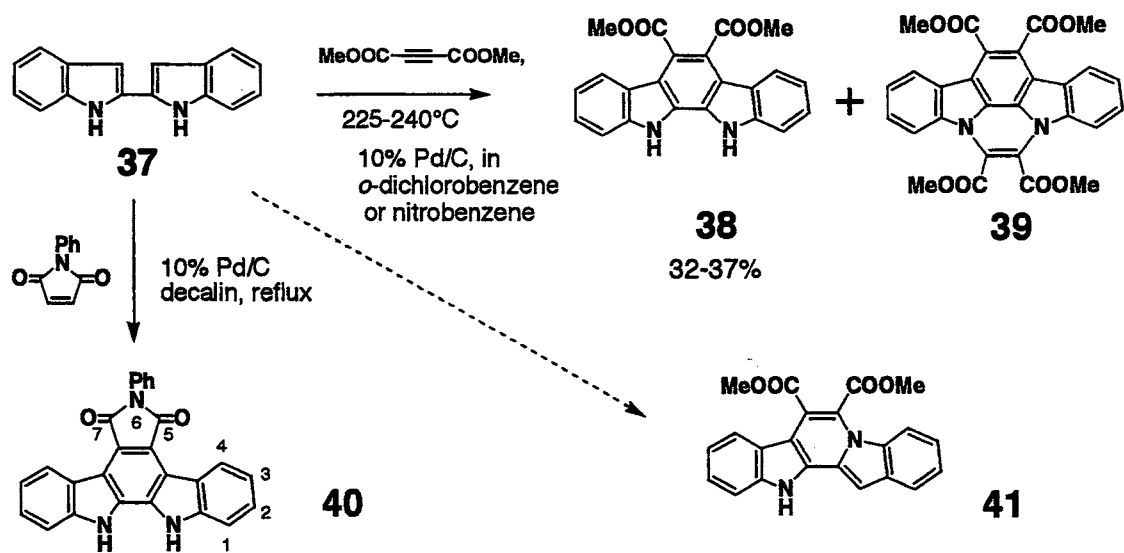
自分たち独自の新しい反応を創りだして、indoline (27) または indigo (28) から 2,2'-biindolyl の簡単な合成法を開拓しなければならないという困難な問題が当初から見えているが、だからこそ、挑戦すべき価値があり、またその成果はこの分野の進展に大きく貢献すると考えられた。

我々は、鍵中間体である 2,2'-biindolyl および等価な合成素子となる関連誘導

Scheme 3



Scheme 4



体の大量供給を可能にするため、従来からの一貫した合成哲学¹⁹⁾に基き、可能な限り短工程かつ通常試薬を用いて合成するという方針を堅持することとした。

その結果、Scheme 3 に示す様に、27 を Na_2WO_4 と 30% H_2O_2 で酸化して 1-hydroxyindole (33) を合成するという、長年に渡り切望していた新規合成法を創造することに成功した。その経過およびその後のインドール化学における新展開については、第 2 章で概説するので参照されたい。次いで、 Me_2SO_4 、 K_2CO_3 を用いて 33 をメチル化すれば、1-methoxyindole (34) を合成でき、次いで、34 を *n*-BuLi と反応して得られる 2 位リチウム体 (35) を、酸素雰囲気下で超音波攪拌しながら無水 CuSO_4 で酸化カップリングさせて、1,1'-dimethoxy-2,2'-biindolyl (36) を 45% の収率で合成した。さらに 36 を、10% Pd/C を用いて常圧接触還元すれば、99% の収率で 2,2'-biindolyl (37) を合成できることを見出した。

さらに、37 を dimethyl acetylenedicarboxylate と反応すれば、Scheme 4 に示す様に 38, 39 を与え、また *N*-phenylmaleimide と反応させれば、40 を生成することを見出した。この際、41 の生成は認められなかった。

我々は以上の結果を 1992 年に発表し、²⁰⁾ 1993 年には Barry 等²¹⁾ 1994 年には Pindur 等²²⁾ に、我々と全く同じ合成戦略と類似基質を採用して、indolo-[2,3-*a*]carbazole 誘導体群の合成研究を展開しはじめるきっかけを提供できた。

我々はさらにその後、Scheme 3 に示した 27 から 34、34 から 36 への変換条件と、それぞれを one pot で実施する know how を検討し、step wise 法よりすぐれた収率で進行し、再現性良い 36 の簡便合成法を確立することができた。

一方、我々は、28 を出発原料として、その還元に対する独自の仮説に基き、様々な還元条件を試みた結果、Scheme 5 に示す様に、合成化学的に有用かつ当初の目的達成のために必要としていた重要な building blocks である 2,2'-biindolyl 化合物群である 2,2'-biindolyl (37)、3-acetoxy-2,2'-biindolyl (42)、1-acetyl-2,3-dihydro-2,2'-biindolyl (43) をそれぞれ 1 工程、独創率²³⁾ 100% で、選択的に作り分けする独自の反応を見出すことに成功した。28 から収率 46% による 37 への 1 工程合成法は、現在知られている 37 の合成法の中のいづれの方法よりも優れた方法である。

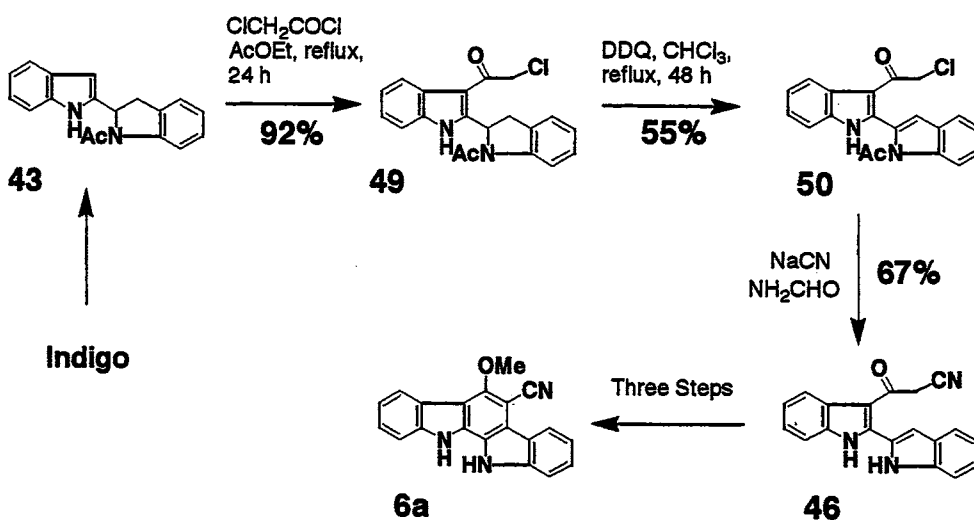
42, 43 は、44 を経て 37 へと誘導できることから、28 から 2 工程、通算収率 67% による 37 の別途合成法の開拓にも成功したことになる。

重要な building blocks である 37, 42, 43 の簡便合成法の開拓に成功したので、次に、抗菌、抗ガン作用を持つ、6-cyano-5-methoxyindolo[2,3-*a*]carbazole 天然物 (6a, 6b) に代表される、5 位に酸素官能基を有する indolo[2,3-*a*]carbazole 化合物群の簡便な一般合成法を確立することを目的とした。

その結果、上述の 2,2'-biindolyl 誘導体群を出発原料として、6a, 6b の全合成を五つのルートにより達成することができた。

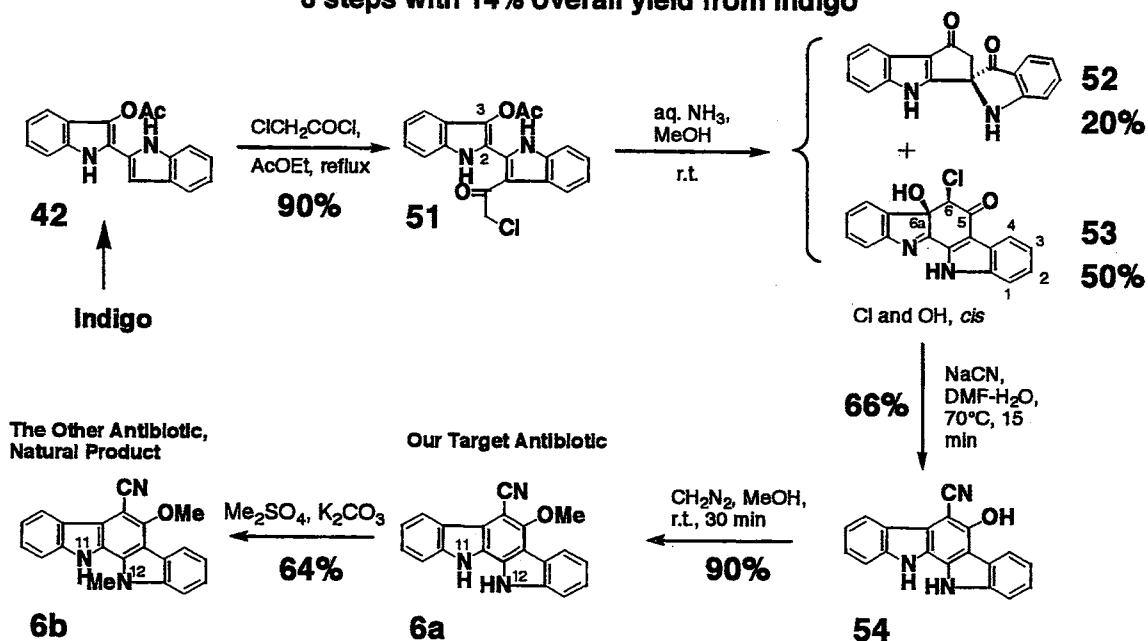
Scheme 7

7 steps with 10% overall yield from indigo



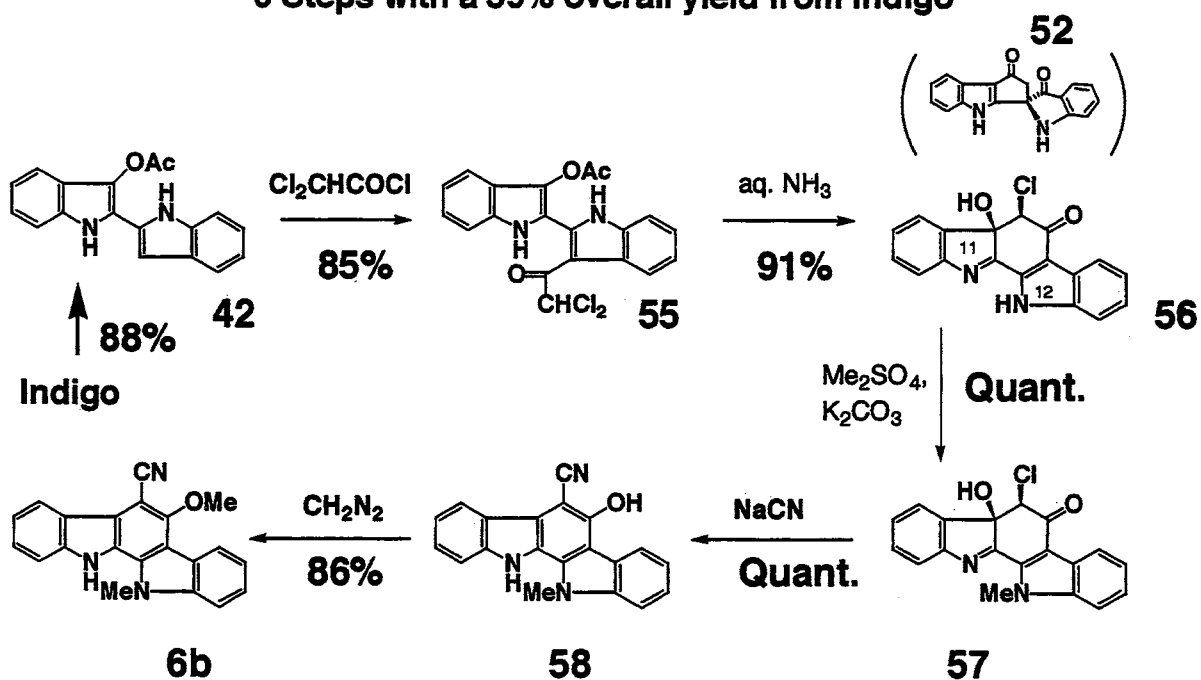
Scheme 8

6 steps with 14% overall yield from indigo

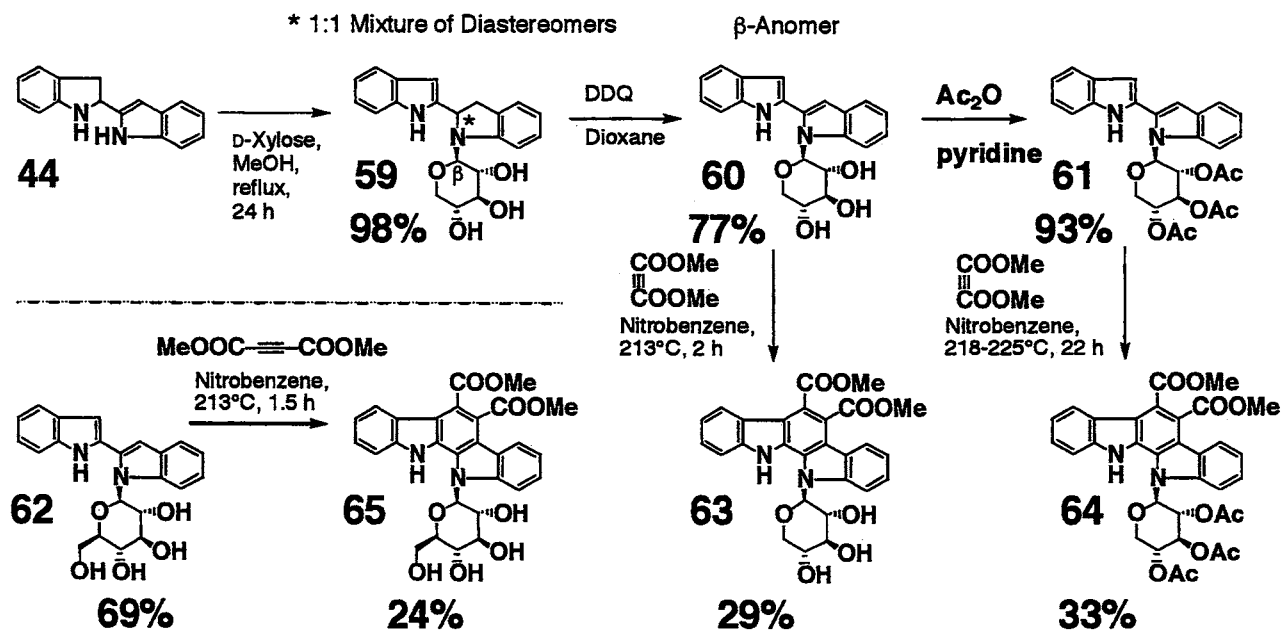


Scheme 9

6 Steps with a 59% overall yield from indigo



Scheme 10



即ち、2,2'-biindolyl (37) を中間体として、Scheme 6 に示す 45, 46, 47, 48 を経由する 6a の合成法を開拓した。上述のように37は、indoline (27) および indigo (28) からそれぞれ入手可能となったので、それぞれを原料とする 6a の二つの全合成法を開拓できたことになる。尚、本法によれば、28から 6a を 6 工程通算収率 12% で得ることが出来る。

第三の合成法としては、1-acetyl-2,3-dihydro-2,2'-biindolyl (43) を出発原料として、Scheme 7 に示す方法を開拓できた。即ち、49, 50 を経て Scheme 6 の中間体 46 へと誘導する方法である。本法によれば、28から 7 工程通算収率 10% で 6a を得ることが出来る。

第四の合成法としては、3-acetoxy-2,2'-biindolyl (42) を出発原料として、Scheme 8 に示す方法を開拓できた。即ち、51, 53, 54 を経て 6a へと誘導する方法である。しかしながら、本法では、第三ステップで spiro 体 (52) の副生がかなりの収率で認められる。本化合物は今後の展開に興味をもたれる物質ではあるが、6a 合成という目的のためには、通算収率を下げ、また分離の煩雑さを加える結果となっている。尚、本法によれば、28から 6a を 6 工程通算収率 14% で得ることが出来る。

しかしながら、以上の4つのいずれの合成法も、通算収率は 14% 以下であり、今一つ工夫を要していた。そこでさらに検討を加えた結果、終に満足できる第五の合成法を開拓することが出来た。

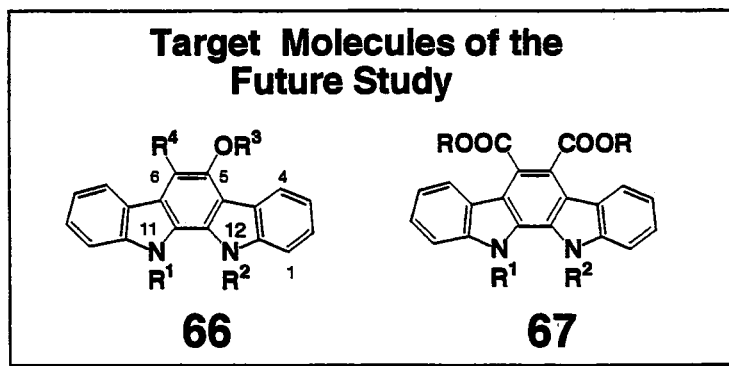
即ち、Scheme 9 に示す様に、3-acetoxy-2,2'-biindolyl (42) を出発原料として、55 へ導き、次いで NH₃ と反応して 56 へと導いた。55 から 56 への変換反応はクリーンで 52 の副生を完全に抑制できた。次いで、57, 58 を経由して 6b を合成できた。本法によれば、28から 6b を 6 工程通算収率 59% で得ることが出来る。さらに良いことには、indolo[2,3-a]carbazole 誘導体合成にとって有用な合成中間体となる 56, 57, 58 が入手出来るようになった点である。これらを原料として、今後の拡大発展が多いに期待できる。

また、我々は、糖を窒素置換基として持つ indolo[2,3-a]carbazole 誘導体群の合成も標的として検討を行った。例えば、44 を D-xylose と反応させて 59 を得た後、DDQ で酸化すれば 60 を得ることが出来る。60 を acetyl 化すれば、61 も得ることが出来る。同様にして D-glucosyl 誘導体 (62) を得た後、60, 61, 62 を Diene 成分として dimethyl acetylenedicarboxylate と反応させれば、20—30% の収率で化合物群 (63, 64, 65) を合成でき、glycosyl-2,2'-biindolyl 化合物群にも、Diels-Alder 反応が適用できることを明らかにすることが出来た。

以上のようにして、工業的に生産法の確立している indigo, indolin を原料として、通常試薬のみを用いて、短工程かつ効率良く Figure 3 に一般式、66, 67 で示すタイプの化合物を合成する方法を確立できた。これらの成果については、投稿準備中である。

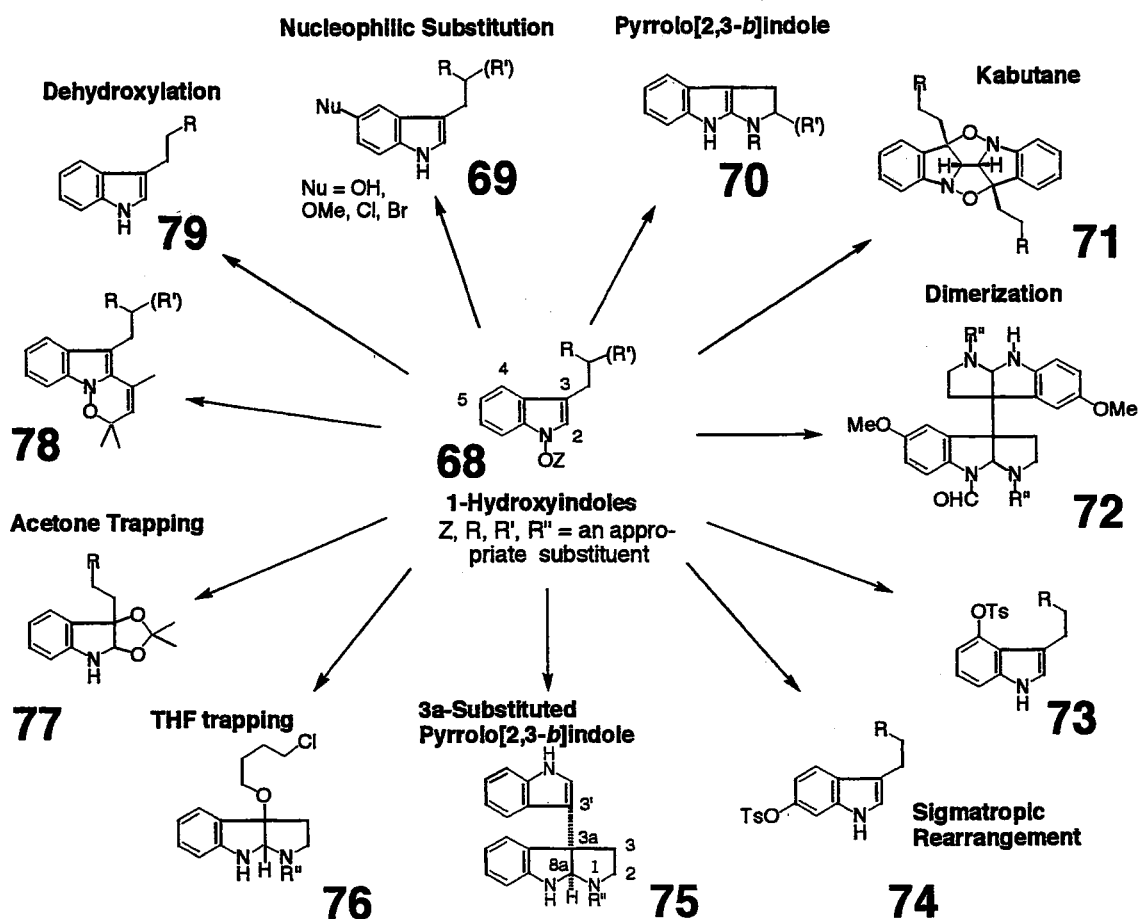
今後さらに本研究を展開して、一般式、66, 67 で表される様々な誘導体群を合成して、その薬理試験へと展開して、抗ガン、抗菌剤の開発へと結実させていきたいと考えている。

Figure 2



Scheme 11

New One Step Reaction with 1-Hydroxyindoles



第二章 Indolo[2,3-*a*]carbazole 化合物群研究の発端となった 1-Methoxy- および 1-Hydroxyindole の化学の展開

Indolo[2,3-*a*]carbazole 化合物群研究の発端となった Scheme 3 に示した, 1-methoxyindole (34) を経由する方法の拡大発展を計る目的で, 1-hydroxyindole 誘導体 (68) の化学反応性を調べたところ, Scheme 11 に示す様に, インドールの化学では未知であった求核置換反応を, これらの化合物は 5 位で位置選択的に起こして, 一般式 (69) で表される化合物群を与えるという新事実を発見することが出来た。その結果, 従来得がたかった各種の 5 位置換 indole 化合物群を簡単に手中に出来るようになった。

さらに, 69 に我々の 1-hydroxyindole 合成法を適用すれば, また新たな 1-hydroxyindole 類を合成できることを見出した(例えば melatonin から 1-hydroxymelatonin の合成)。また, 1-hydroxyindole の化学は新反応の宝庫であり, 特徴的な新反応を数多く起こすことがわかった。

例えば, 反応条件により, 1 工程で 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78 などを与えた。79 は量の多寡はあるが, いづれの反応の際にも生成した。

これらについても積極的に研究展開を行ったので, 添付した出版物を参照されたい。かくしてインドールの化学における, これまで全くその存在も知られていなかった, 独創的な新しい領域への扉を開くことが出来た。

今後の進展は未広がり状態となっている。

謝 辞

以上の成果を挙げるために, 科学研究費の援助は不可欠であったことを記し, ここに感謝申し上げる。

また, 本研究の推進に貢献した大学院生, および 4 年生諸君の献身的な努力に心から深謝する。

[文献]

- 1) D. E. Nettleton, T. W. Doyle, and B. Krishnan, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 4011 (1985).
- 2) K.S. Lam, D.R. Schroeder, J. M. Veitch, J.A. Matson, and S. Forenza, *J. Antibiot.*, **44**, 934 (1991).
- 3) A. Fukusaki, N. Hashiba, T. Matsumoto, A. Hirano, Y. Iwai, and S. Omura, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 800 (1978).
- 4) S. Akinaga, K. Gomi, M. Morimoto, T. Tamaoki, and M. Okabe, *Cancer Res.*, **51**, 4888 (1991).
- 5) K. Kojiri, H. Kondo, T. Yoshinari, H. Arakawa, S. Nakajima, F. Satoh, K. Kawamura, A. Okuro, H. Suda, H. Suda, H. Suda, and M. Okanishi, *J. Antibiot.*, **44**, 723 (1991).
- 6) R. Bonjouklian, T. A. Smitka, L. E. Doolin, R. M. Molloy, M. Debono, S. A. Shaffer, R. E. Moore, J. B. Stewart, and G. M. L. Patterson, *Tetrahedron*, **47**, 7739 (1991).
- 7) G. Knubel, L. K. Larsen, R. E. Moore, I. A. Levine, and G. M. L. Patterson, *J. Antibiot.*, **43**, 1236 (1990).
- 8) J. Bergman, "Studies in Natural Products Chemistry", Volume 1, ed. by Atta-ur-Rahman, Elsevier, 1988, pp.3-30.
- 9) S. W. McCombie, B. B. Shankar, and M. Kirkup, Eur. Pat. EP 508,792 [CA, **119**, 117283m (1993)].
- 10) R. Yamada, K. Sato, S. Omura, and Y. Harigai, Jpn. Kokai Tokkyo Koho, JP 04, 364, 186, [CA, **119**, 117031c (1993)].
- 11) S. Fabre and M. Prudhomme, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2**, 449 (1992).
- 12) G. M-Baron, M. G. Kazanietz, H. Mischak, P. M. Blumberg, G. Kochs, H. Hug, D. Marmé, C. Schächtelle, *J. Biol. Chem.*, **268**, 9194 (1993).
- 13) T. Takahashi, H. Inoue, M. Horigome, K. Momose, M. Sugita, K. Katsuyama, C. Suzuki, M. Nagase, and K. Nakamura, Eur. Pat. EP 537, 532 [CA, **119**, 117110c (1993)].
- 14) G. W. Gribble and B. Pelcman, *J. Org. Chem.*, **57**, 3636 (1992).
- 15) J. T. Link, S. Raghavan, and S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 552 (1995).
- 16) Y. Kobayashi, T. Fujimoto, and T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 6501 (1999).
- 17) T. Kaneko, H. Wong, K. T. Okamoto, and J. Clardy, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 4015 (1985).
- 18) J. Bergman and N. Eklund, *Tetraedron*, **36**, 1439 (1980).

- 19) a) M. Somei, *J. Syn. Org. Chem.*, **40**, 387 (1982). b) M. Somei, *Yakugaku Zasshi*, **108**, 361 (1988).
- 20) M. Somei and A. Kodama, *Heterocycles*, **34**, 1285 (1992).
- 21) J. F. Barry, T. W. Wallace, and N. D. A. Walshe, *Tetrahedron Lett.* **34**, 5329 (1993).
- 22) U. Pinder and Y.S. Kim, *J. Heterocyclic Chem.*, **31**, 377 (1994).
- 23) M. Somei, *J. Synth. Org. Chem.*, **40**, 387 (1982).

