

平成 21 年 5 月 7 日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19710177
 研究課題名 (和文) 新規含窒素複素環構築法の開発とその γ セクレターゼ阻害剤・調節剤探索への展開
 研究課題名 (英文) Development of new strategies for the synthesis of nitrogen heterocycles and its application to the search for γ -secretase inhibitors.
 研究代表者
 不破 春彦 (FUWA HARUHIKO)
 東北大学・大学院生命科学研究科・助教
 研究者番号：90359638

研究成果の概要：

本研究では、パラジウム触媒を用いた分子内環化反応を基盤とする効率的なインドールおよびインドリン化合物の構築法の開発に成功した。さらに、合成化合物ライブラリーのスクリーニングによる新規 γ セクレターゼ阻害剤・調節剤の探索を行った。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,900,000	0	1,900,000
2008年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,600,000	210,000	2,810,000

研究分野：天然物合成化学

科研費の分科・細目：生物分子科学

キーワード：インドール、アレナミド、分子内環化、パラジウム、連続型反応、合成方法論

1. 研究開始当初の背景

含窒素複素環は、天然物や医薬品に最も数多く含まれる重要な骨格であり、それゆえその効率的で独創的な骨格構築法は、有機合成化学における重要な研究対象である。特に、遷移金属触媒反応を基盤とする含窒素複素環構築法の開発は、その穏和な反応条件、多官能基許容性および低環境負荷の点で、非常に意義深いものと考えられる。

アルツハイマー病 (AD) は高齢化が急速に進展する現代先進国において深刻な社会問題であるが、その根治療法はいまだなく、その開発は急務の課題である。病理学的・薬理学的研究から提唱されたアミロイド β ($A\beta$) 仮説によれば、 β および γ セクレターゼ

によってアミロイド β 前駆体蛋白 (β APP) が切断され、生じた 40-42 残基ペプチドである $A\beta$ が自己凝集化し発現する毒性によって、AD 患者脳の特徴的病理学所見である脳神経細胞の脱落・老人斑の形成が起こるとされる。したがって、 γ セクレターゼは重要な創薬ターゲットであるが、このプロテアーゼは β APP の切断以外にも、Notch シグナルのような発生・分化に極めて重要な情報伝達にも関与するため、副作用のない有効な阻害剤・調節剤の探索は医薬化学における挑戦的な課題である。

2. 研究の目的

本研究代表者は、これまで海産ポリエーテ

ル系天然物の全合成とそのため合成方法論の開発を主な研究課題としてきたが、その過程で、リン酸エステルを脱離基とする鈴木-宮浦カップリング反応の変法を独自に開発した。本研究代表者は、脱離基としてのリン酸エステルの特異な安定性・反応性に着目し、これまで報告例のない斬新な含窒素複素環構築法を着想・計画するに至った。

本研究では、イミド由来のエノールホスフェートなど、これまでほとんど注目されなかった化合物の特異な性質を活かしたパラジウム触媒反応を機軸とし、斬新な含窒素複素環構築法を開発することを目的とした。また、方法論開発を通じて合成した一連の化合物群およびそれらに数工程の化学変換を施して得られる化合物群をもとに、インドール環をスキヤフォールドとする化合物ライブラリーを構築し、これを多面的に生物活性評価することで、アルツハイマー病根治療法確立を志向した新規 γ セクレターゼ阻害剤・調節剤の探索を行うことを計画した。

3. 研究の方法

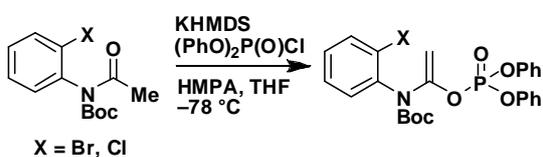
パラジウム触媒反応は、反応基質や反応様式によって、最適な触媒や反応条件の組み合わせが大きく異なるため、それらのフィン・チューニングが合成方法論の実効性・汎用性に繋がってくる。この点を強く意識した研究を通じて、真に実用的な方法論の開発を目指す。

合成した化合物群をもとにしたライブラリーの構築と新規 γ セクレターゼ阻害剤・調節剤の探索では、化合物スクリーニングでヒット化合物が見出されれば、構造活性相関の検討を行う。このとき、シクロオキシゲナーゼ(COX)-2 阻害剤であるカルバゾール系化合物カルプロフェンとその誘導体が、*in vitro* レベルで有効な γ セクレターゼ調節剤であるとする、ごく最近の Schmidt らの報告にしながら、構造類縁体の合成や構造展開を行う。

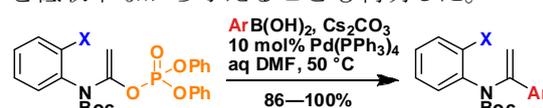
4. 研究成果

(1) イミド由来エノールホスフェートを用いる 2-置換インドールおよびインドリン構築法の開発：

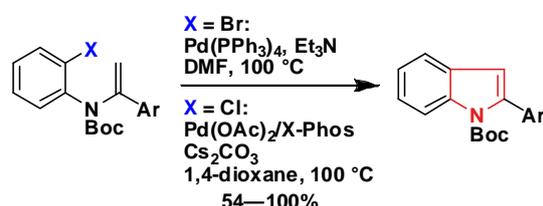
o-ブromoアニリンもしくは*o*-クロロアニリンより二段階で高収率にて調製したイミドに対し、ジフェニルリン酸クロリド存在下で KHMDS を作用させると、対応するエノールホスフェートを高収率で得られることを見出し、これを原料として、鈴木-宮浦カップリング反応と続く 5-*endo-trig* 環化を検討した。



まず鈴木-宮浦カップリング反応は、条件検討の結果、種々のアリアルもしくはヘテロアリアルボロン酸を求核剤として、炭酸セシウムを塩基として用い、Pd(PPh₃)₄ 触媒存在下含水 DMF 中 50°Cにて反応を行うと、高選択的にエノールホスフェート部分でのみカップリング反応が進行し、対応するエンカルバメートをほぼ定量的に与えることを見出した。本反応を無水ジオキサン中 60°Cで行うと、生成したエンカルバメートの一部がさらに 5-*endo-trig* 環化を起こして 2-置換インドールを低収率ながら与えることも判明した。

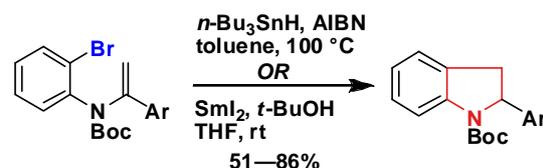


続いて 5-*endo-trig* 環化反応の検討を行った。種々条件検討の結果、*o*-ブromoアニリン由来のエンカルバメートを反応基質とした場合には、Pd(PPh₃)₄ 触媒と過剰量のトリエチルアミン存在下 DMF 中 100°Cで反応を行うと、所望の 2-置換インドールを中程度から良好な収率で得られることを見出した。一方、*o*-クロロアニリン由来のエンカルバメートを反応基質として用いた場合には、触媒として Pd(OAc)₂/X-Phos を用い、炭酸セシウム存在下無水ジオキサン中 100°Cで反応を行うと、目的の 2-置換インドールが高収率で得られた。後者の場合、反応時間が長時間に及ぶことも多いが、マイクロウェーブ照射条件下では反応時間を 30 分に短縮できることも判明した。



本分子内環化の反応機構としては、過去に報告のある類似反応において提唱されたパラダサイクル中間体を経る経路が考えられたが、本分子内環化反応を 2, 3-二置換インドール合成に適用する検討の過程で得られた副生成物の構造解析により、Baldwin 則に反する 5-*endo-trig* 型 Heck 環化反応であることが強く示唆された。

一方、鈴木-宮浦カップリング反応で得たエンカルバメートをラジカル反応条件下に付すと、予想に反して 2-置換インドリン化合物が良好な収率で得られることを見出した。



本ラジカル反応も 5-*endo-trig* 型環化反応であり、今回合成したエンカルバメート中間体が

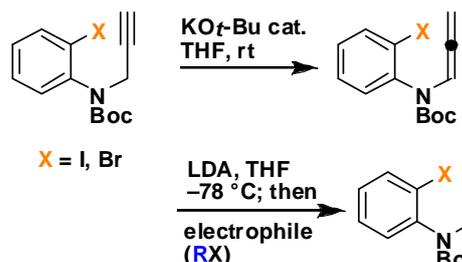
一般的に不利とされる 5-endo-trig 型環化を起こしやすい興味深い性質を備えていると考えられる。

このように、非常に安価なアニリン誘導体から僅か5段階で種々の官能基化された2-置換インドールおよびインドリン化合物を効率的に合成できる方法論を確立した。

(2) アレナミドの連続型反応を基盤とする 2,3-二置換インドール構築法の開発：

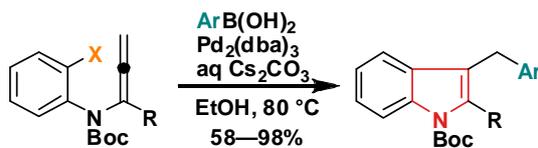
前述の 2-置換インドール構築法と相補的な役割を果たす 2,3-二置換インドールの合成法の開発を行った。出発原料として *o*-プロモアニリンもしくは *o*-ヨードアニリンより三段階で効率よく調製したアレナミドを用い、パラジウム触媒存在下での連続型反応により、2,3-二置換インドールを合成する検討を行った。

まず、窒素原子をカルバメートで保護したアレナミドを合成した。 α -無置換アレナミドは対応するプロパルギルアニリドを塩基処理して得た。 α -置換アレナミドは、Hsung の方法に従い、対応する α -無置換アレナミドを位置選択的にリチオ化した後、求電子剤で捕捉して合成した。



続いて、連続型反応の反応条件を種々検討した結果、アリール、ヘテロアリールもしくはアルケニルボロン酸を求核剤とし、塩基として炭酸セシウムを用い、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 触媒存在下エタノール中 80°C で反応を行うと、期待した 2,3-二置換インドールを高収率で得られることを見出した。本反応はアルキルボランを求核剤として用いることも可能であったが、対応する 2,3-二置換インドールは中程度の収率でしか得られなかった。また、本反応はアレナミドの α 位に置換基を有する化合物でも円滑に進行するため、 α 位にケイ素原子を導入しておき、環化反応後にそれを手がかりにして檜山カップリング反応等を行えることも明らかとした。

本方法論の基質適用性を拡大するため、つ



$R = \text{H, Me, Bn, SiMe}_3, \text{Si(OH)Me}_2$
 ぎに窒素原子を *p*-トルエンシルホニル基で

保護したアレナミドを合成し、連続型反応の検討を行うこととした。しかし、その反応基質となる α -置換アレナミドの合成は困難を極めた。 α -無置換アレナミドの選択的リチオ化を種々の反応条件下で試みたが、いずれも複雑な反応混合物を与えるのみで、NMR 解析の結果、アレナミド部分構造の分解によるものと推察された。さらなる検討の結果、二級プロパルギルアルコールと *p*-トルエンシルホニルアニリドとを光延反応により連結した後、塩基処理をして α -置換アレナミドを合成できることを見出した。

p-トルエンシルホニル基で保護したアレナミドを連続型反応に付したところ、所望の 2,3-二置換インドール化合物が収率よく得られた。したがって、本方法論は窒素原子をカルバメート基もしくは *p*-トルエンシルホニル基で保護した幅広いアレナミドに適用可能であり、対応する 2,3-二置換インドール化合物を効率的かつ迅速に与えることを明らかとした。また、本反応の検討過程で、 α -メチル置換アレナミドに対し、炭酸銀を塩基として用い、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 触媒存在下 DMF 中で反応を行うと、インドール-2,3-キノジメタンが効率よく発生することを見出した。

(3) 新規 γ セクレターゼ阻害剤・調節剤の探索

上述の研究を通じて合成したインドールおよびインドリン誘導体を化合物ライブラリー化し、新規 γ セクレターゼ阻害剤・調節剤の探索を行った。最近報告された Schmidt らの化合物を指標にし、数種の置換インドール誘導体の活性評価を行ったが、いずれも $\text{A}\beta$ 産生阻害活性は *in vitro* で μM 程度であり、インドール骨格が新規 γ セクレターゼ阻害剤・調節剤の探索の出発点として良好なスクリーンであることを示唆する結果となった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

- ① H. Fuwa and M. Sasaki, Synthesis of 2-Substituted Indoles and Indolines via Suzuki-Miyaura Coupling/5-endo-trig Cyclization Strategies, *J. Org. Chem.*, **74**, 212-221 (2009).
- ② H. Fuwa, T. Tako, M. Ebine, and M. Sasaki, A New Method for the Generation of Indole-2,3-quinodimethanes from Allenamides, *Chem. Lett.*, **37**, 904-905 (2008).
- ③ H. Fuwa and M. Sasaki, Strategies for the Synthesis of 2-Substituted Indoles and

Indolines Starting from α -Phosphoryloxy Enecarbamates, *Org. Lett.*, **9**, 3347-3350 (2007).

④ H. Fuwa and M. Sasaki, A Strategy for the Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles Starting from *N*-(*o*-Halophenyl)allenamides, *Org. Biomol. Chem.*, **5**, 2214-2218 (2007).

⑤ H. Fuwa and M. Sasaki, A new method for the generation of indole-2,3-quinodimethanes and 2-(*N*-alkoxycarbonylamino)-1,3-dienes. Intramolecular Heck/Diels-Alder cycloaddition cascade starting from acyclic α -phosphono enecarbamates, *Chem. Commun.*, 2876-2878 (2007).

以上、すべて査読有り。

〔学会発表〕 (計0件)

〔図書〕 (計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計0件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

○取得状況 (計0件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

不破 春彦 (FUWA Haruhiko)

東北大学・大学院生命科学研究科・助教

研究者番号 : 90359638

(2) 研究分担者

()

研究者番号 :

(3) 連携研究者 ()

研究者番号 :