

機関番号 : 34419

研究種目 : 基盤研究 (C)

研究期間 : 2008~2011

課題番号 : 20590024

研究課題名 (和文) インドール関連化合物合成に有効な脱炭酸的求核種導入法の開発と固相触媒反応への応用

研究課題名 (英文) Development of effective method for an introduction of decarboxylative nucleophile in the synthesis of indole derivative and its application to solid phase catalytic reaction

研究代表者

三木 康義 (MIKI YASUYOSHI)

近畿大学・薬学部・教授

研究者番号 : 40122113

研究成果の概要 (和文) : インドール-2,3-ジカルボン酸に超原子価ヨウ素試薬およびハロゲン化リチウムを作用させると、脱炭酸的ハロゲン化が進行し、相当する 2,3-ジハロインドールに変換できた。本結果を利用してピロロフェナンスリドンアルカロイドの合成に成功した。さらに 4-メトキシ安息香酸から 4-ヨードアニソールを収率良く与えた。

研究成果の概要 (英文) : Reaction of indole-2,3-dicarboxylic acids with hypervalent iodine reagent and lithium halide gave the corresponding 2,3-dihaloindoles via decarboxylative halogenation. Pyrrolophenanthridone alkaloids were also synthesized via decarboxylative halogenation and reduction of the iodo compound. In a similar manner, 4-methoxybenzoic acid derivatives were also converted to 4-iodoanisoles.

交付決定額

(金額単位 : 円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009 年度	800,000	240,000	1,040,000
2010 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野 : 有機化学

科研費の分科・細目 : 薬学・化学系薬学

キーワード :

1. 研究開始当初の背景

含窒素芳香族化合物であるインドールはその骨格が天然物に多く含まれ、医薬品の宝庫であるが、インドールは電子過剰型であるため酸化されやすく、不安定であるため取り扱いに注意を要する。

しかしながらインドールの 2 位および 3 位に電子求引基であるエステル基をもつインドール-2,3-ジカルボン酸誘導体は安定であ

り、なおかつ合成素子として有用である。例えば、インドール-2,3-ジカルボン酸無水物の 2 位カルボニル基および 3 位カルボニル基の反応性が、反応条件により異なった生成物を与えることを明らかにしてきた。具体的には、Grignard 試薬などのアニオン性の求核剤に対して 2 位カルボニル基が、ルイス酸存在下のカチオン性条件下では 3 位カルボニル基が反応して、それぞれ相当する 2-あ

るいは3-アシルインドールカルボン酸が得られた。この結果を天然物合成に適用し、これまでに murrayaquinone-A、ellipticine および caulersin などの合成を報告してきた。

一方、固相触媒を用いる有機合成は、グリーンケミストリーの観点からその重要性は高く、最近では、さらに触媒反応活性を高めかつ反応選択性を向上させる目的でも活用されるようになってきている。特に、インドール関連化合物の合成に有用な固相触媒の開発は、インドール関連医薬品開発研究における優れた合成手法を与えることが期待される。

2. 研究の目的

インドール-2,3-ジカルボン酸無水物などの誘導体は合成素子としての有用性にあわせて、インドールの2位および3位の保護基という側面も持っている。さらにインドール環の特定の位置に特定の置換基の導入は困難であるが、近年、芳香族ハロゲン化物を利用する溝呂木-Heck 反応などによる炭素-炭素結合反応が開発されてきた。この反応では置換基としてハロゲンが使用される。

本研究では、インドール-2,3-ジカルボン酸のカルボキシル基が保護基であるという有用性に焦点を当てた。すなわちカルボキシル基がハロゲンに変換されうることを明らかにする目的で Hunsdiecker 反応として知られている脱炭酸的ハロゲン化によるハロゲンの導入を行った。さらに得られたハロゲン化物の還元により、結果としてカルボキシル基の脱炭酸が可能である点について検討を行った。

3. 研究の方法

具体的には次のように3つの実験計画を立案した。

(1) ブロモインドールアルカロイドは海綿やホヤなどの海洋生物の二次代謝物として単離され、新規生物活性化合物として期待されている物質で、2,3,5,6-tetrabromoindole は海洋産物より単離された抗菌活性を示す化合物である。この合成をインドール-2,3-ジカルボン酸の Hunsdiecker 反応である脱炭酸的プロモ化により合成を計画した。

(2) 抗腫瘍活性を示すピロロフェナンスリドンアルカロイド kalbretorine の合成をインドールの2位および3位のエステル基の保護基としての利用、エステル基より導かれるカルボキシル基の脱炭酸的ハロゲン化、続く還元による kalbretorine 合成を計画した。

(3) インドールは電子過剰型の化合物であることより電子供与基を持つ安息香酸も同様に脱炭酸的ハロゲン化が進行し、芳香族ハロゲン化合物に導くことができると考えた。

4. 研究成果

(1) 脱炭酸的ハロゲン化

① Oxone®を用いる方法

1-メチルインドール-2,3-ジカルボン酸に酸化剤 Oxone®および LiBr を反応させると 3,3-ジブロモオキシインドールを与えた。それに対して 1-ベンゼンスルホニルインドール-2,3-ジカルボン酸では 2,3-相当するジブロモインドールが得られた。この結果を用いて、2,3,5,6-tetrabromoindole を合成した。本条件ではプロモ化だけが進行し、クロル化およびヨウ素化は進行しなかった。

② 超原子価ヨウ素試薬を用いる方法

無機の酸化剤である Oxone®を用いた場合は、クロル化およびヨウ素化が進行しなかったが、環境調和型の酸化剤である超原子価ヨウ素試薬である phenyliodine diacetate (PIDA) を用いて反応を行ったところ、1-メチルインドール-2,3-ジカルボン酸からは、3,3-ジクロロおよび 3,3-ジブロモオキシインドールと 2,3-ジヨードインドールが、1-ベンゼンスルホニルインドール-2,3-ジカルボン酸からは 2,3-ジクロロ、ジブロモおよびジヨードインドールが収率良く得られた。

(2) Kalbretorine の合成

ジメチル 1-(2-ブロモ-3,4,5-トリメトキシ)インドール-2,3-ジカルボン酸に Pd(PPh₃)₄ を触媒として使い、KOAc 存在下、dioxane 中還流を行うことにより、分子内カップリング反応が進行した閉環体に導くことができた。閉環体のエステル基をカルボキシル基に変換した。得られたカルボン酸を PIDA および KI を作用することにより、相当するジヨード体に導くことができた。ジヨード体の還元、続く脱メチル化およびメチレンジオキシ化により kalbretorine の合成ができた。

(3) メトキシ安息香酸の脱炭酸的ヨウ素化

4-メトキシ安息香酸に PIDA および LiI をトリフルオロエタノール中、作用させると脱炭酸的ハロゲン化が進行して 4-ヨードアニソールが得られるのに対して、ヘキサフルオロイソプロパノール中では 2,4-ジヨードアニソールを与えた。同様にして 2-メトキシ安息香酸からは 2,4-ジヨードアニソールを単離できたが、3-メトキシ安息香酸からは 2-ヨード-5-メトキシ安息香酸が得られたのみであった。

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 6 件)

- 1) Hamamoto H., Hattori S., Takemaru K., Miki Y., Hypervalent iodine(III)/LiX combination in fluoroalcohol solvent for aromatic halogenation of electron-rich

arenecarboxylic acids. *Synlett*, 査読有、in press.

- 2) Umemoto H., Dohshita, M., Hamamoto H., Miki Y., Simple synthesis of prazosin and hippadine by intramolecular palladium-catalyzed cyclization and decarboxylation. *Heterocycles*, 査読有、Vol.85, No.5, 2011, pp.1111-1119
- 3) Hamamoto H., Umemoto, H., Umemoto, M., Ohta, C., Dohshita, M., Miki Y., Hypervalent iodine(III) mediated decarboxylative halogenation of indolecarboxylic acids for the synthesis of haloindole derivatives. *Synlett*, 査読有、No.17, 2010, pp.2593-2596
- 4) Umemoto, H., Umemoto, M., Ohta, C., Dohshita, M., Tanaka, H., Hattori, S., Hamamoto, H., Miki Y., Decarboxylative bromination of indole-2,3-dicarboxylic acids using oxone[®] or CAN in the presence of lithium bromide. *Heterocycles*, 査読有、Vol.78, No.11, 2009, pp.2845-2850
- 5) Ikegami S, Hamamoto H.: Novel Recycling System for Organic Synthesis via Designer Polymer-Gel Catalysts. *Chemical Reviews*, 査読有、Vol.109, 2009, pp.583-593
- 6) Tanino T, Nawa A, Miki Y., Iwaki M., Enzymatic stability of 2'-ethylcarbonate-linked paclitaxel in serum and conversion to paclitaxel by rabbit liver carboxylesterase for use in prodrug/enzyme therapy. *Biopharmaceutics & Drug Dispositio*, 査読有、Vol. 29, 2008, pp.259-269

[学会発表] (計 28 件)

- 1) 濱本博三、阪口直子、鍛冶宗彦、三木康義：イオン性高分子の特徴に着目した触媒リサイクルシステムの設計と環境調和型酸化反応への応用：日本薬学会第 131 年会（静岡）2011 年 3 月 29 日
- 2) 濱本博三、服部翔、竹丸香織、三木康義：超原子価ヨウ素試薬を用いるアルコキシ安息香酸類の脱炭酸的ヨード化反応について：日本薬学会第 131 年会（静岡）2011 年 3 月 31 日
- 3) 濱本博三、梅本英彰、堂下正嗣、桑島知代、岡本正道、昼馬美寿々、三木康義：インドールカルボン酸を用いるピロロフェナンスリドンアルカロイドの合成について：第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム（名古屋）2010 年 11 月 2 日
- 4) 濱本博三、阪口直子、三木康義：イオン性高分子を活用する新しい酵素触媒反応システムの設計：第 60 回日本薬学会近畿支部（大阪）2010 年 10 月 30 日
- 5) 三木康義、梅本英彰、堂下正嗣、岡本正道、昼馬美寿々、濱本博三：抗腫瘍活性

を有するピロロフェナンスリドンアルカロイドの合成について：第 60 回日本薬学会近畿支部大会（大阪）2010 年 10 月 30 日

- 6) 濱本博三、岡本夏実、阪口直子、三木康義：イオン性高分子を用いる固相バナジウム触媒の開発とその酸化反応への応用 第 60 回日本薬学会近畿支部大会（大阪）2010 年 10 月 30 日
- 7) 濱本博三、阪口直子、三木康義：アクリルアミド系高分子を活用する酵素触媒反応システムの設計 第 14 回生体触媒シンポジウム（静岡）2010 年 9 月 23 日
- 8) Miki Y., Ohta, C., Hamamoto H., Synthesis of haloindoles via decarboxylative halogenation of indolecarboxylic acids using phenyliodine diacetate. 3rd International Conference on Hypervalent Iodine Chemistry (France, Bordeaux) 2010 年 7 月 5 日
- 9) 濱本博三、阪口直子、岡本夏実、三木康義：イオン性アクリルアミドポリマーを用いる固相バナジウム触媒の開発と応用 日本プロセス化学会 2010 サマーシンポジウム（東京）2010 年 7 月 16 日
- 10) 濱本博三、岡田英樹、阪口直子、三木康義：ポリマーグラフトシリカを活用する新しい固相触媒反応システムの開発。日本プロセス化学会 2010 サマーシンポジウム（東京）2010 年 7 月 16 日
- 11) 濱本博三、阪口直子、柴田真登、三木康義：酵素酸化反応に使用可能なイオン性ポリマー型固相触媒の開発。日本薬学会第 130 年会（岡山）2010 年 3 月 29 日
- 12) 濱本博三、岡田英樹、阪口直子、三木康義：ポリマー・シリカハイブリッド材料を活用する新しい固相酸化反応システムの開発。日本薬学会第 130 年会（岡山）2010 年 3 月 29 日
- 13) 三木康義、江田卓哉、服部翔、加藤美菜、濱本博三：カルコンの転位反応を利用するインドール誘導体の合成について。日本薬学会第 130 年会（岡山）2010 年 3 月 29 日
- 14) 三木康義、堂下正嗣、太田千晶、梅本味左子、梅本英彰、濱本博三：インドールカルボン酸の脱炭酸的ハロゲン化によるハロインドールの合成について。第 35 回反応と合成の進歩シンポジウム（京都）2009 年 11 月 17 日
- 15) 阪口直子、三木康義、濱本博三：ルテニウム導入型イオン性ポリマーの機能に着目した新しい固相反応システムの開発。近畿大学サイエンスネットワーク院生サミット（大阪）2009 年 11 月 14 日
- 16) 岡田英樹、三木康義、濱本博三：高分子グラフトシリカを用いる固相触媒の開発

- と環境調和型酸化反応への応用. 近畿大学サイエンスネットワーク院生サミット (大阪) 2009年11月14日
- 17) 濱本博三、阪口直子、中嶋梨乃、三木康義：イオン性環境を有する固相ルテニウム触媒の開発と新規酸化反応システムへの適用. 第96回有機合成シンポジウム (東京) 2009年11月6日
 - 18) 濱本博三、阪口直子、松本侑也、中嶋梨乃、三木康義：イオン性高分子を用いる新しい固相ルテニウム触媒の開発と酸化反応システムへの応用. 第59回日本薬学会近畿支部大会 (大阪) 2009年10月24日
 - 19) 三木康義、堂下正嗣、太田千晶、服部翔、梅本英彰、濱本博三：超原子価試薬を用いるインドールカルボン酸の脱炭酸的ハロゲン化について. 第59回日本薬学会近畿支部大会 (大阪) 2009年10月24日
 - 20) 三木康義、梅本味左子、大田千晶、堂下正嗣、田中紘樹、濱本博三：Synthesis of 2,3-Dibromoindoles by Decarboxylative Bromination of Indole-2,3-dicarboxylic Acids. 22th International Congress for Heterocyclic Chemistry (カナダ) 2009年8月4日
 - 21) 濱本博三、阪口直子、中嶋梨乃、三木康義：イオン性高分子を用いる新しい固相触媒の設計とその特性を活かした酸化反応システムの開発. 日本プロセス化学会 2009 サマーシンポジウム (東京) 2009年7月16日
 - 22) 濱本博三、黒坂昌代、山下雄司、三木康義：イオン性高分子ゲルを用いる新しい触媒的酸化反応システムの開発とオレフィン類のジヒドロキシ化反応への応用：日本薬学会第129年会 (京都) 2009年3月28日
 - 23) 三木康義、梅本味左子、堂下正嗣、田中紘樹、濱本博三：脱炭酸的臭素化によるプロモインドールの合成について：日本薬学会第129年会 (京都) 2009年3月28日
 - 24) 濱本博三、岡田英樹、三木康義：ポリマー・シリカ系ハイブリッド固相触媒の設計と過酸化水素水による酸化反応システムへの応用：日本薬学会第129年会 (京都) 2009年3月28日
 - 25) 三木康義、梅本味左子、堂下正嗣、田中紘樹、濱本博三：インドールカルボン酸誘導体の反応性に着目したプロモインドール類の合成について：第34回反応と合成の進歩シンポジウム (京都) 2008年11月4日
 - 26) 濱本博三、黒坂昌代、三木康義：イオン性高分子を用いる新規酸化触媒の開発とオレフィン類のジヒドロキシ化反応への

応用：第58回日本薬学会近畿支部大会 (神戸) 2008年10月25日

- 27) 濱本博三、岡田英樹、矢澤雪絵、三木康義：過酸化水素水を用いる酸化反応に使用可能な新規固相触媒の開発：第58回日本薬学会近畿大会 (神戸) 2008年10月25日
- 28) Hamamoto H、Kudoh M、Takahashi H、Natsugari H、Ikegami S、and Miki Y：Recyclable Ruthenium Catalysts for Aerobic Oxidation Utilizing Poly(*N*-isopropylacrylamide)-Based Polymer: The First International Symposium on Process Chemistry, Kyoto 2008年7月29日

[その他]

ホームページ等

<http://www.phar.kindai.ac.jp/medchem/index.files/0.TOP.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三木 康義 (MIKI YASUYOSHI)
近畿大学・薬学部・教授
研究者番号：40122113

(2) 研究分担者

濱本 博三 (HAMAMOTO HIROMI)
近畿大学・薬学部・講師
研究者番号：40365896

(3) 連携研究者