

平成 22 年 3 月 31 日現在

研究種目：若手研究（スタートアップ）

研究期間：2008～2009

課題番号：20890129

研究課題名（和文）不斉4級炭素を持つインドレニン誘導体の合成研究

研究課題名（英文）Synthetic studies of indolenine derivative with an asymmetric quaternary carbon

研究代表者

加川 夏子（KAGAWA NATSUKO）

千葉大学・大学院薬学研究院・助教

研究者番号：60467686

研究成果の概要（和文）：血圧降下剤や精神安定剤であるレセルピンや、抗不整脈薬のアジマリンなどの薬効成分は、インドールという共通の化学構造を持ちながら、生物学的に異なる性質を持つ。インドールの役割を化学的に解明すべく、レセルピン中のインドールをインドレニンという別者に化学変換して、その分子構造と性質の変化を科学的に報告した。

研究成果の概要（英文）：Medicinal components in reserpine (hypotensive drugs & tranquilizers) and ajmaline (antiarrhythmic drugs) have a common chemical structure “indole”, however possess different biological activities. An indole core in the reserpine was changed into an indolenine core by organic synthetic chemistry in order to clear a chemical role of indole. The molecular structure of indolenine was identified and characterized with scientific evidence.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合 計
2008 年度	1,340,000	402,000	1,742,000
2009 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総 計	2,540,000	762,000	3,302,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・創薬化学

キーワード：インドール，インドレニン，互変異性体，立体選択性，パラジウム，マグネシウム，ヨヒンビン，レセルピン

1. 研究開始当初の背景

トリプトファンは、多くのインドール系アルカロイドの不斉合成において不斉源として利用されている。工業的にはDL体をインドールとアクロレイン、ペーターシアノプロピオンアルデヒドを出発原料として合成し、光学分割を行ってL体を合成している。しか

し、一方でトリプトファンから出発するインドールアルカロイドの不斉合成戦略は、およそ一通りの手法が既に開発され、天然生理活性物質の合成に応用された観がある。ゲルセミン、ファラリン、ストリクタミンなどの天然有機化合物を標的とした不斉合成の試みでは、従来通りにトリプタミンを用いたアブ

ローチの場合に、分子に不斉中心を導入するために回り道をとる合成経路が予想される。そこでより直接的で汎用性の高い不斉合成素子を開発すれば分かり易い合成法の確立となる。つまり、不斉合成は理論上ただ一つの不斉中心が存在すれば全ての不斉中心を派生させることができる。この最初の不斉中心を導入できる段階が、合成経路において重要な意味を持ち、不斉中心の導入が早ければ早いほど無駄の少ない合成と言える。ところで窒素や酸素などのヘテロ原子で構成される分子の創製では、一般的に使われる化学変換が通用しない場合がある。ヘテロ原子が持つ特有の性質が反応を阻害するからであるが、これを回避するために保護基を使う。しかしながら、インドールの3位をアリル化してインドレニンに変換する反応において、従来のアルキルメタルなどの強塩基条件では、試薬が保護基と反応してしまい、効率的に合成することができなかった。また生成物のインドレニンはイミン部位を持つため、厳しい条件下では不安定であった。そこで検討の結果、パラジウム触媒とアリルメチルカルボネートで、多くの3環性インドール化合物のアリル化に適用可能な温和で且つ簡便な手法の開発に成功した。

2. 研究の目的

分子構造上にインドール部を持つ天然物は、広くインドールアルカロイド類 (IAs) と呼ばれ、多様な生理活性を持つことから創薬分野では強い関心を持たれている。これらの合成のいくつかでは、インドール-インドレニン互変異性を利用して C(3)位選択的に置換基を導入している。インドレニンは、多様な変換を可能とするイミノ基を有し、このN原子は配位性の強いむき出しの孤立電子対を持つ。このことから、インドールよりも格段に高極性な分子挙動を示す。分子の極性は物理的特性として結晶性や溶解性に大きく関わっており、これらは創薬の観点では体内動態や代謝、さらに薬の形状 (静脈投与や錠剤など) を決定付ける重要な因子である。そこで研究の目的は (1) インドールの3位に不斉4級炭素を持ち、且つ IAs のための高純度な不斉合成素子の開発を行うこと (2) インドレニン誘導体を各種合成して、その科学的な特性を調査することである。

3. 研究の方法

これまでに開発したパラジウム触媒を用いるインドールのベータ位選択的アリル化反応を利用して、インドレニン (a) を合成し、これに対して二つの側鎖を立体選択的に識別する反応を見出す (図1)。シャープレスの不斉ジヒドロキシル化や不斉アミノヒドロキシル化などは、この化学変換の有力な候補である。生成物 (a*) はエナンチオ選択的に片方の側鎖だけが化学修飾され、C(3)位の

4級炭素が不斉炭素になる。

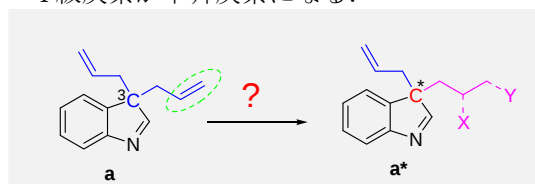


図1 キラルインドレニン合成の鍵行程

(1) インドールの3位をジアリル化あるいはジクロチル化したインドールの互変異性体であるインドレニン類を多種類合成する。前述のパラジウム触媒によるアリル化法でアロックインドール (b) をジアリルインドレニン (c) へ変換後、さらにオレフィンメタセシスを用いて、不斉ジヒドロキシル化に有利と思われるトランス2置換オレフィン (d, R=CO₂Me, Ar, B(OH)₂...) へ誘導する (図2)。

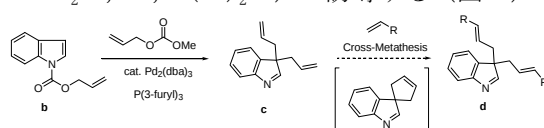


図2 ジアルケニルインドレニン類の合成

(2) プロキラルインドレニンを用いたキラル化合物創製の試みを行う。第一選択は不斉ジヒドロキシル化並びに不斉アミノヒドロキシル化である (図3)。生じたヒドロキシル基やアミノ基が速やかにイミンと反応して環化し、安定化される。インドレニンの窒素原子は強い電子供与性の性格を持ちルイス塩基やブレンステッド塩基として働くことから、金属に対して配位する可能性がある。これまでの実験結果から各種ジアリルインドレニン上のN(1)位は、パラジウムに対して触媒毒になることはなかったが、カルボリン類に対するパラジウムを用いたアリル化反応においては過剰のリガンドが必要であったことから、パラジウム上でリン原子配位子と競合すると思われる。そこで望み通りに変換が進行しない場合には、イミノ部を還元したインドリンからのアプローチを検討する (図4)。野依不斉還元などによりインドールの2位に不斉中心を導入することもできる。するとC(3)位の二つのアルケン側鎖は立体環境が異なるようになるため、ジアステレオ選択的の反応条件により4級不斉中心を持つカルバゾール類縁体が合成できる。

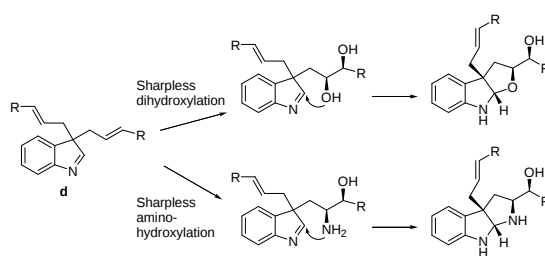


図3 シャープレス法を用いたジアリルインドレニンの不斉化と環形成過程

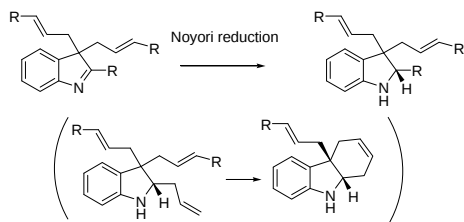


図4 イミノ部不斉還元による
ジアステレオ選択的反応の適用

4. 研究成果

(1) ジアリルインドレニン誘導体合成法の確立

3,3-ジアリルインドレニン類はインドールを原料として合成された。①インドールをアロックインドール(**b**)へ変換後、パラジウム触媒を用いてベータアリル化反応に付すと3,3-ジアリルインドレニン(**c**)が得られた(図5)。条件検討の結果、最高収率78%に達したが、実験状況により収率が安定しないことが明らかとなった。これは、生成物 **c** が不安定であり、何らかの化学的刺激で分解していると思われる。そこで②インドールを3-アリルインドール(**e**)に導き、続いてパラジウム触媒を用いたベータアリル化反応に付したところ、良好な収率で **c** を得ることに成功した。②の手法を用いれば、様々な2置換アリル単位を導入することができ、且つ2行程の合計収率の再現性も改善した。上述の結果を踏まえて、トランス2置換型ジアリルインドレニン類の合成法を構築した。すなわち、グリニャール試薬によるインドールの3位選択的シンナミル化反応で得られた3-シンナミルインドールを、パラジウム触媒とシンナミルメチルカルバメートで変換して3,3-ジシンナミルインドレニンを得た。

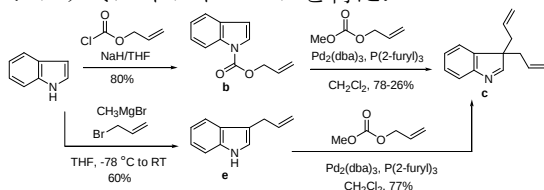


図5 3,3-ジアリルインドレニンの合成

次に得られた **c** を分子内閉環メタセシス反応でスピロインドレニン(**f**)とした後、各種オレフィンと分子間クロスメタセシス反応に付して、多様な置換基をアリル基末端に導入すべく検討を開始した(図6)。

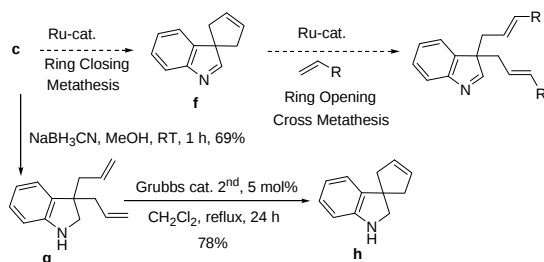
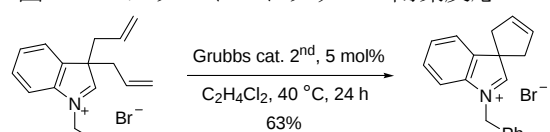


図6 トランス2置換体の合成検討

分子内閉環メタセシス反応では、グラブス型ルテニウム触媒とザンらにより開発された新型触媒で検討を行ったところ、目的とする **f** は得られなかった。これは、インドレニンの窒素原子の持つルイス塩基性の強い孤立電子対が、触媒中の金属に配位して反応を阻害したことによると推測した。そこで、**c** のイミノ基を還元して3,3-ジアリルインドリン(**g**)に変換後、閉環メタセシス条件に付すと、グラブス触媒下でスピロインドリン(**h**)が78%で合成された。またインドレニン窒素上の孤立電子対を不活性化するために、臭化ベンジルで処理してアンモニウム塩へ導き、続いて閉環メタセシスを行うと、グラブス型触媒により63%の収率でスピロインドリウムが得られた(図7)。

図7 ジアリルインドリウムの閉環反応



(2) 各種インドレニン類の化学的反応性

以上の検討過程において特筆すべきことに、**c** を用いた閉環メタセシスで、1,4-ジヒドロカルバゾールが少量ながら同定されたことである。この生成機構を考察するとスピロインドレニン **f** の3位の置換基が2位に転位したことを示唆している(図8)。

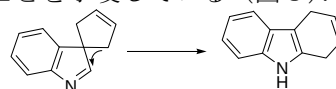


図8 スピロインドレニンの転位反応

次に、最も単純なジアリルインドレニンである **c** をシャープレスの不斉ジヒドロキシル化反応に付した。ところが、反応は全く進行せず原料が回収された。これは前述の通り、インドレニンがオスミウムに対して不斉リガンドと競合して配位し、反応を阻害した可能性がある。メチルインドリウムへ誘導する目的でメチルパラートルエンシルホネートと加熱したところ、重合反応が進行して、弾力のある有機系・水系に対して共に難溶解性を示す物質が生成した。

(3) 3,3-ジアリルインドレニンの重合反応機構の解明

観察された重合反応の基質一般性をみるために、図9に示すインドレニン類を合成して、同様の重合条件に付し、その経過を観察した。いずれの基質においても重合は起こらず、シアニン系合成染料特有の濃い発色(赤から紫)を持つ粘性液体が得られた。

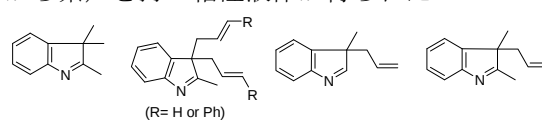


図9 重合反応の進行しなかった化合物

これまでの実験結果より、2通りの生成物を予想している(図10)。

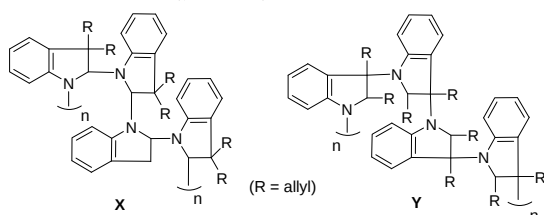


図10 予想されるポリマー構造

ポリマーXの生成は、N(1)がメチル化されて生じるインドレニウムカチオンに対して、イミノ基が求核攻撃することにより重合が開始する(図11)。続いて連鎖的にイミノ基が反応してメチレンジアミン($R_2N-CH_2-NR_2$)構造ができる。ポリマーYの生成機構は、イミニウムカチオンに一方のアリル基が分子内転位して、C(3)位にカルボカチオンが生じ、これが連続的に繰り返されることで重合するもので、エチレンジアミン($R_2N-CH_2-CH_2-NR_2$)構造が形成される。重合体は、これら2つの重合機構のどちらか一方あるいは、双方の組み合わせられたものと予想される。

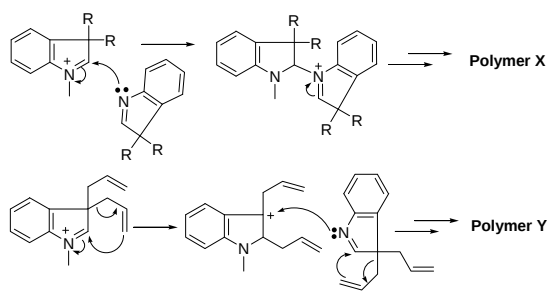


図11 ポリマー重合機構

(4) 天然物ヨヒンビンからの直接的インドレニン誘導体合成

ヨヒンビンはヨヒンバン骨格を持つ天然有機化合物の代表である。保護基を全く施していないヨヒンビンに対して、パラジウム触媒を用いたインドールC(3)位選択的なアリル化反応を行った。ヨヒンビン塩酸塩を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で処理して遊離型ヨヒンビンとした後、これを十分に乾燥させて原料とした。まず脱塩した $Pd_2(dba)_3$ (29 mg)と $P(2-furyl)_3$ (22 mg)のジクロロメタン溶液(5 mL)に、アリルメチルカルボネートを加えて10分間攪拌した。次にヨヒンビン(225 mg)のジクロロメタン溶液(5 mL)を加えて、室温で47時間攪拌した。溶媒を留去した後の濃緑色の残渣を、カラムクロマトグラフィー($CH_2Cl_2:MeOH=98:2$)で精製して、黄色の油状液体を97%(243 mg)で得た。C(7)位に導入されたアリル基の立体選択性についてNMRで解析して $dr=9.5:1$ と決定した(図12)。

(図12)。

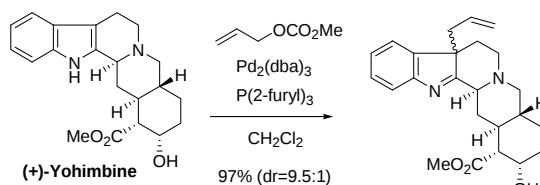


図12 ヨヒンバン骨格の変換

(5) C7-アリルヨヒンビンの立体化学の決定

ヨヒンビンから得られたインドレニン成績体のジアステレオ混合物を、再度カラムクロマトグラフィーで精製して副成績体を分離した。これをジクロロメタン-アセトニトリル溶液から再結晶して、得られた粒をX線結晶解析に付し、その化学(立体)構造を(7*R*)-アリルヨヒンビン(インドレニン型)と決定した。他方の主成績体は、粘性の高い油状液体であり、その結晶化の試みは化合物の分解を招く結果となった。そこでNMR解析より間接的に(7*S*)体であると推定した。

(6) 強塩基を用いたヨヒンビンの変換反応

分子の中で酸性度が高い水素を強塩基で引き抜きアニオンを発生させ、臭化アリル上で置換反応によりアリル基を導入する手法は、古典的によく利用される。グリニャール試薬はインドール窒素上の水素H-N(1)と反応してインドールアニオンを生成させ、このアニオンはC(3)位上に局在して選択的にアリル基を導入できると報告されている。そこでヨヒンビンを過剰のヨウ化メチルマグネシウムで処理して臭化アリルと反応させたところ、7-アリルヨヒンビンが14%の収率(7*S*:7*R*=11:1)で得られた(図13)。驚いたことに16位メトキシカルボニル基が影響を受けた様子は見られなかった。テトラヒドロペーダーカルボリン上のN(4)はルイス塩基性が強く、臭化アリルと反応してアンモニウム塩を形成することが分かった。水素化ナトリウムを塩基として用いた場合には、17位の水酸基と選択的に反応してアリルエーテルを生じさせるが、少量ながら7-アリルヨヒンビンを与えた。

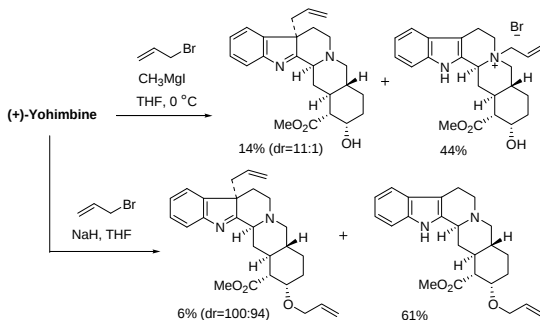


図13 強塩基下のヨヒンビン変換反応

(7) アリル化立体選択性の発現機構

以上の実験結果より、インドールC(3)位におけるアリル化の立体選択性の発生機構を考察した。遊離型ヨヒンビンから結晶を得て、X線結晶解析に付したところヨヒンビン分子が2分子重なり合った構造が見られた。この構造から、インドール環のC(7)位においてPro-*R*側に相当する紙面手前が立体的に空いており、この方向から分子間で接近することが示唆された。そこでパラジウム触媒を用いた場合とマグネシウムアニオンを中間体とした場合の立体選択性の違いは、次のように説明できる。図12は、パラジウム- π -アリル錯体がヨヒンビンのPro-*R*側に形成され、分子内でアリル基が移動して(7*R*)-アリルインドレニンが生成する様子を表した。また図13は、グリニャール試薬により生成したインドールアニオンと対になるマグネシウムカチオンがPro-*R*側を塞ぐことから、臭化アリルが反対側から接近してアリル化が進行し、(7*S*)体が有利に生成する様子を表した。

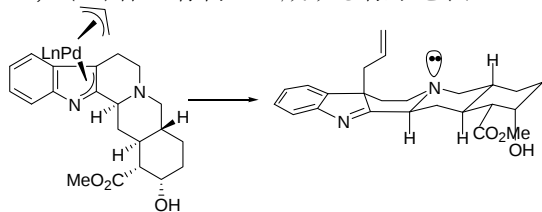


図12 パラジウムによるアリル化

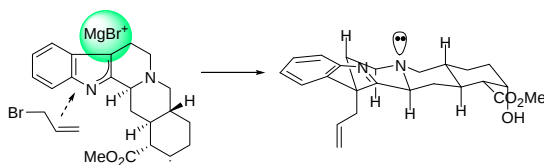


図13 マグネシウムによるアリル化

(8) 今後の展望

ポリマー重合体の構造決定と、その重合機構の詳細な解明が必要である。これが明らかとなれば、現在のところ3,3-ジアリル-3*H*-インドール(3,3-ジアリルインドレニン)のみで確認されている重合反応の、更なる基質拡大と汎用性に繋がる。

インドール系天然物の直接変換では、成績体は骨格のみが選択的にインドレニンに代替されている。その他の官能基は全く変化していないため、インドール骨格そのものの必要性を純粋に評価できる構造活性相関ライブラリーを構築できる。これは、天然物の人工合成研究から派生する、中間体を起源にした構造活性相関ライブラリーが、脈絡なく数で勝負している場合と異なり、新しいタイプの創薬アプローチである。インドールを含む化合物が、高頻度で有用な生物活性を示す原因に迫ることができると期待する。

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2件)

- ① Natsuko Kagawa, Yoshiko Sasaki, Hideo Kojima, Masahiro Toyota, Rare earth triflates/chlorotrimethylsilane induced activation of triethylamine as a latent acetaldehyde anion: a new synthesis of α, β -unsaturated aldehydes, *Tetrahedron Letters*, 査読有, Vol.51, No.3, 2010, pp.482-484.
- ② Tsumoru Morimoto, Kae Yamasaki, Akihisa Hirano, Ken Tsutsumi, Natsuko Kagawa, Kiyomi Kakiuchi, Yasuyuki Harada, Yoshiya Fukumoto, Naoto Chatani, Takanori Nishioka, Rh(I)-Catalyzed CO Gas-Free Carbonylative Cyclization Reactions of Alkynes with 2-Bromophenylboronic Acids Using Formaldehyde, *Organic Letters*, 査読有, Vol.11, No.8, 2009, pp.1777-1780.

〔学会発表〕(計8件)

- ① 加川 夏子, インドールのC3位選択的なアリル化反応におけるインドレニン成績体の安定性と立体選択性の発生メカニズムについて, 日本化学会第90春季年会, 2010年3月26日, 東大阪(大阪).
- ② 徳能 紗也香, 中西 和嘉, 熊本 卓哉, 加川 夏子, 石川 勉, グアニジン触媒を用いた2,2-ジ置換キラルクロマン化合物の不斉合成研究, 日本薬学会第130年会, 2010年3月28日, 岡山
- ③ 高橋 正人, 加川 夏子, 熊本 卓哉, 石川 勉, 3-アリアルアジリジン-2-カルボキシレートを利用したポドフィロトキシンの合成研究, 日本薬学会第130年会, 2010年3月28日, 岡山
- ④ 徳能 紗也香, 中西 和嘉, 熊本 卓哉, 加川 夏子, 石川 勉, グアニジン触媒を用いた2,2-ジ置換キラルクロマン化合物の不斉合成研究, 第35回反応と合成の進歩シンポジウム, 2009年11月16日, 金沢
- ⑤ 秋元 麻友子, 熊本 卓哉, 加川 夏子, 石川 勉, ミロエステロール合成に向けたドミノ環化を利用した鍵中間体の合成研究, 第53回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会, 2009年11月8日, 生駒(奈良).
- ⑥ Ade Arsianti, Natsuko Kagawa, Tsumoru Morimoto, Kiyomi Kakiuchi, The Synthetic Study of C3-Branched Indole: As an Approach to the Formation of Chiral Indolenine, The 8th GIST/NAIST Joint Symposium on Advanced Materials, 2008年11月26日,

生駒(奈良).

- ⑦ 加川 夏子, Jeremiah P. Malerich, Ye Zhu, Viresh H. Rawal, 立体障害性インドールに対するパラジウム触媒を用いた β -アリル化によるインドレニン類の合成, 第38回複素環化学討論会, 2008年11月21日, 福山(広島).
- ⑧ Natsuko Kagawa, Jeremiah P. Malerich, Ye Zhu, Viresh H. Rawal, New Development and Requirement of Indole Chemistry-Syntheses of Indolenine Derivative, 18th International Symposium on Fine Chemistry and Functional Polymers (FCFP-XVIII) & IUPAC 4th International Symposium on Novel Materials and Synthesis (NMS-IV), 2008年10月16日, Zhenjiang (China).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

加川 夏子 (KAGAWA NATSUKO)
千葉大学・大学院薬学研究院・助教
研究者番号: 60467686

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号: