



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

インドール類への新規置換基導入反応の開発

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2008-02-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 西田, 和雄 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/3114

氏 名 (本 圖 籍)	西 田 和 雄 (愛 知 県)
学 位 の 種 類	博 士 (農 学)
学 位 記 番 号	農 博 甲 417 第 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 18 年 3 月 13 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 3 条 第 1 項 該 当
研 究 科 及 び 専 攻	連 合 農 学 研 究 科 生 物 資 源 科 学 専 攻
研 究 指 導 を 受 け た 大 学	岐 阜 大 学
学 位 論 文 題 目	イ ン ド ー ル 類 へ の 新 規 置 換 基 導 入 反 応 の 開 発
審 査 委 員 会	主 査 岐 阜 大 学 教 授 中 塚 進 一 副 査 岐 阜 大 学 教 授 篠 田 善 彦 副 査 信 州 大 学 教 授 茅 原 紘 副 査 静 岡 大 学 助 教 授 河 合 真 吾

論 文 の 内 容 の 要 旨

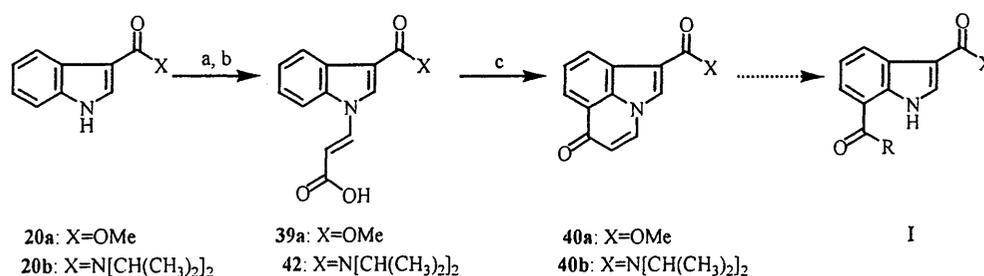
天然に存在する有機化合物の一群にインドールアルカロイドがあり、これらの化合物群にはその母核であるインドールのベンゼン環部が高度に修飾されているものが多い。ところが、インドール類はインドール環 1 位窒素原子の非共有電子対によりピロール環部の電子密度が高く反応性に富んでいる。本研究では、インドール類のピロール環部にカルボニル基を導入してその反応性を制御し、新規置換基導入法の開発を行った。

1. インドールアクリル酸類の 7 位閉環反応

まず、インドール-3-メチルエステル **20a** を 3-メトキシアクリル酸メチルエステルと縮合させ、次にアルカリ加水分解すると、1 位に *E*-配置のアクリル酸を持つモノカルボン酸 **39a** が 2 段階、通算収率 33% で得られた。次に **39a** を塩化チオニルで酸クロリドとし、無水塩化アルミニウム存在下での分子内 Friedel-Crafts アシル化反応を行ったところ、二重結合の異性化を伴いながら 7 位閉環体 **40a** になることを見出した (収率 40%)。

次に改善合成法として、3 位のエステル基をアミド基に変えて同様の 7 位閉環体合成を試みた。インドール-3-ジイソプロピルアミド **20b** を 3-メトキシアクリル酸メチルエステルと縮合させ、次にアルカリ加水分解すると、1 位に *E*-配置のアクリル酸を持つモノカルボン酸 **42** を 2 段階、収率 66% で与えた。**42** を塩化チオニルで酸クロリドとし、無水塩化アルミニウム存在下で Friedel-Crafts アシル化反応を行ったところ、7 位閉環体 **40b** を収率 66% で合成することができた。このように酸塩基条件下で **42** のアミ

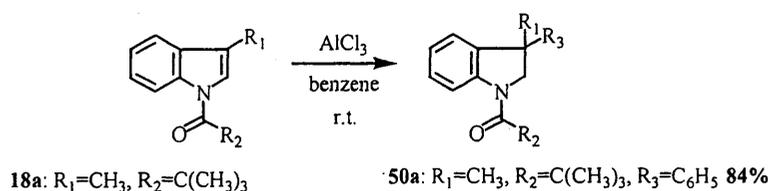
ド基は **39a** のエステル基より安定であるため、収率を改善することができた。ここに合成した閉環体 **40ab** はエナミン構造であるため、容易に 1 位 C-N 結合を切断することができ、7 位に側鎖を持つ天然物の合成に利用できると思われる。



Reaction conditions: a) Methyl-3-methoxyacrylate, K₂CO₃/DMF 100°C; b) NaOH/ *t*-BuOH (**39a**: 33%, 2 steps; **42**: 66%, 2 steps); c) 1) SOCl₂ 2) AlCl₃ (**40a**: 40%, **40b**: 66%)

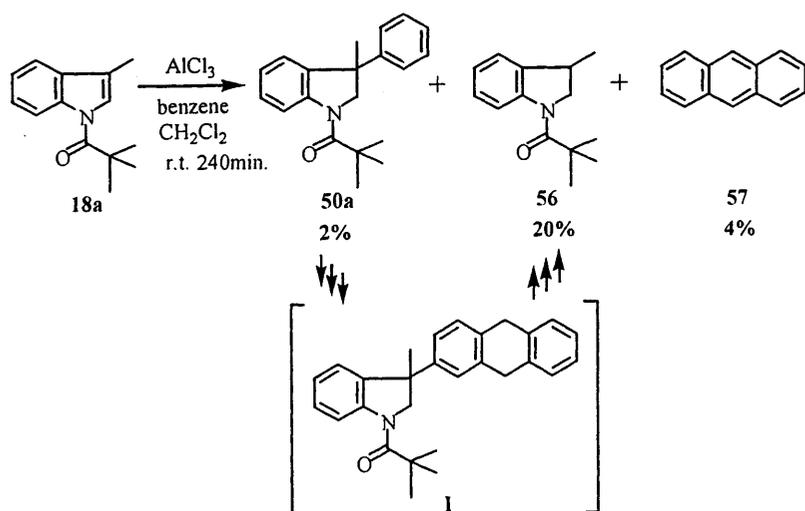
2. *N*-アシル-3-アルキルインドールのピロール環部への求核付加反応

N-ピバロイルスカトール **18a** をベンゼンで溶かし、3 当量の無水塩化アルミニウムを作用させると、3 位にフェニル基が付加した **50a** を収率 84% で合成することができた。次に 5 当量の無水塩化アルミニウム存在下での 3 位側鎖の長い *N*-アシルインドール-3-プロピオン酸メチルエステルへのベンゼンの求核付加反応を行った所、フェニル基を含む 4 級炭素を 3 位に持つ化合物をともに高収率で合成することができた。これは、*N*-アシル-3-アルキルインドール **18a** 等の 3 位に安定なカチオンが形成されるため、位置選択的に付加している。このように、インドリン 3 位に 4 級炭素を持つ天然物の部分構造 **50a** を構築する方法を開発できた。



3. インドール類の還元反応とその反応機構に関する研究

2 章で **18a** から **50a** を合成する際、溶媒に塩化メチレンを用いて反応を長時間行くと、**50a** の収率が 2% まで低下するのに対して、*N*-ピバロイル-3-メチルインドリン **56** は収率 20%、アントラセン **57** は収率 4% まで増加した。このことをきっかけとして、**18a** から **56** が生成する生成機構について詳細に調べた所、**50a** は無水塩化アルミニウム、ベンゼン、塩化メチレンと反応させると、3 位にジヒドロアントラセンを有する中間体 I を経由して **56** が生成することが判った。これにより、実際、*N*-アシル-3-アルキルインドール類への 9,10-ジヒドロアントラセンの求核付加反応を行った所、中間体は得られずに *N*-アシル-3-アルキルインドリン類 **56** を得ることができた。このことにより、**56** の生成機構を解明でき、無水塩化アルミニウム、9,10-ジヒドロアントラセンによる *N*-アシルインドール **18a** 等の *N*-アシルインドリン **56** への還元法や **50a** のフェニル基を還元的に脱離する新規な方法を開発できた。



審査結果の要旨

本博士論文は、多くの薬理活性天然物が知られるインドールアルカロイドの基本骨格であるインドール類の反応性を詳細に研究して新規置換基導入反応を開発したものである。

一般にインドール類のピロール環部分はベンゼン環部分よりも高い反応性を持ち、この反応性を制御して望みの位置に置換基を導入することは困難とされてきた。このインドール環の複雑な反応性を理解する目的でインドール環 1 位窒素をアシル基などで保護した誘導体の物理化学的な諸性質を詳細に検討した。その結果、*N*-ホルミルスカトールが 2 種類のコンホメーションの混合物として存在することを ¹H-NMR スペクトルで詳細に解明して、各種アシル体の反応性を説明することに成功した。ついで、*N*-アクリル酸構造を持つインドール誘導体が異性化を伴いながらインドール環 7 位に選択的に閉鎖することを見出した。この反応は 7 位に炭素鎖を持つインドールアルカロイドの合成法として期待できる。

ついで、3 位に炭素鎖を持つインドール類の *N*-アシル体の場合には、ルイス酸存在下でベンゼン等が選択的に 3 位に求核付加することを見出した。この反応により鎮痛剤 Hodgkinsine に見られる特異な置換インドリン構造を構築できるので、将来はその全合成への応用が期待できる。また、塩化アルミニウム存在下での *N*-アシルスカトールの二量化、三量化反応が極めて選択的に進行することを見出している。

以上の研究成果は、複雑なインドール類の反応性を詳細に解明しつつインドール類の新規合成反応を開発したもので、複雑なインドール類の反応性を理解する上で極めて重要であり、広くヘテロ環天然物の合成分野の研究発展に大きく貢献するものである。

以上について、審査委員全員で本論文が岐阜大学大学院連合農学研究科の学位論文として十分価値あるものと認めた。

基礎となる学術論文・雑誌名

1. Nishida, K., Yanase, E., Shinoda, Y. and Nakatsuka, S., Regio-selective intramolecular cyclization at the 7-position of 3-(1*H*indol-1-yl)-acrylic acid derivatives. ITE Letters on Batteries, New Technologies & Medicine, 7, No.1 (2006), in press.
2. Nishida, K., Yanase, E. and Nakatsuka, S., Nucleophilic addition of benzene derivatives to the 3-position of N-acyl-3-alkylindole. ITE Letters on Batteries, New Technologies & Medicine, 7, No.1 (2006) in press.