

伝統と革新が融合するインドールの化学

千葉大学大学院薬学研究院

石川 勇人

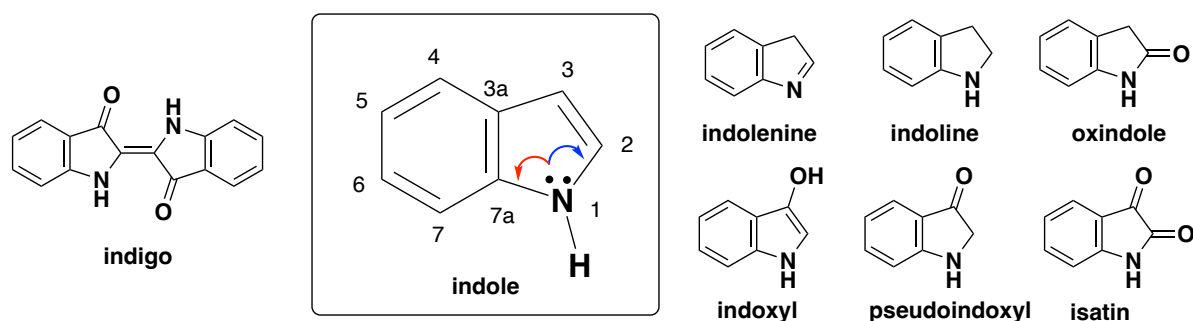
1. はじめに

有機合成化学の研究者でインドールを知らない人はいないであろう。はるか昔、ヨーロッパでインドから輸入していた藍色の染料にインディゴ (indigo) という名前が付けられ、この染料に含まれる分子の構造を分析していく過程で見つかったのがインドール (indole) である (Figure 1)。インディゴ自体はインドールではなく、インドールが酸化された二量体構造を有している (インドールが自然界で酸化されやすいことをよく示している)。

インドールの窒素の孤立電子対は芳香環の形成に使われているため、インドールは塩基性を示さない。また、インドール NH の pK_a (DMSO) は 21¹⁾ であり、比較的強塩基でなければ引き抜けないことがわかる。芳香族性を有し、ほぼ中性の分子であるからさぞ安定であろうと思いきや、インドールは非常に高い反応性を示す。これは、インドール窒素の対電子がピロール環およびベンゼン環の中を自由に動き回るからである。その結果、インドールの反応点も多岐に渡る。すなわち、窒素上の対電子が右側に流れるか (Figure 1, 青矢印)、左側に流れるか (Figure 1, 赤矢印) で全ての炭素原子において、芳香族求電子置換反応が可能である。一般的には、ベンゼン環の共鳴構造を壊さないインドール C3 位からの求核攻撃が優位に進行することが知られているが、演者の開発した生合成を模倣する Friedel-Craft アルキル化反応では、C3 位 (青矢印経由) だけでなく 2 位 (赤矢印経由)、5 位 (赤矢印経由)、6 位 (青矢印経由)、7 位 (赤矢印経由) で反応した生成物も同様に生成してくる²⁾。加えて、インドール環は、酸化反応や還元反応、転位反応などにより様々なヘテロ環へと導かれる。

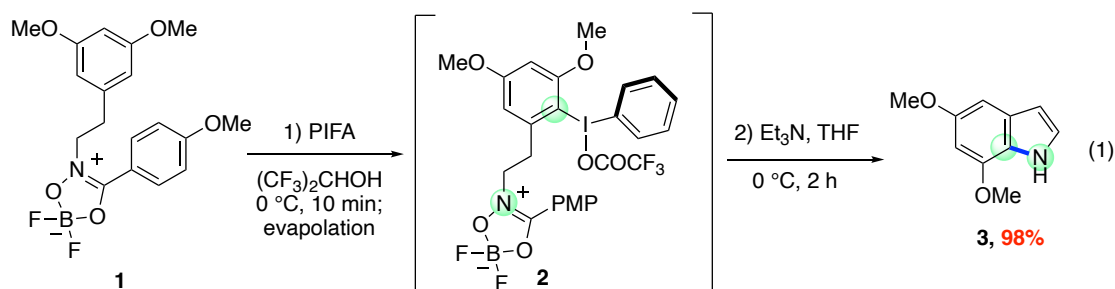
最近では、この芳香環らしからぬ多彩な反応性により脱芳香環化反応の基質としてよく用いられているほか、オキシインドールやイサチンは有機分子触媒反応の基質としても頻繁に用いられている。有機化学系の学術誌をめくれば、かなりの確率でインドール環を見ることができるのも、インドールの化学的魅力の為せる業である。本講演では、同様にインドールの高い反応性に魅了された演者が取り組んできたインドールの化学について紹介したい。

Figure 1. Structures of indigo, indole and related compounds.



2. 新しいインドール合成法の開発

染料や医薬の中から見つかるインドールは、化学合成の勃興期から魅力的な合成標的であった。1976年に Leimgruber-Batcho によって特許公開されたインドール合成に始まり、Fisher インドール合成 (1983 年)、Larock インドール合成 (1991 年)、福山インドール合成 (1994 年) と数を上げればキリがないほど工夫を凝らしたインドール合成法が報告されている (有名な反応なので詳細は割愛します)。ここに並ぶようなインドール合成法を開発できればどれほど素敵なことだろうか。そんな単純なモチベーションでインドール合成法を開発を目指した。一つこだわりがあるとすれば、これまで取り扱いに散々苦勞した、電子供与基が複数置換した反応性の高いインドールを温和な条件で合成するということである。開発した反応を式 1 に示す。開発した経緯や反応機構の詳細は本講演で述べさせて頂くが、反応性の高い *N*-ヒドロキシアミド部位をホウ素でマスクした **1** に、超原子価ヨウ素試薬を処理すると、電子豊富な 1,3-ジメトキシベンゼン部位がヨウ素化されたジアリールヨードニウム塩 **2** が定量的に生成する。反応溶媒を減圧留去し、THF に溶解した Et₃N を加えると 5,7-ジメトキシインドールが高収率で得られる。アトムエコノミーの観点からは目も当てられない上、極めて回りくどい反応かもしれないが、この反応には *N*-ヒドロキシアミドのアシル基転位反応やヨードベンゼンの還元的脱離など、化学的に興味深い知見が多数含まれている。また、酸化に弱い電子豊富なインドールを、あえて酸化剤を使って合成するという、個人的には難易度の高い合成手法を開発できたと思っている³⁾。

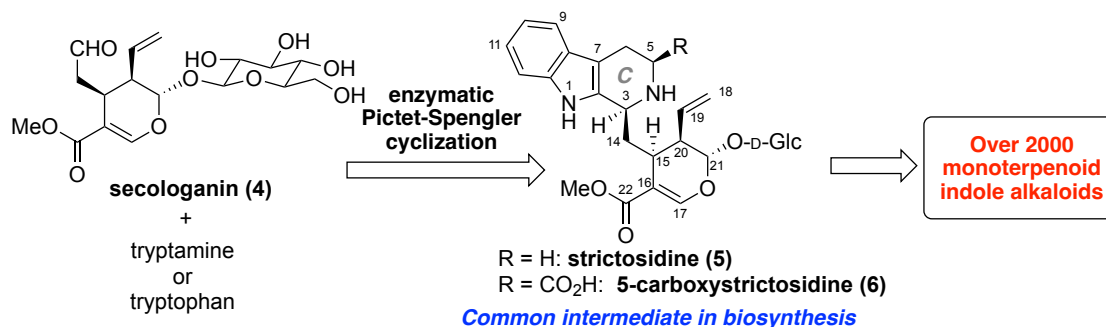


3. モノテルペノイドインドールアルカロイドとセコロガニン

自然界には膨大な数のインドールアルカロイドが存在している。その中で演者は、主に高等植物に含有されているモノテルペノイドインドールアルカロイド (MTIA) に注目し、研究を展開している。このアルカロイド類は、1) これまで優に 2000 を超えるアルカロイドが単離されている、2) 生合成経路を共有して樹形図的に生合成されている、3) 強力な生物活性を有するアルカロイドが多数含まれる、など大変魅力的な分子群である。天然物化学の教科書に必ず取り上げられるこのアルカロイドの歴史はとても古く、演者の研究室にはこのアルカロイド類を特集した 1931 年出版の書籍 (Die Alkaloide⁴⁾) も存在し、当時から精力的に研究がなされてきたことがわかる。演者はインドールの特異な反応性に導かれる膨大な数の MTIA の中に、次世代の医薬が存在することは間違いないと確信している。一方で、既に医薬として応用されているビンブラスチン、アジマリン、カンプトテシン、キニーネのいずれもプランテーションにより供給がなされている事実を見れば、有機合成化学のさらなる発展が新規医薬品開発に必須なのは間違いのない事実であろう。

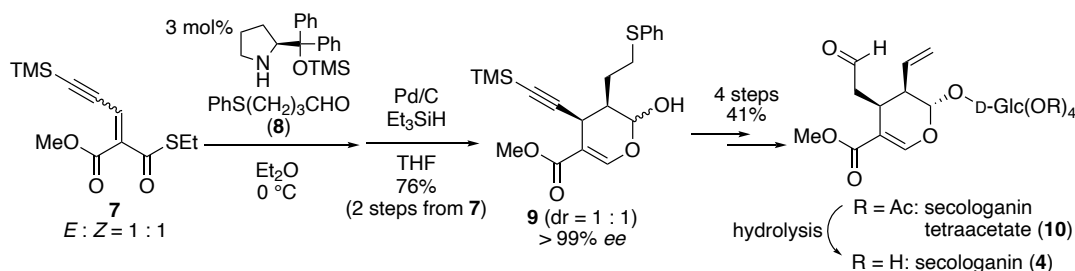
高等植物において、全ての MTIA がセコロガニン (**4**) を基質とした酵素媒介 Pictet-Spengler 反応 (P-S 反応) を経て生合成されている (Scheme 1)。インドール部はトリ

プタミンもしくはトリプトファンが利用され、生成するインドール化合物はストリクトシジン (5)、もしくは5-カルボキシストリクトシジン (6) である。両分子は反応性の高いインドール環に加え、C環部の二級アミン、セコロガニン (4) に由来するβ-アクリル酸残基、末端二重結合、カルボニル等価体となる21位アセタールなど、密集した官能基が次々と化学反応を起こし、最終的に2000種以上の多様なアルカロイドに変化していく。驚くべきことに、非常に有名な分子であるにもかかわらず、2019年に演者らが合成するまで、ストリクトシジン (5) はおろか、セコロガニン (4) の全合成も達成されていなかった。演者らはMTIA関連創薬ライブラリーを構築するため、本アルカロイド類の生合成模倣樹形図型全合成研究を開始した。



Scheme 1. Biosynthetic pathway of monoterpenoid indole alkaloids.

まず、量的供給が絶対的に必要なセコロガニン (4) の不斉全合成のため、林-Jørgensen 触媒を用いたエン-イン構造を持つチオエステル 7 とアルデヒド 8 との不斉マイケル反応、チオエステル選択的な福山還元反応に続くドミノ閉環反応を開発した (Scheme 2)。本反応では側鎖が *cis* に配向したジヒドロピラン 9 を高収率、高エナンチオ選択的に合成することができる。続く、糖鎖導入、ヒドロホウ素化を含む4段階で樹形図型全合成の鍵中間体であるセコロガニンテトラアセタート (10) を合成した。10の合成は市販品から7段階、総収率25%であり、一度の合成で8g以上の10を得ることができる。最後に10の加水分解による糖鎖アセチル基の除去により4の全合成を達成した⁵⁾。



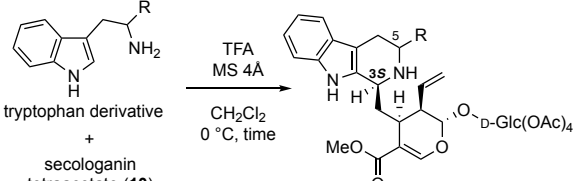
Scheme 2. Total synthesis of secologanin.

4. Pictet-Spengler 反応の新知見

1911年に報告されたPictet-Spengler反応 (P-S反応) は、アルデヒドとアミンから生成するイミニウムイオンに分子内Friedel-Crafts型の付加反応が進行して新たに環が形成される反応である⁶⁾。インドールアルカロイドの全合成研究では頻りに用いられている非常に有名な反応である。生合成における最初のMTIAである5や6を合成するためにはセコロガニンテトラアセタート (10) とトリプトファンもしくはトリプタミンを用いた、生成物のC3位の立体を精密に制御したジアステレオ選択的P-S反応の開発が必要である。そこで、既に不斉点を持つトリプトファン誘導体を用いたP-S反応を検討した (Table 1)。まず、(S)-トリプトファンメチルエステル (S-11)

を基質とし、トリフルオロ酢酸 (TFA) で処理したところ、反応は 3 時間で終了し、定量的に環化体を与えた。そのジアステレオ選択性は 2.6 : 1 であり、所望の 3*S* 体を優先して与えた (Table 1, entry 1)。続いて、**5** の合成に向けて、反応後に除去が可能なシアノ基を備えた(*S*)- α -シアノトリプタミン (**S-12**) を用いて反応を行った。**S-11** の場合と同様の立体選択性を期待したが、予想に反してジアステレオ比は 1.5 : 1 に低下した (Table 1, entry 2)。加えて、反応時間はわずか 3 分であり、**11** と **12** の間には大きな反応性の差があった。そこで、異なる反応遷移状態を経ていると仮定して、一縷の望みをかけて、(*R*)- α -シアノトリプタミン (**R-12**) を用いて反応を行った。その結果、ジアステレオ選択性は大幅に向上し、定量的に、ほぼ単一の生成物として 3*S* 体を与えた (反応時間 3 分、Table 1, entry 3)。反応機構の考察のため、(*R*)-トリプトファンメチルエステル (**R-11**) を用いて反応を行ったが、選択性は 1 : 1.8 であり、反応時間はやはり 3 時間となった (Table 1, entry 4)。電子的にはそれほど変わらないことが予想される **11** と **12** の間にはどのような違いがあるのか、それを明らかにすべく、計算科学的手法を用いて遷移状態を求めた (Figure 2)。その結果、トリプトファン誘導体を基質とした場合には、イミニウムイオンのプロトンとトリプトファン 5 位のメトキシカルボニル基の間に 5 員環を形成する水素結合が明確に示された (Figure 2、上段)。この知見から、反応前のトリプトファンの 1 級アミンも 5 位カルボニル基との水素結合により塩基性が低下し、その結果、トリプタミンと比べてアミンの求核性が著しく低くなっている事が予想された。この求核性の差が P-S 反応における反応性の違いを生み出していると考えられる。これまでインドールの化学を展開して来て、このアミンの反応性の差 (トリプタミン > トリプトファン) にはうっすら気がついていた。良く考えれば分かりそうな結論だが、ここに来てようやく腑に落ちた。一方で、シアノトリプタミンにはこの水素結合は無く、そのため、セコログアニンの β -アクリル酸残基のカルボニル基と水素結合し、特異な 8 員環遷移状態が生み出される (Figure 2、下段)。5 位のシアノ基の立体と、15 位の立体効果が相まって極めて高いジアステレオ選択性が生じていることが明らかとなった⁷⁾。

Table 1. Pictet-Spengler reaction using tryptophan derivatives.



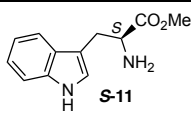
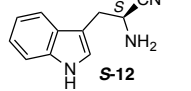
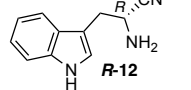
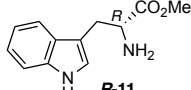
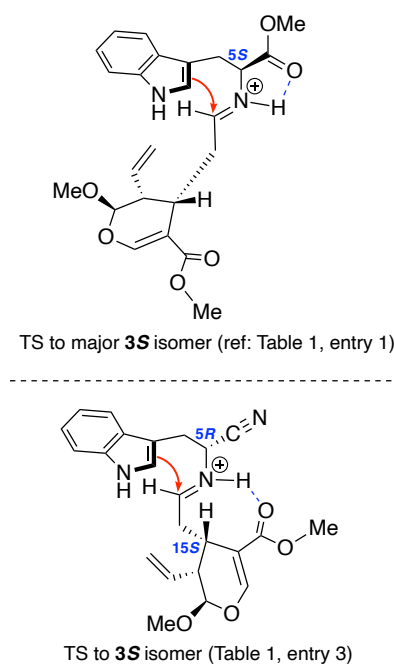
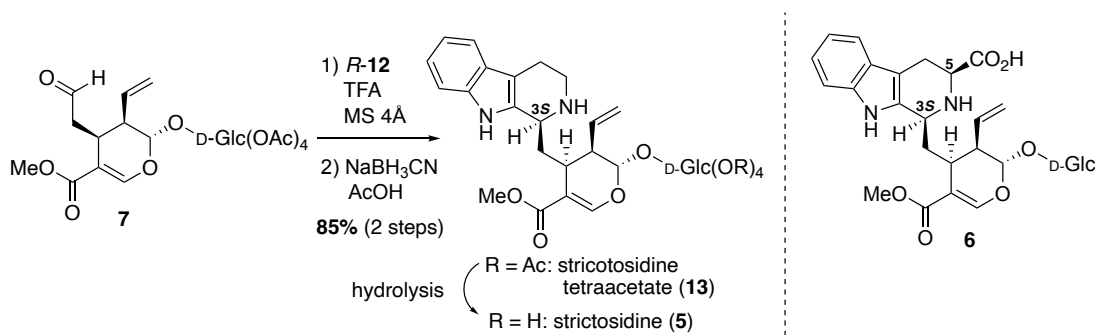
Entry	Tryptophan derivative	Time	Yield	Product ratio
1	 S-11	3 h	quant.	3 <i>S</i> :3 <i>R</i> = 2.6:1
2	 S-12	3 min	quant.	3 <i>S</i> :3 <i>R</i> = 1.5:1
3	 R-12	3 min	quant.	3 <i>S</i> :3 <i>R</i> = >10:1
4	 R-11	3 h	quant.	3 <i>S</i> :3 <i>R</i> = 1:1.8

Figure 2. Transition state of Pictet-Spengler reaction



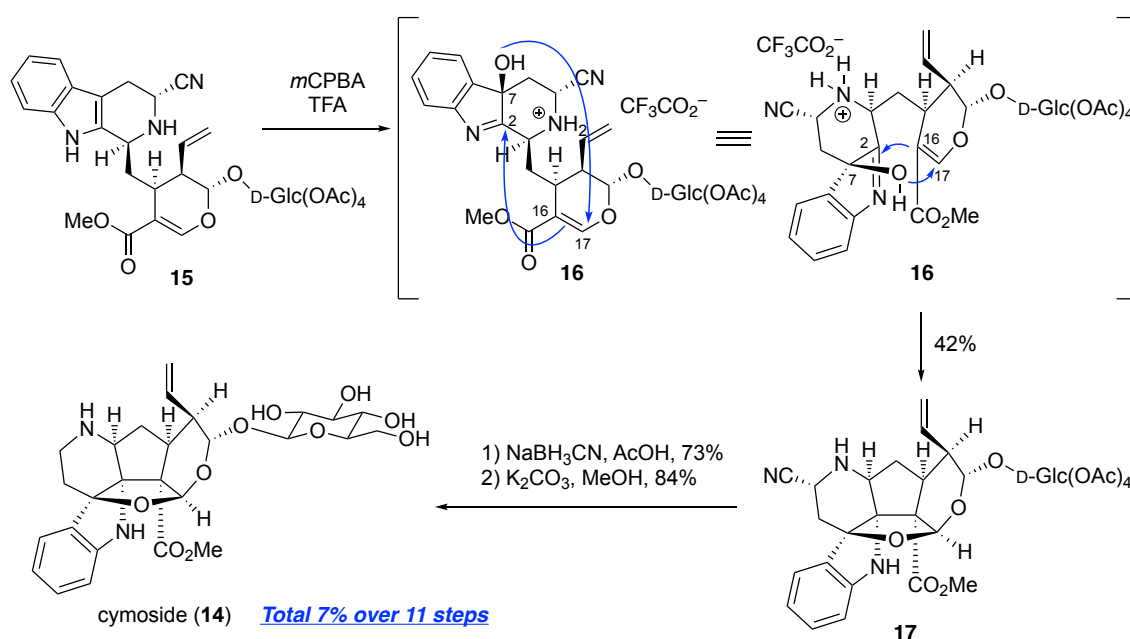
5. 生合成模倣反応（バイオインスパイアード反応）による MTIA の全合成

ジアステレオ選択的 P-S 反応の開発に成功したので、続く還元的脱シアノ化反応を行った (Scheme 3)。シアノ水素化ホウ素ナトリウムを酢酸中で用いる通常の条件で反応は問題なく進行し、P-S 反応から 2 段階収率 85% でストリクトシジンテトラアセタート (**13**) を得た。加水分解も問題なく進行し、約 1g の **5** を合成することに成功した。同様にもう一つの鍵中間体である 5-カルボキシストリクトシジン (**6**) の全合成も達成した。ここから **13** や **6** を利用して、樹形図的な MTIA の全合成へと展



Scheme 3. Total synthesis of strictosidine and 5-carboxystrictosidine.

開した。これまでに、21 種の MTIA を合成し、論文として報告している^{5),7),8)}。本要旨では、その中で、インドールの高い反応性により導かれた複雑な環構造を有するシモシド (**14**) の全合成について述べる (Scheme 4)⁷⁾。**14** は天然物には極めて珍しいプロペラン構造を含む複雑な環構造と、糖鎖につながるトリアセタール構造、連続する 8 つの不斉中心を有している MTIA である。一見すると全合成困難に見えるこの分子も生合成を紐解けば (自分達で考察すれば)、それほど難解な合成ではなくなる。すなわち、演者らが着想したバイオインスパイアード反応は、P-S 反応後のストリクトシジン誘導体 **15** を基質とした、7 位の酸化による水酸基の導入に続く形式的 [3+2]環化付加反応 (オキシマイケル/マンニッヒ反応) である。この際、通常であれば反応性の高い二級アミンをカーバマートなどで一度保護するところだが、保護-脱保護で工程数が増えてしまうので、酸性溶液中で二級アミンを塩として保護することとした。なお、演者はこの酸によるアミンの一時的な保護もバイオインスパ

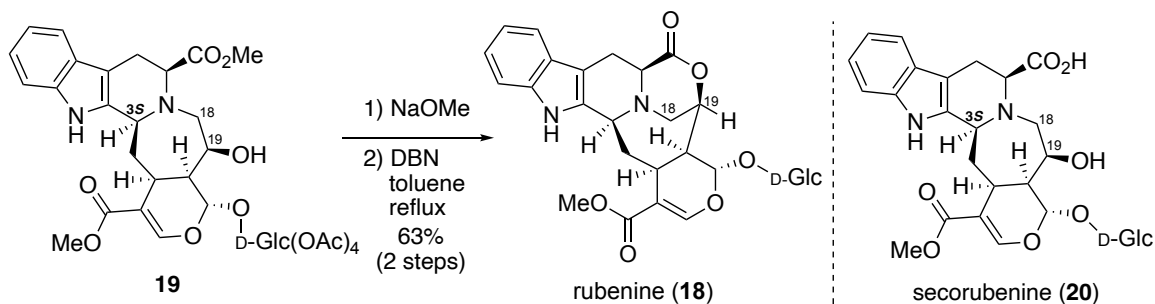


Scheme 4. Bioinspired total synthesis of cymoside.

イアード反応の手法の一つと考えている。最終的に **15** を TFA の前処理により塩とした後、1 当量の *m*CPBA を作用させると、思い描いたバイオインスパイアード反応がフラスコ内で進行し、シモンド (**14**) の骨格が一挙に構築できた。最後にシアノ基とアセチル基を除去して全合成を完了した。わずか 11 段階でこの複雑なアルカロイドを合成し得るバイオインスパイアード戦略は、高効率性、直線性に特徴づけられ、今後の全合成研究においても重要な武器になると確信している。

6. 合成先行型のものとり研究

生合成を模倣した全合成研究を展開していると、「あれ？この分子は植物内にはいるのでは？」と思う分子に出会うことがある。例えば、アカネ科 *Adina rubescence* から見出された六環性アルカロイドのルベニン (**18**) の全合成を行った際、種々条件検討の結果、五環性中間体 **19** を基質として塩基性条件下加熱する事で歪んだラクトン環を構築することができた (Scheme 5)。この結果から、自然界には **19** の加水分解体 **20** が存在していることが予想できた。そこで、**19** から **20** を合成し、*Adina rubescence* の樹皮を手に入れて、狙いをつけた成分探索研究を行った。その結果、セコルベニン (**20**) と命名した、新規アルカロイドの単離に成功した⁹⁾。既に合成品が手元にあり、NMR や HPLC の保持時間などの分析情報がある状況での「ものとり研究」は、極めて効率的であった。生合成の理解に基づいた全合成の素敵な副産物である。



Scheme 5. Synthetic route of rbenine and the structure of securubinine.

7. おわりに

長い歴史を持つインドールの化学は、もはや時代遅れなのだろうか？いや、インドールの懐はまだ深い。新しい化学を一から始めるのも大切なことだが、発展途上の化学を、最新の技術を駆使して突き詰めていくことも今を生きる化学者の重要な使命ではないだろうか。最後に、本講演の研究成果は当研究室のメンバーをはじめとする共同研究者のたゆまぬ努力によって成されたものであり、ここに深く感謝致します。

参考文献

- Bordwell, F. G.; Drucker, G. E.; Fried, H. E. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 632.
- a) Tanaka, S.; Shiomi, S.; Ishikawa, H. *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 2371. b) Shiomi, S.; Wada, K.; Umeda, Y.; Kato, H.; Tsukamoto, S.; Ishikawa, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 2766.
- Matsumoto, M.; Wada, K.; Urakawa, K.; Ishikawa, H. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 781.
- Georg, T.; *Die Alkaloide*: Borntraeger, 1931.
- Rakumitsu, K.; Sakamoto, J.; Ishikawa, H. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 8996.
- Pictet, A.; Spengler, T. *Ber.* **1911**, *44*, 2030.
- Sakamoto, J.; Umeda, Y.; Rakumitsu, K.; Sumimoto, M.; Ishikawa, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 13414.
- Sakamoto, J.; Ishikawa, H. *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e202104052.
- Nakashima, N.; Sakamoto, J.; Rakumitsu, K.; Kitajima, M.; Juliawaty, L. D.; Ishikawa, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2022**, *70*, 187.