

インドールの極性転換 ～医薬品や機能材料の探索研究を推進～

国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学大学院工学研究科の石原 一彰 教授、ウヤヌク ムハメット 准教授、田中 啓貴 博士後期課程学生、請川 直哉 博士前期課程学生（研究当時）の研究グループは、インドール^{注1)}類の不斉^{注2)}脱芳香族化反応^{注3)}を開発し、詳細な反応機構解析により、次亜ヨウ素酸塩^{注4)}触媒がインドールの酸化的極性転換^{注5)}に有効であることを見出しました。また、本手法を用いることによって、従来法では合成困難であったインドール誘導体の不斉合成にも成功しました。本手法はインドール系医薬品類開発の有力な合成法となることが期待されます。また、本手法は有毒な金属を使用せず、副生成物は水またはアルコールのみのため、人や地球環境に優しいという利点もあります。日本はチリに続き、ヨウ素生産量世界第2位であり、ヨウ素は資源小国の日本にとって貴重な輸出資源であるため、その有効利用は国策（元素戦略）と成りうるものです。

インドールは、トリプトファンと呼ばれる必須アミノ酸や、脳内神経伝達物質であるセロトニンの部分構造として知られており、医薬品の構成成分として特に重要です。インドールは電子豊富な芳香族化合物であるため、その化学反応はインドールの高い求核性を利用したものに限られていました。インドールの求核性を求電子性に極性転換できれば、新たな分子変換反応への展開が期待されますが、電子豊富なインドールの極性転換は難しく、これまで数例の報告例があるのみであり、本研究成果はインドールの有機反応化学のブレイクスルーと言えます。

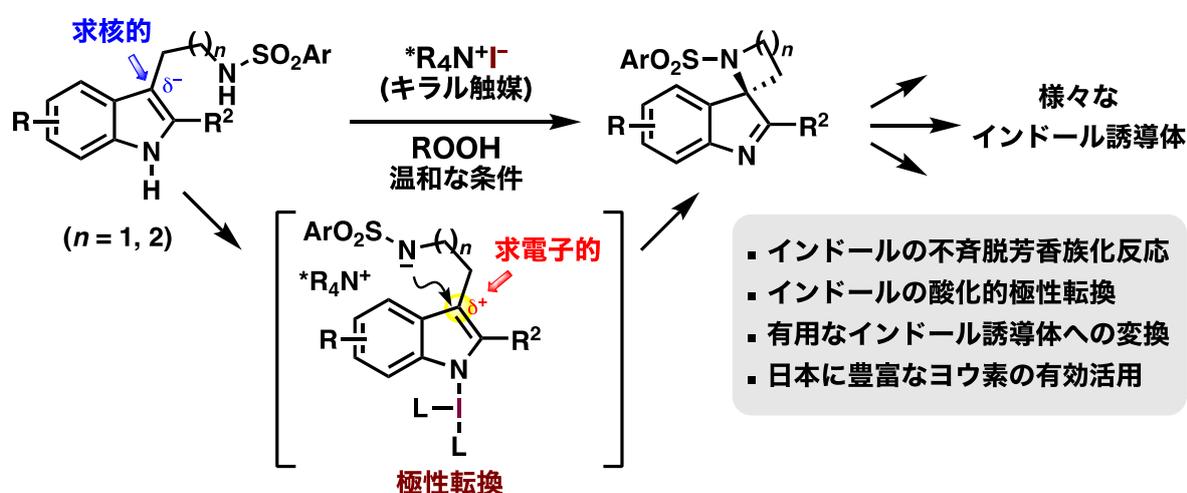
本研究成果は、2022年3月23日付アメリカ化学会誌「J. Am. Chem. Soc.」のオンライン版に掲載されました。

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業の支援のもと行われたものです。

【ポイント】

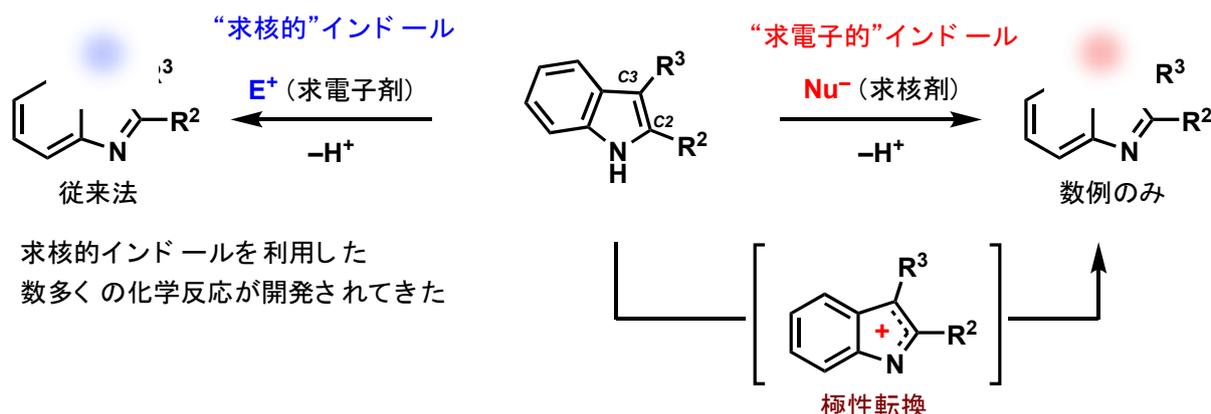
- ・キラルアンモニウムヨウ化物^{注6)}を不斉触媒として用いることで、インドールの不斉脱芳香族化反応を開発した。
- ・詳細な反応機構解析により、インドールの酸化的極性転換に伴い反応が進行していることを見出した。
- ・従来法では合成困難であったインドール誘導体の合成に成功した。
- ・反応で得られた生成物が、様々なインドール誘導体へと容易に変換可能であることを見出した。
- ・インドールを構成成分とする医薬品、香料、染料、フォトクロミック化合物などの開発・製造への応用が期待される。

【要約図】



【研究背景と内容】

インドールは、アミノ酸であるトリプトファン^{注7)}の側鎖に含まれる分子骨格であるため、自然界にはその代謝産物であるインドール誘導体が数多く存在します。また、それらの多くは高い生物活性を示すため、インドール誘導体の効率的合成法の開発は創薬化学において特に重要です。このような観点から、数多くのインドール誘導体合成法が開発されてきましたが、これらはインドールの高い求核性を利用した反応です。一方、インドールの極性転換に伴う求電子的なインドールは従来とは対照的な反応性を示すため、新たなインドール誘導体合成反応への展開が期待できます。

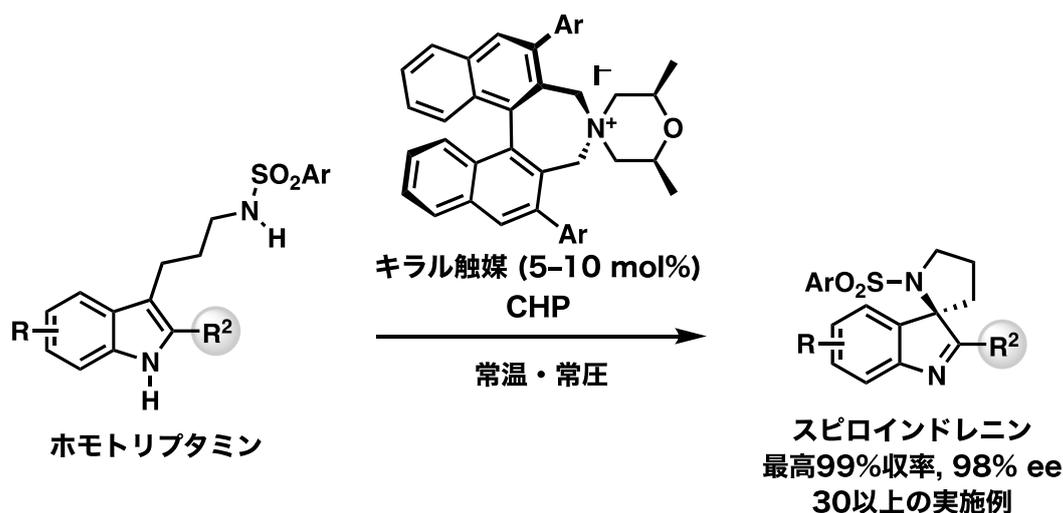


しかし、インドールの極性転換反応は、これまでに僅か数例しか報告されていません。これは、電子豊富なインドールの反応性の制御が困難であるためだと考えられます。

一方、当研究チームでは、ヨウ素の酸化・還元能に着目し、重金属や遷移金属の代替元素として、ヨウ素を触媒的に用いる研究開発を行なっています。その一環として、取り扱いが容易なヨウ化物と酸化剤から、高活性な次亜ヨウ素酸塩触媒を、反応系中で調製する手法を開拓しています。本手法は、温和な条件下で反応が進行するため、反応性の制御が容易であり、高選択的酸化反応への展開が期待できます。

【研究成果1：インドールの不斉脱芳香族化反応の開発】

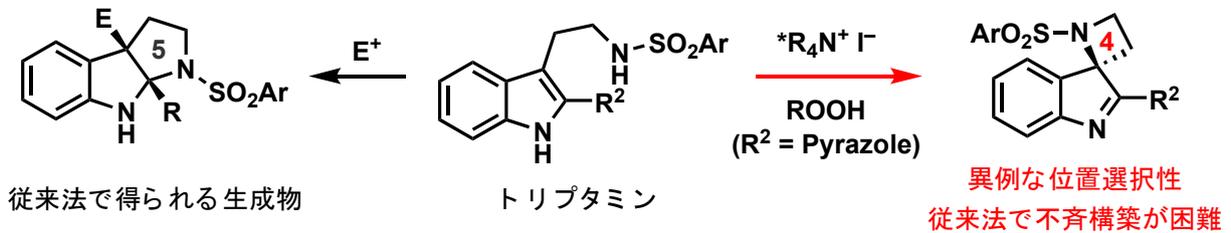
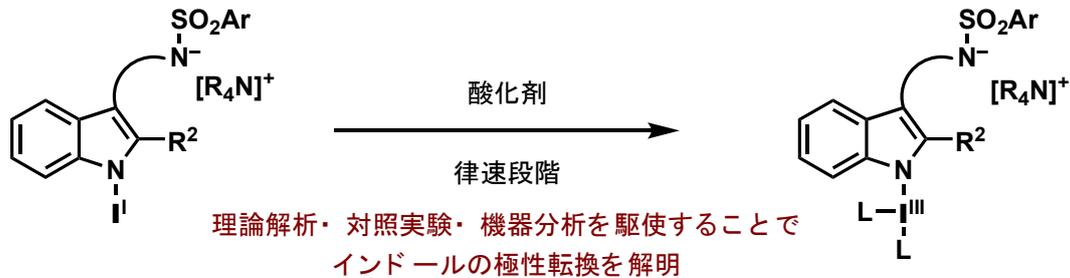
今回、次亜ヨウ素酸触媒を用いるインドールの酸化的脱芳香族化反応の開発を目指しました。詳細な検討の結果、触媒量のヨウ化物の存在下、酸化剤として工業的にも汎用されるクメンヒドロペルオキシド (CHP) ^{注8)} を用いることで、対応するスピロインドレニンが得られることを見出しました。また、キラルアンモニウムヨウ化物触媒の分子構造を最適化した結果、ジメチルモルホリン^{注9)} 骨格を有するアンモニウムカチオンが、生成物の高い不斉誘起に有効であることを見出しました。本触媒を用いることで、様々なスピロインドレニンを高い化学及び不斉収率で得ることが可能です。



【研究成果2：反応機構解析とインドールの極性転換の応用】

反応速度論解析^{注10)}により反応機構を調査した結果、本反応は基質（ホモトリプタミン）と、ヨウ素の複合体の酸化が律速段階^{注11)}であることがわかりました。さらに、理論解析、対照実験、機器分析を用いることで、インドール窒素上のヨウ素化に伴う極性転換により、本酸化反応が進行していることを明らかにしました。

さらに、本手法を用いるトリプタミンの環化反応では、通常、インドール2位で環化が進行した五員環生成物を与えるのに対し、今回新たに見出した求電子的インドールを応用することで、形成困難なスピロアゼチジン^{注12)}を不斉構築することにも初めて成功しました。



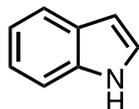
また、今回得られたスピロインドレニンは、インドールアルカロイド^{注13)}の基本骨格であるオキシインドール^{注14)}やインドリン^{注15)}、フォトクロミック化合物^{注16)}であるスピロピラン^{注17)}などの様々なインドール誘導体へ不斉収率を損なうことなく効率的に変換可能であることを見出しました。

【成果の意義】

今回、次亜ヨウ素酸触媒を用いるインドール類の不斉酸化的脱芳香族化反応を開発しました。反応機構解析を駆使することで、次亜ヨウ素酸塩触媒がインドール窒素上のヨウ素化に伴う極性転換に有効であることを見出しました。このように触媒的に調製できる求電子的インドールはこれまでにない反応性を示し、トリプタミンの脱芳香族化反応では形成困難なスピロアゼチジンの不斉構築にも成功しました。この研究結果に基づくインドールの極性転換を利用することで、今後新たなインドールの酸化反応の開発が期待できます。

【用語説明】

注1) インドール:



ベンゼンがピロールに縮合した芳香族複素環式化合物。インドール骨格を有するものとして、生体構成成分であるアミノ酸のトリプトファン、神経伝達物質のセロトニン、さらに抗炎症剤のインドメタシン、抗高脂血症薬のフルバスタチンなどがある。トリプトファンを出発物質とするインドールアルカロイドは、天然物に多く存在し、その中には血管収縮作用を持つエルゴタミン、抗がん剤にも用いられるビンクリスチンなどがある。染料であるインジゴもこの骨格を有する。

注 2) 不斉:

分子などが立体構造に対称性を欠く現象。鏡像関係にある異性体 2 種の存在が可能となる。

注 3) 脱芳香族化反応:

化合物の芳香族性を崩しながら、新たに官能基を導入する化学反応。

注 4) 次亜ヨウ素酸塩:

次亜ヨウ素酸はヨウ素のオキソ酸の一種で、化学式は HOI である (ヨウ素の酸化数は+1)。次亜ヨウ素酸塩は HOI の塩である。例えば、次亜ヨウ素酸のテトラブチルアンモニウム塩は Bu₄NOI である。

注 5) 極性転換:

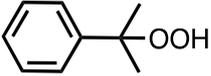
有機化学においてある化合物を化学変換して、その化合物とは逆の電化を有する化合物として用いること。

注 6) キラルアンモニウムヨウ化物:

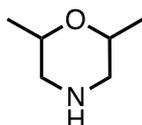
不斉点を有するアンモニウムカチオンのヨウ化物イオン。スピロ型キラル第四級アンモニウムイオンは丸岡・大井らによってキラル相間移動触媒の対カチオンとして先に開発された (総説: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 42, 4222)。

注 7) トリプトファン:

必須アミノ酸の一種。インドール骨格を有する。

注 8) クメンヒドロペルオキシド (CHP): 

注 9) ジメチルモルホリン:



注 10) 反応速度論解析:

反応進行度の時間変化 (速度) に関する物理化学的解析法の一つで、反応速度解析によって、反応機構や化学反応の物理化学的本質を解明することができる。

注 11) 律速段階:

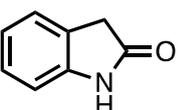
化学反応はいくつかの素反応によって成り立っており、そのなかで最も遅い素反応が律速段階であり、その段階によって全反応の速度が決まる。

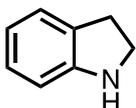
注 12) スピロアゼチジン:

2 つの環が一つの原子で繋がった二環式有機化合物であり、その環骨格のうちの一つに窒素原子を含む四員環骨格を有する化合物。

注 13) インドールアルカロイド:

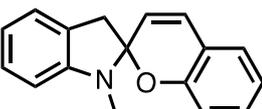
インドールを基本骨格にもつインドール誘導体の一群。

注 14) オキシインドール: 

注 15) インドリン: 

注 16) フォトクロミック化合物:

光照射により物質の色の変化が伴う現象を起こす化合物。

注 17) スピロピラン: 

【論文情報】

雑誌名: 米国化学会誌 (*Journal of the American Chemical Society*)

論文タイトル: Hypoiodite-Catalyzed Oxidative Umpolung of Indoles for Enantioselective Dearomatization

著者: 田中 啓貴 (大学院博士後期課程学生)、請川 直哉 (大学院博士前期課程学生 (研究当時))、ウヤヌク ムハメット (准教授)、石原 一彰 (教授)

DOI: 10.1021/jacs.2c01852

URL: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.2c01852>