

インドール誘導体の超高速・簡便合成法を開発 ～医薬品候補化合物の創出、医薬品生産の効率化に期待～

【本研究のポイント】

- ・医薬品候補として重要なインドール誘導体^{注1)}の迅速、かつ簡便な合成法を開発。
- ・不安定な中間体に由来する副反応をマイクロフロー合成法により抑制。
- ・安価な反応剤を用い、短時間(120 ミリ秒)でのインドール誘導体の合成を達成。

【研究概要】

国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学大学院創薬科学研究科の増井 悠 助教、神田 瀬奈 博士前期課程学生、布施 新一郎 教授らの研究グループは、医薬品候補として重要なインドール誘導体の超高速かつ簡便な合成法を開発に成功しました。インドールは医薬品に最も多く含まれる構造の一つです。また、創薬の現場で最も多く使用される反応は、ヘテロ原子^{注2)}のアルキル化反応^{注3)}であることが報告されており、この反応をインドール環に隣接する炭素上で進行させれば、多様なインドール誘導体を自在に合成できると期待されます。しかしながら、競合する副反応が極めて速く進行することが問題となっていました。本研究では、微小な流路を反応場とするマイクロフロー合成法^{注4)}を駆使し、反応の過程で生じる不安定な中間体の存在時間をわずか 0.1 秒程度に制御することで、副反応を抑制しつつ目的物を高収率で得ることに成功しました。なお、本反応は、フラスコを用いて行くと全く目的物は得られませんでした。

開発した手法は様々なインドール誘導体の合成に利用可能であるため、医薬品候補化合物の創出、および医薬品生産の効率化が期待されます。

本研究成果は、2023 年 3 月 4 日付 Springer Nature 社の国際的学術雑誌「Communications Chemistry」に掲載されました。

【研究背景と内容】

インドールは、承認されている医薬品に含まれる 351 の環構造の中で 13 番目に多く見られるため、インドール誘導体を効率的に合成する手法は創薬において極めて重要です。また、アメリカの製薬会社から出願された特許において掲載された合成反応をビッグデータ解析した報告によると、過去 40 年間で最も多く利用された反応は、ヘテロ原子のアルキル化反応です。この報告は本反応の有用性を如実に示すものと言えます。もしも、ヘテロ原子のアルキル化反応をインドール環に隣接する炭素上で進行させることができれば、多様なインドール誘導体を簡便に合成できるものと期待されますが、電子豊富なインドールは、反応過程で望まない二量化や多量化を速やかに起こすため、目的物を高収率で得ることはこれまで容易ではありませんでした。

微小な流路を反応場とするマイクロフロー合成法を用いることで、フラスコを用いた合成法では最短でも数秒を要する溶液の混合が数ミリ秒未満で完了できます。このため、1 秒未満の短い反応時間であっても精密に制御することが可能です。加えて、細いチューブを反応場とするため、溶液の比表面積がフラスコを用いた合成法と比べて桁違いに大きくなるため、反応温度も精密に制御できます。これらの利点を生かして、インドール環に隣接する炭素上でのヘテロ原子のアルキル化反応に挑戦しました。その結果、インドール化合物を 20 ミリ秒以内に活性化し、生じた活性中間体を 100 ミリ秒以内でアルキル化反応に用いることで、目的物を 95% の高収率で得ることに成功しました(図 1)。本反応は上述の通り、極めて副反応が高速で進行するため、フラスコを用いて本反応を実施したところ、全く目的物は得られませんでした。この結果は、本反応におけるマイクロフロー合成法の精密な反応条件制御の重要性を示すものです。また、開発した合成法により、多様な構造のインドール類縁体を合成できました(図 2)。

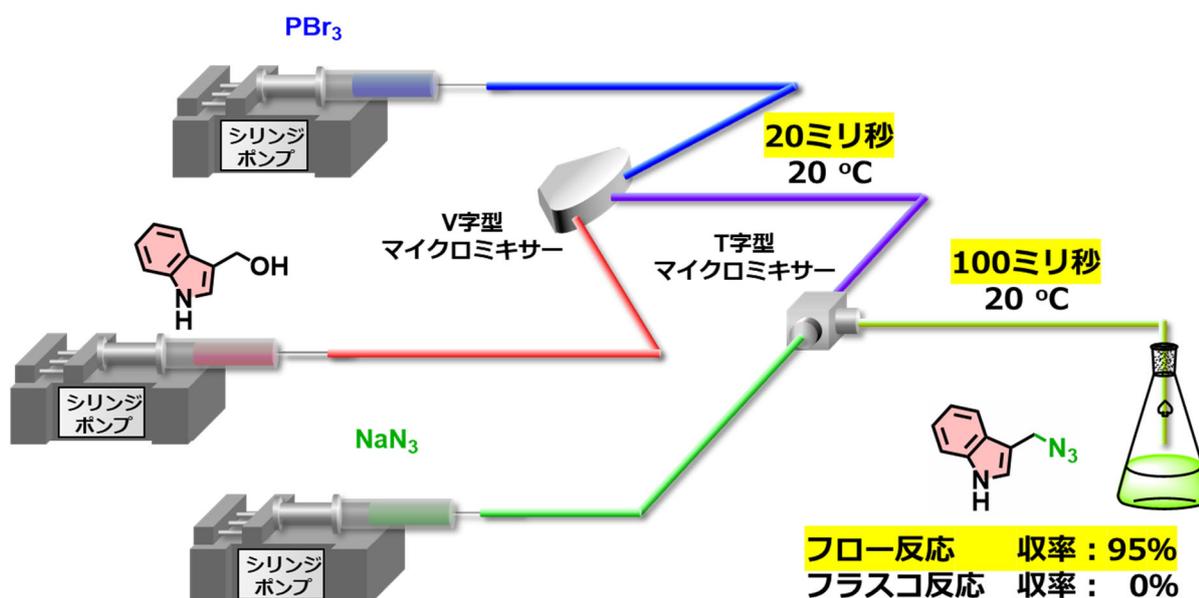


図 1 インドール誘導体の高速マイクロフロー合成

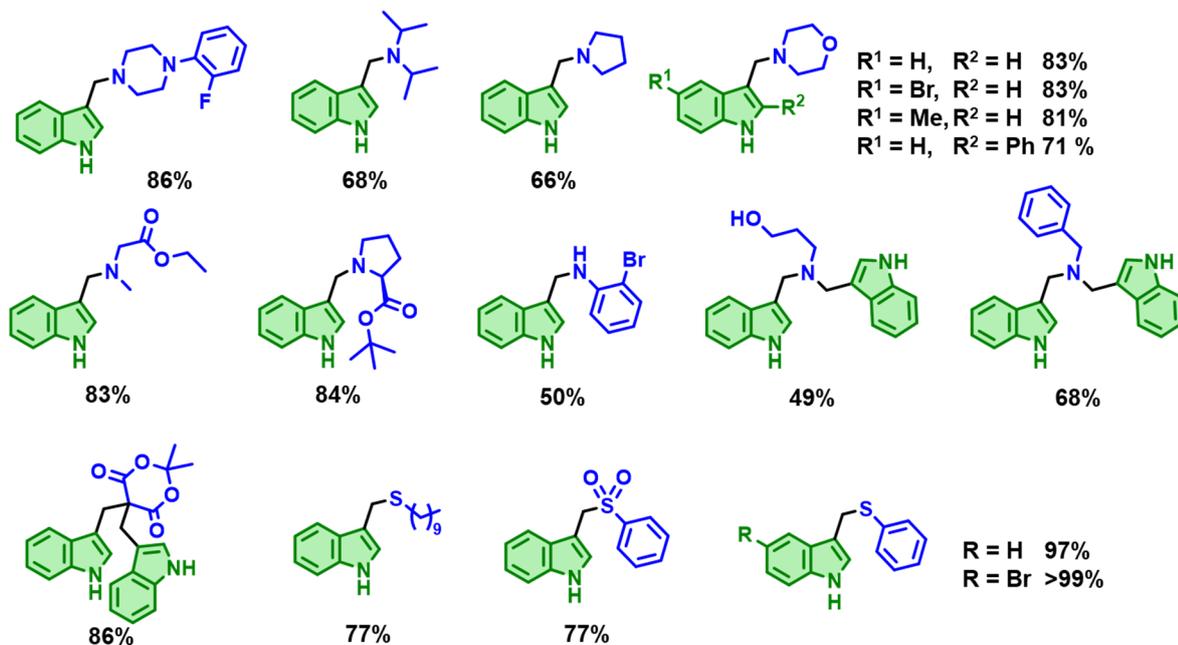


図 2 合成したインドール誘導体

【成果の意義】

本反応は温和な室温条件で極めて高速で進行し、使用する反応剤も入手容易かつ安価なものであるため、実用性が高いです。また、フロー合成法では、ポンプを連続送液するのみで再現性よくスケールアップできるため、生産現場での使用を考える際にもメリットが大きいです。先述の通り、インドールは医薬品に最も多く含まれる構造の一つであるため、医薬品候補化合物の創出、および医薬品生産の効率化に資するものと期待できます。

本研究は、2021 年度から始まった文部科学省科学研究費助成事業『学術変革研究 A: デジタル化による高度精密有機合成の新展開』の支援のもとで行われたものです。

【用語説明】

注 1)インドール誘導体:

本原稿中ではインドール環を構造中に含む原料から誘導される、インドール環構造をもつ有機化合物のこと。

注 2)ヘテロ原子:

窒素、酸素、硫黄原子などの、炭素と水素以外の原子のこと。

注 3)ヘテロ原子のアルキル化反応:

炭素-炭素単結合を構成する炭素上でヘテロ原子が連結する反応のこと。

注4)マイクロフロー合成法:

微小な流路(通常内径 1 mm 以内)に溶液を流通させながら合成する手法。フラスコを用いる合成法と異なり、数ミリ秒で溶液を混合することが可能なため、短い反応時間を精密に制御できる。

【論文情報】

雑誌名: *Communications Chemistry*

論文タイトル: Verification of preparations of (1*H*-indol-3-yl)methyl electrophiles and development of their microflow rapid generation and substitution

著者: Hisashi Masui,* Sena Kanda, Shinichiro Fuse*

DOI: 10.1038/s42004-023-00837-1

URL: <https://www.nature.com/articles/s42004-023-00837-1>