

氏名	林 俊 克
生 年 月 日	
本 籍	富 山 県
学 位 の 種 類	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	博 甲 第 634 号
学 位 授 与 の 日 付	平 成 16 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	課 程 博 士 (学 位 規 則 第 4 条 第 1 項)
学 位 授 与 の 題 目	創 薬 を 志 向 し た メ ラ ト ニ ン お よ び 関 連 化 合 物 群 の 合 成 と 化 学 反 応 性 研 究
論 文 審 査 委 員 (主 査)	染 井 正 徳 (薬 学 部 ・ 教 授)
論 文 審 査 委 員 (副 査)	石 橋 弘 行 (薬 学 部 ・ 教 授) 向 智 里 (薬 学 部 ・ 教 授) 山 田 文 夫 (薬 学 部 ・ 助 教 授) 田 村 修 (薬 学 部 ・ 助 教 授)

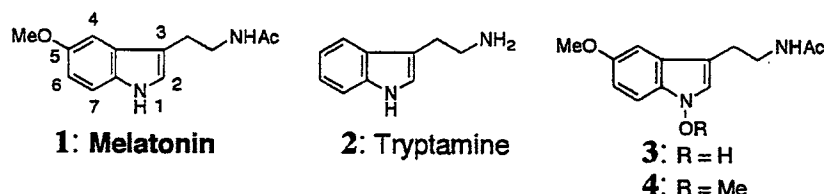
## 学 位 論 文 要 旨

The author improved the Somei's synthetic method for melatonin (**1**), 1-hydroxy- (**2**), and 1-methoxymelatonin (**3**) in terms of yield and reproducibility. With **1**, **2**, and **3** in hand, the following new findings, various new compounds, and novel reaction were disclosed.

- 1) Using **1**, **2**, and **3**, their brominations were studied as a representative of an electrophilic substitution reaction. Products analyses disclosed an interesting fact that **1** did not produce any 7-brominated compounds while **2** and **3** afforded majorly 7-brominated compounds.
- 2) Novel nucleophilic substitution reactions were discovered when 6-amino-1-methoxytryptamines (**15** and **16**) were treated with 85% HCO<sub>2</sub>H, resulting in the formation of new synthetic routes either to novel 5*H*-pyrrolo[2,3-*f*]benzoxazoles (**17**), 5*H*-pyrrolo[2,3-*f*]benzothiazoles (**21**), or 8*H*-pyrrolo[3,2-*g*]benzothiazole (**22**).
- 3) Preparations of novel Michael addition compounds (**23**, **24**) and oxazine derivative (**25**) were realized. A new reaction for the synthesis of 3-hydroxy-3*H*-indole-2-morpholine (**26**) was discovered upon the reaction of **2** with 1-morpholino-1-cyclohexene.
- 4) A novel and simple dimerization of **2** was discovered upon reaction with acids such as HCO<sub>2</sub>H and H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> to give **28** and **29**, core structures of folicanthine (**30**) and chimonanthine (**31**). Utilizing **28** and **29**, various new derivatives of **30** and **31**, such as **32**, **33**, **34**, and **35**, were produced.

Figure 1 に示す melatonin (**1**)は、朝になると起き、夜になると眠るという、生物リズムを調節する体内時計としての働きを担い、我々の生命活動に密接にかかわっているホルモンである。1991 年以降、この **1** が、体内時計として以外に、様々な薬理作用を有することが明らかにされつつある。この理由により、現在では世界各国において、**1** に関する合成化学的および薬理学的研究が活発に行われている。当研究室においても、工業的規模で生産されている tryptamine (**2**)を原料とした、独自の短工程合成法が開発された。<sup>1)</sup>

Figure 1



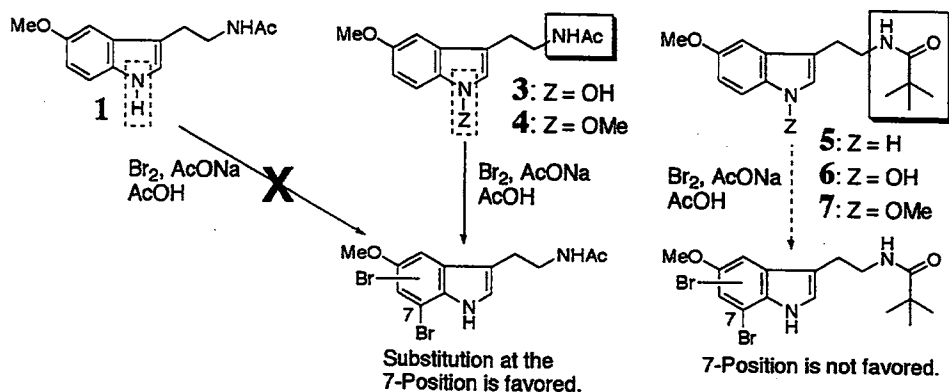
一方、染井は「1-Hydroxyindole 仮説」<sup>2)</sup>を提唱し、その中の一つとして、1-hydroxymelatonin (3)が melatonin 代謝物として存在し、体内で活性本体として、あるいは様々なアルカロイド生合成中間体として重要な役割を担っていると予想している。筆者は、本仮説の検証研究の一助を担うため、melatonin 関連化合物群の化学反応性を検討し、新規反応を見出し、また、独自の薬理活性リード化合物を得ることを目的に、創薬を念頭においた研究を行った。その結果、以下に示すように、広義の melatonin 誘導体として、筆者独自の新規な各種複素環化合物を合成することができ、また melatonin 化合物群に特徴的な 2,3 の新反応を開拓し、さらに興味ある新知見を得ることにも成功した。

### 1. Melatonin 化合物群の親電子置換反応：臭素化について

筆者は、1-hydroxymelatonin (3)および、その誘導体である 1-methoxymelatonin (4)を、g scale で収率良く合成する反応条件を確立した。さらに、melatonin 誘導体の効率良い合成法の開拓と、脂溶性向上による独自の薬理活性リード化合物を得ることを目的として、melatonin 化合物群 (1, 3, 4)の臭素化について検討を行い、得られた全生成物の構造決定を試みた。その結果、Scheme 1 に示すように、1 の臭素化では、indole 環上様々な位置が臭素化された生成物が得られるにもかかわらず、7 位置換体は全く生成しないという事実に対し、3 および 4 の臭素化では、7 位が臭素化された化合物の総収率が高いこと、即ち、親電子試薬に対して、3 および 4 の 7 位での反応性が高まっていることを明らかにできた。

また、立体的影響により臭素化の位置に選択性が生じるものと期待し、1 の Nb 側鎖を acetyl 基から立体的に嵩高い pivaloyl 基へと変えた pivaloylmelatonin (5)、1-hydroxy- (6)および 1-methoxypivaloylmelatonin (7)を合成し、臭素化を検討した。その結果、多数の臭素化生成物が得られたが、予想に反し、7 位臭素化体はほとんど生成しないという興味ある事実を見出すことができた。

Scheme 1



さらに、1-hydroxytryptamine 化合物群は Nb 側鎖の構造変化により、1 位水酸基の酸素

原子の indole 平面に対する傾きが変化するという事実を見出すことができた。この傾きが、1-hydroxyindole 化合物の反応性に関与している可能性を示唆する知見を得た。

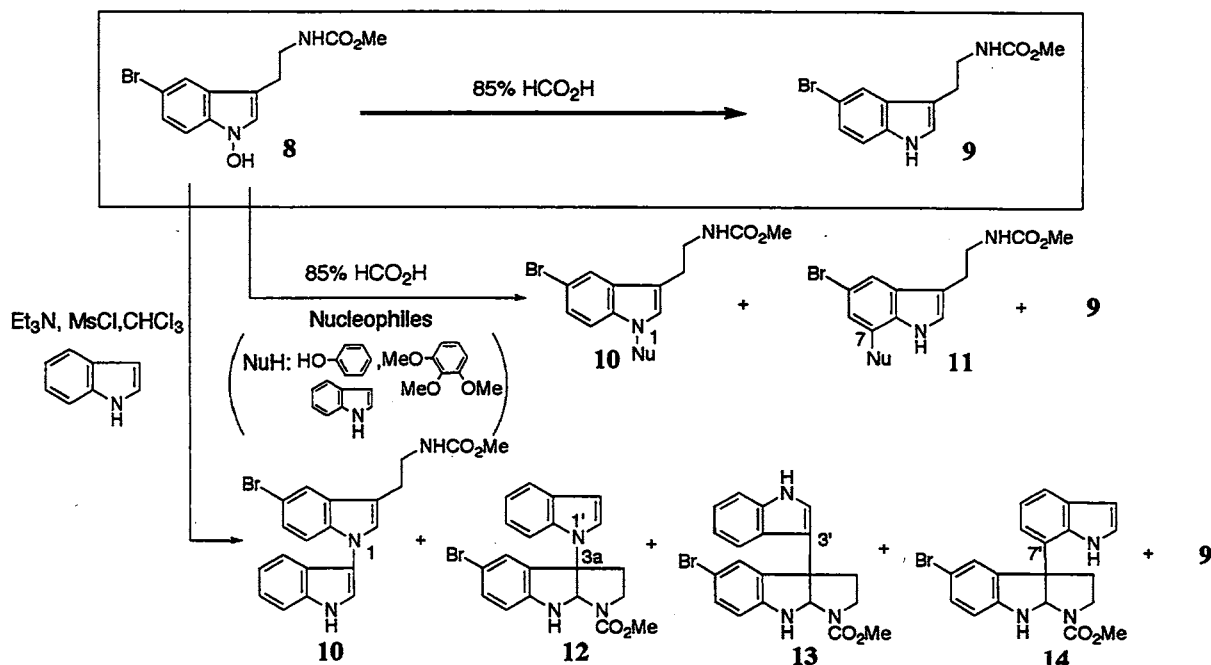
## 2. 1-Hydroxytryptamine 化合物の新規求核置換反応

Indole 骨格 benzene 環上の置換基が、1-hydroxyindole 化合物群の反応性を支配する一つの因子であることを証明するため、indole 骨格 benzene 環上の置換基の種類、置換位置を変えた、melatonin 類縁体化合物である 5-bromo 体 (8) および 6-amino 体 (15, 16) を合成して、85% HCO<sub>2</sub>H との反応性を検討した。

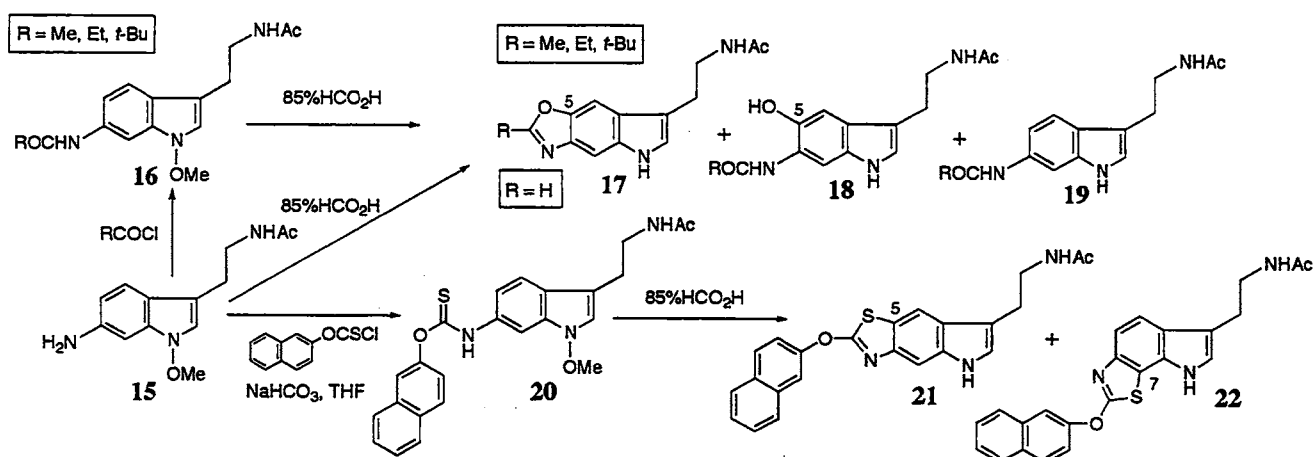
その結果、5-bromo 体 (8) では、Scheme 2 に示したように脱ヒドロキシ化が進行して 9 を生成するだけであった。一方、反応系内に求核剤 (phenol, 1,2,3-trimethoxybenzene, indole) を共存させた場合には、indole 骨格の 1 位、3 位および 7 位等に求核剤が導入された生成物 (10, 11, 12, 13, 14) を与えることがわかった。

6 位に acylamino 基を持つ 16 を基質とした場合には、Scheme 3 に示すように、分子内閉環を起こして、5*H*-pyrrolo[2,3-*f*]benzoxazole 化合物 (17) を主として生成し、5-hydroxy 体 (18) も生成することがわかった。さらに、6 位 acylamino 基の酸素原子を硫黄原子にかえた thiocarbamate 体 (20) を基質に用いれば、5 位への閉環体である 5*H*-pyrrolo[2,3-*f*]benzothiazole 体 (21) の生成とともに、7 位へ閉環した 8*H*-pyrrolo[3,2-*g*]benzothiazole 体 (22) も生成することがわかった。こうして、薬理作用の期待できる、独自の新規複素環化合物群を合成するための基盤ルートの開拓に成功した。

Scheme 2



Scheme 3

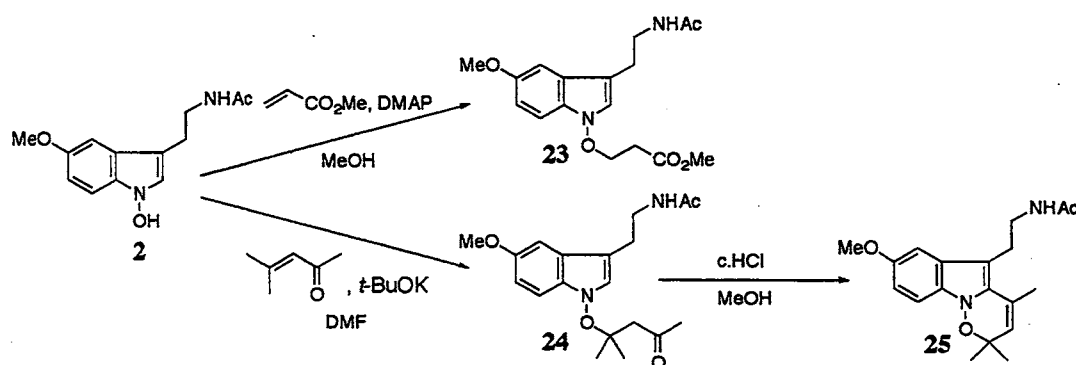


### 3. 1-Hydroxymelatonin 誘導体群の合成と新規反応の開拓

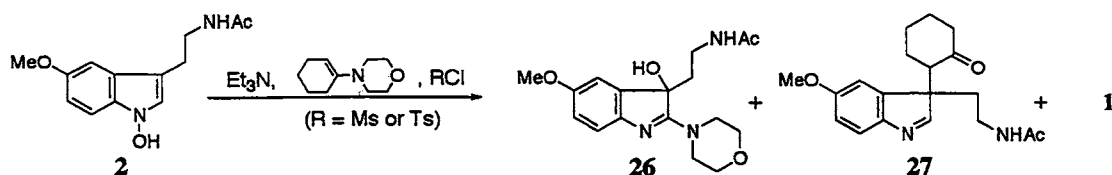
1-Hydroxymelatonin 誘導体を合成することを目的に, methyl acrylate および mesityl oxide との付加反応を検討したところ, Scheme 4 に示した目的化合物 (**23**, **24**)を低収率ながら得ることができた. さらに **24** からは, 新規な oxazine 誘導体 (**25**)への誘導にも成功し, このタイプの化合物群合成のための基本ルートの開拓に成功した.

また, **2** の反応性を検討するため,  $\text{Et}_3\text{N}$  を塩基として enamine 共存下,  $\text{TsCl}$  および  $\text{MsCl}$  との反応を行った. Enamine として 1-morpholino-1-cyclohexene を選択したところ, Scheme 5 に示したように, 新反応による期待した 3-cyclohexanone-3H-indole 体 (**27**)を得ることはできたが, その収率は低かった. 本反応における主生成体は, 予想外の新規な 3-hydroxy-3H-indole-2-morpholine 体 (**26**)で, このタイプの化合物群合成のための新規反応を見出すことに成功した. 尚, **26** の生成機構に関しても, 詳細な考察を行った.

Scheme 4



Scheme 5

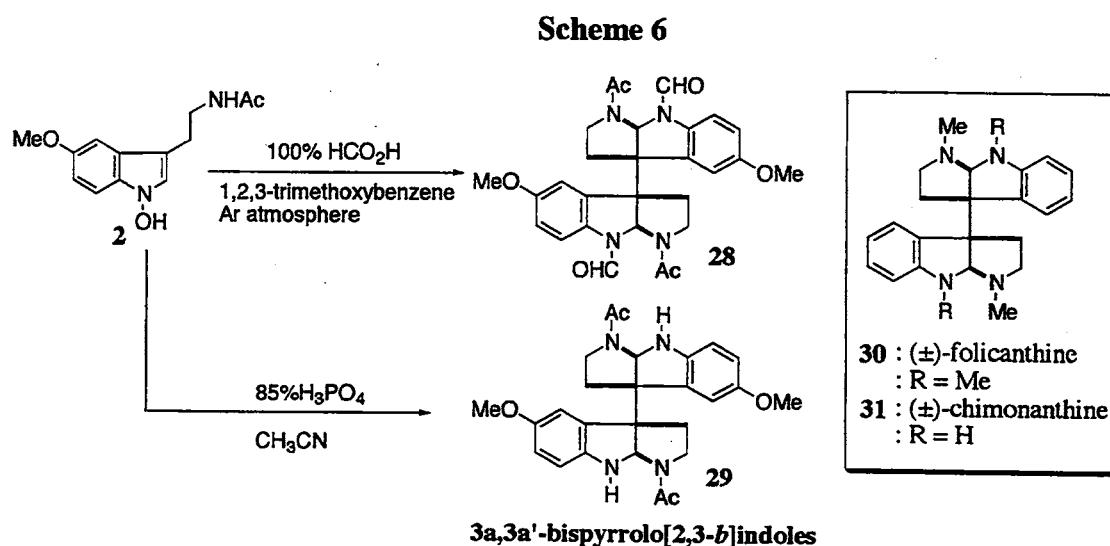


この **2** と enamine との反応結果は, 筆者が修士論文で報告した indole を求核剤とする **2** との反応結果<sup>3)</sup>とは全く異なることから, **2** は共存する求核剤の種類によって, 異なるタ

イブの反応を起こす可能性のある興味ある化合物であることが明らかになった。

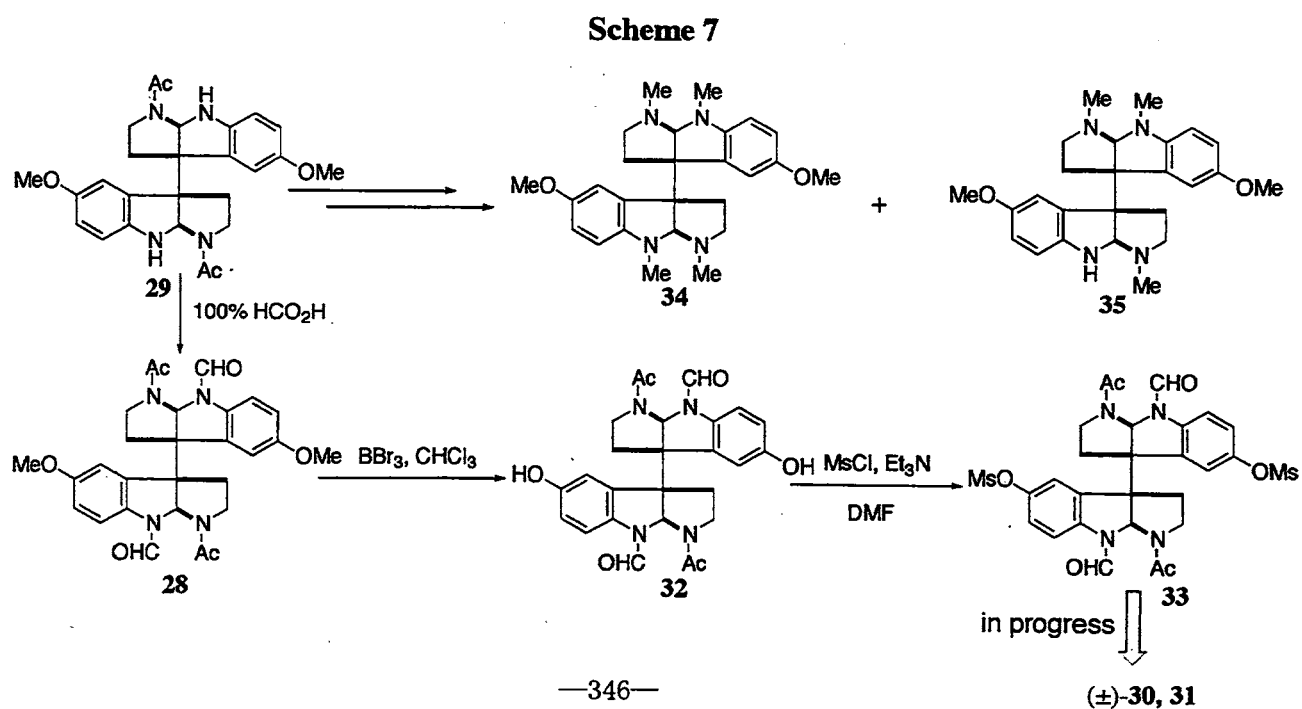
#### 4. 1-Hydroxymelatonin の酸による二量化反応と Folicanthine および Chimonanthine の合成研究

2 を 85%  $\text{HCO}_2\text{H}$  と反応させると, Scheme 6 に示すような folicanthine 骨格を持った 3a,3a'-bispyrrolo[2,3-b]indole 化合物 (28) をわずか 1 工程で生成するという, 当研究室の基礎知見に基き, <sup>1)</sup>その収率改善と, 薬理作用が未だ明らかにされていない folicanthine (30), chimonanthine (31) およびそれらの誘導体の合成を試みた。



$\text{HCO}_2\text{H}$  を用いた二量化反応では, 100%  $\text{HCO}_2\text{H}$  を用いて反応系内に 1,2,3-trimethoxybenzene を添加することにより, 二量体 (28) の収率を 48% へと改善できた。また, 生体内に存在する酸を意識して, 用いる酸を 85%  $\text{H}_3\text{PO}_4$  に変えて  $\text{CH}_3\text{CN}$  を溶媒とした場合には, 対応する二量体 (29) の収率を最高 54% にまで改善できることがわかった。

Folicanthine 骨格を構築するための好適条件を確立できたので, 2,3 の誘導体合成を試み, 28 からは, 32 を経由して 33 を得ることに成功した。また 29 からはテトラメチル体 (34) およびトリメチル体 (35) を得ることができた。



天然物の **30**, **31** の全合成は, **33** を原料として検討中である。こうして, 薬理的に未だ解明されていない folicanthine 化合物群の構造活性相関研究を行うために必要となる様々な誘導体合成のための原料となる **28**, **29**, **34**, **35** 等を手中にできた。

独自の薬理活性物質の創造を志向して本研究で得られた melatonin 誘導体の薬理試験は, 現在依頼中である。

#### 【文献】

- 1) M. Somei, N. Oshikiri, M. Hasegawa, and F. Yamada, *Heterocycles*, **51**, 1237 (1999).
- 2) Review: M. Somei, *Yuki Gosei Kagaku Kyoukai Shi*, **49**, 205 (1991); M. Somei, *Heterocycles*, **50**, 1157 (1999); M. Somei, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 82, ed. by A. R. Katritzky, Elsevier Science (USA), 2002, p p. 101—155.
- 3) T. Hayashi, W. Peng, Y. Nakai, K. Yamada and M. Somei, *Heterocycles*, **56**, 421 (2002).

### 学位論文審査結果の要旨

本論文は、メラトニン、1-ヒドロキシメラトニンおよび関連化合物群の合成と化学反応性について論じており、下記に示す成果を得ている。

1. 1-Hydroxymelatonin 化合物群の最初の合成とその臭素化に於ける新知見 - 1-Hydroxy- (1)、1-methoxymelatonin (2)、1 および 2 の Nb-pivaloyl 誘導体 (3、4) の効率良い合成法の開拓に成功した。さらにこれら化合物の臭素化を検討し、1、2 の 7 位の反応性が高まっている事実を見出した。一方、3 および 4 の臭素化では、7 位選択性が消失することも見出し、Nb-置換基が反応点を支配する一要因であることを発見した。
2. 1-Hydroxytryptamine 化合物群の新規求核置換反応の発見 - 5-Bromo- および 6-amino-1-hydroxytryptamine 誘導体を用いる求核置換反応を検討し、新規な 5H-pyrrolo [2,3-f] benzoxazole、5H-pyrrolo [2,3-f] benzothiazole および 8H-pyrrolo [3,2-g] benzothiazole 誘導体の合成法を開拓した。
3. 1-Hydroxymelatonin 誘導体の合成と新規反応の開拓 - 1-Hydroxymelatonin から、oxazine 誘導体合成法を開拓した。また、1-morpholino-1-cyclohexene との反応により、3-hydroxy-3H-indole-2-morpholine 誘導体を生成する新規反応を見出すことに成功した。
4. 1-Hydroxymelatonin の酸による二量化反応と各種 Folicanthine および Chimonanthine 類縁体の合成法の開拓 - 1-Hydroxymelatonin の酸による二量化反応を検討し、folicanthine および chimonanthine 骨格を持った 3a,3a' -bispyrrolo [2,3-b] indole 誘導体群の合成法を確立した。本法を利用し、薬理的に未だ解明されていない folicanthine および chimonanthine アルカロイドの構造活性相関研究に必要な、様々な類縁体合成法の開拓に成功している。

以上のように、本論文は、インドールの化学領域における多くの新しい事実の発見、また新規反応の開拓について論じており、インドールの化学の進展に寄与している。口頭発表の結果をも踏まえて、論文審査委員会は、本論文が博士（薬学）論文に値すると判定した。