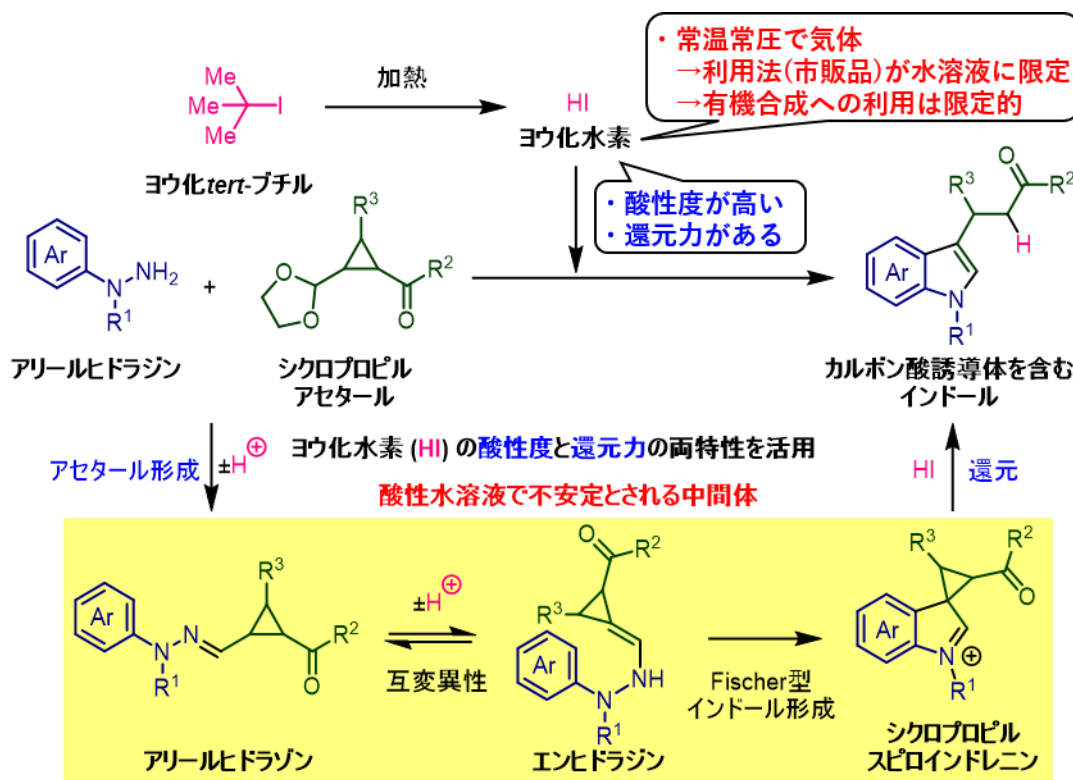


各報道機関 御中

無水ヨウ化水素の特性を活かした新規インドール合成法の開発

～不安定な反応中間体の同定とその反応制御に成功～

神戸薬科大学 薬品化学研究室の上田昌史教授、武田紀彦講師、安井基博助教は、無水ヨウ化水素の特性を活かした新規インドール合成法の開発に成功しました。ヨウ化水素は酸性度の高い還元力をもつ気体分子である一方、その取り扱いにくさから有機合成への利用は限定的でした(下図)。今回、反応系中で無水ヨウ化水素を発生させる方法として、ヨウ化 *tert*-ブチルを加熱分解する手法を利用することで、アリアルヒドラジンとシクロプロピルアセタールからカルボン酸誘導体*1を含むインドールの合成に成功しました。本手法は無水条件を活かすことで、酸性水溶液中では不安定とされる反応中間体をうまく利用することに成功しました。それに加え、ヨウ化水素の還元力を活かした中間体の位置選択的*2な還元によるインドール骨格構築を実現し、従来では有効に活用されてこなかった無水ヨウ化水素の特性を最大限生かした合成法を確立しました。本成果は医薬品等の合成中間体として利用されるカルボン酸誘導体を含むインドールの新たな合成法として実用できるだけでなく、無水ヨウ化水素の特性を活かした手法の更なる発展が期待されます。本研究成果は、2021年12月9日に、アメリカ化学会の有機化学専門誌 *Organic Letters* 誌への掲載に先立ち Web 上で掲載されました。



【研究の背景】

ヨウ化水素は強酸性で、還元力を有しているため、以前から有機合成に利用できると期待されています。しかし、私たちの生活環境ではヨウ化水素は気体として存在するため、ほとんどの場合で水溶液 (ヨウ化水素酸) として利用されてきました。有機合成において、水は悪影響を及ぼすことがほとんどです。そこで、酸性水溶液では不安定な反応中間体を經由する反応に対して、無水ヨウ化水素を用いれば従来では実現不可能な化学変換が可能になると期待しました。この作業仮説の下、我々は古くから知られる Fischer インドール合成^{*3}に着目しました。アリールヒドラジン存在下、シクロプロピルアセタールを無水ヨウ化水素と反応させることで、不安定なシクロプロピルスピロインドレニン中間体が生成した後、ヨウ化水素によって速やかに還元され、カルボン酸誘導体を含むインドールが得られると考えました。

【研究成果の概要】

様々な無水ヨウ化水素発生法を検討した結果、ヨウ化 *tert*-ブチルを加熱分解する手法を利用することで、最も良い収率でインドールが得られました。本反応は様々なアリールヒドラジンおよびシクロプロピルアセタールに対して適用可能でした。本手法の生成物は変換容易なカルボン酸誘導体を有していることが利点であり、その後の化学変換によってより複雑なヘテロ環へと誘導可能であることを実証しました。また、反応中間体を同定することで、想定反応機構の妥当性を評価しました。本成果は医薬品等の合成中間体として利用されるカルボン酸誘導体を含むインドールの新たな合成法として実用できるだけでなく、無水ヨウ化水素の特性を活かした手法の更なる発展が期待できます。

なお、本研究の一部は JSPS 科研費 (JP21K06465, JP19K05467, JP19K23815) の助成により行われました。

【用語説明】

^{*1} **カルボン酸誘導体** : 一般式 RCOOH で表されるカルボン酸に対し、カルボキシ基の水酸基 (OH) が他のヘテロ原子 (炭素、水素、金属以外の原子) に置換した化合物。これらは様々な反応で変換が容易であるため、合成中間体として利用される。

^{*2} **位置選択的** : ある反応について、起こる位置にいくつかの異なる可能性があるときに、実際の反応が何らかの要因により特定の位置で起こるさま。本反応では他の位置で還元される可能性があった。

^{*3} **Fischer インドール合成** : アリールヒドラゾンを酸触媒の存在下で加熱することにより、インドールが生成する反応。窒素原子を含む天然物や医薬品の合成に欠かせない汎用性の高い手法の一つである。

【掲載論文】

雑誌名: *Organic Letters*

論文名: Anhydrous Hydrogen Iodide-Mediated Reductive Indolization of In Situ-Generated Cyclopropyl Hydrazone

<p><研究に関する問い合わせ> 神戸薬科大学薬品化学研究室 教授 上田昌史、講師 武田紀彦、助教 安井基博 〒658-8558 神戸市東灘区本山北町4丁目19-1 TEL: 078-441-7554 FAX: 078-441-7556 E-mail: masa-u@kobepharma-u.ac.jp URL: https://www.kobepharma-u.ac.jp/medchem/</p>	<p><報道に関する問い合わせ> 神戸薬科大学企画・広報課 〒658-8558 神戸市東灘区本山北町4丁目19-1 TEL: 078-441-7505 FAX: 078-414-8081 E-mail: kikaku@kobepharma-u.ac.jp URL: https://www.kobepharma-u.ac.jp</p>
---	--