

抗腫瘍活性を指向したベンズインドール誘導体の合成
～新たな複素環及びハロゲンの導入による
構造活性相関の検討～

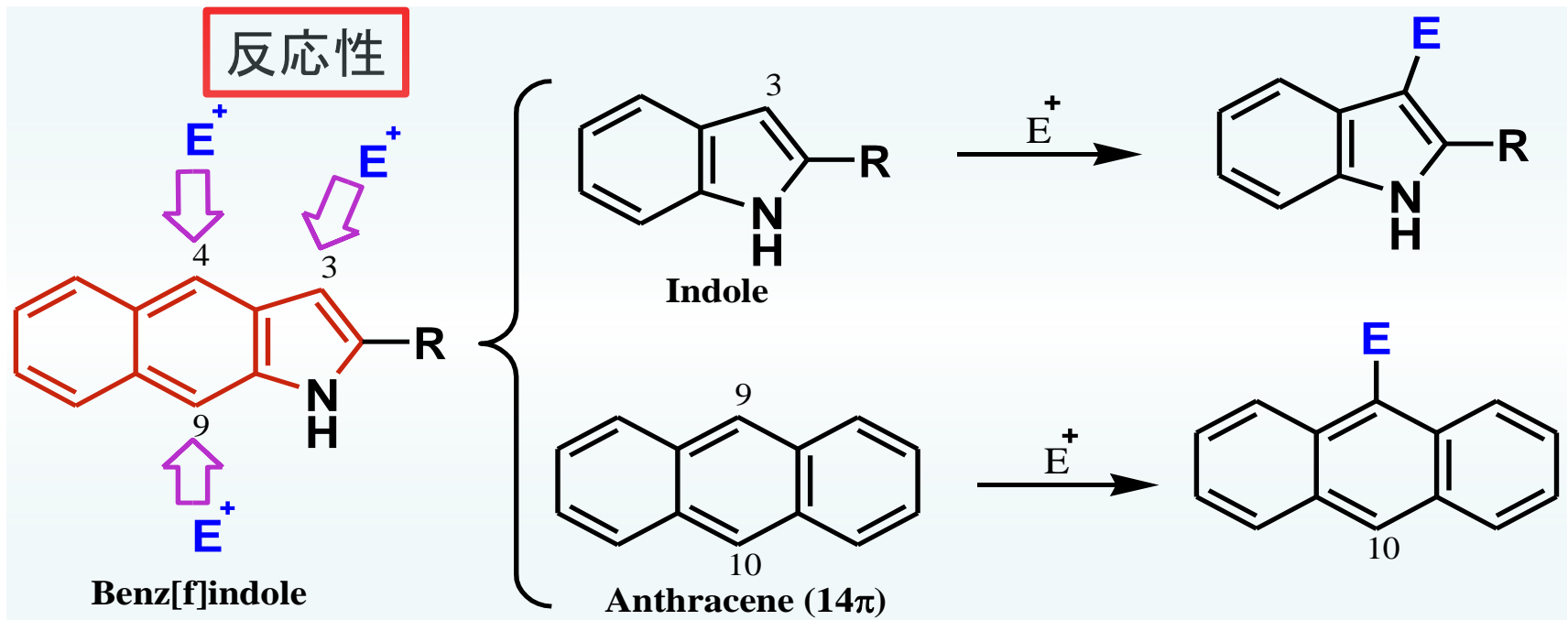
国際医療福祉大学 薬学部

渡邊敏子



【背景と目的】ベンズ[f]インドールの反応性について

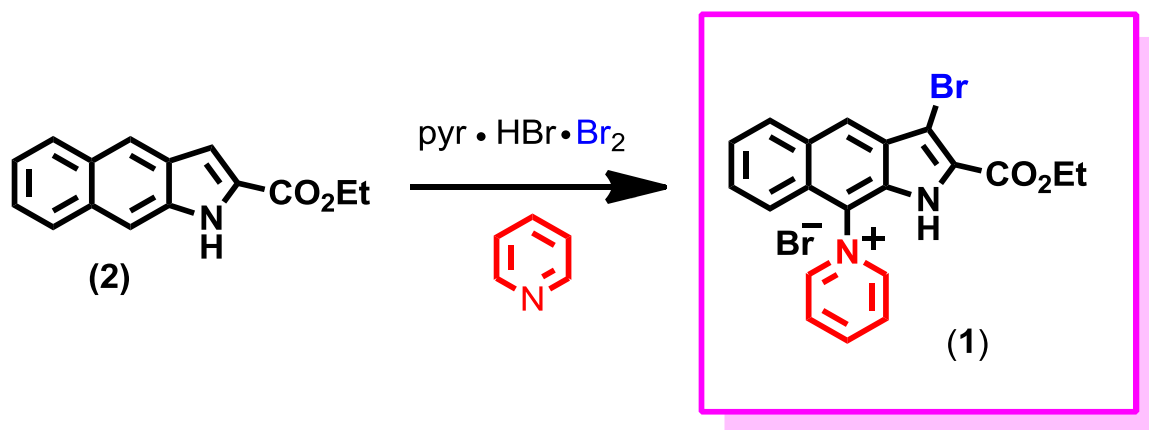
- ベンズ[f]インドール:インドールとアントラセンとのハイブリット
- 求電子置換反応に対する反応性の予測: **3位**、**4位**または**9位**



E^+ : Electrophile such as X, NO_2 etc.

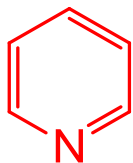
異常生成物(1)について

我々はベンズ[f]インドール(2)に対してピリジン中でブ
ロモ化すると、異常反応が進行し**ピリジニウム環**が導入
された新規化合物(1)が生成することを報告した。

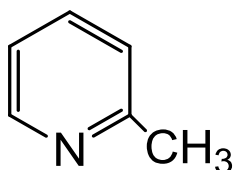


この化合物には抗腫瘍活性が見られたので、その発展と
して今年度は**他の複素環**の導入及び**他のハロゲン**の導入も
試み、その**構造活性相関**も検討する。

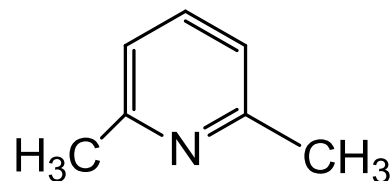
1) ピリジン環以外の複素環の導入の検討



ピリジン

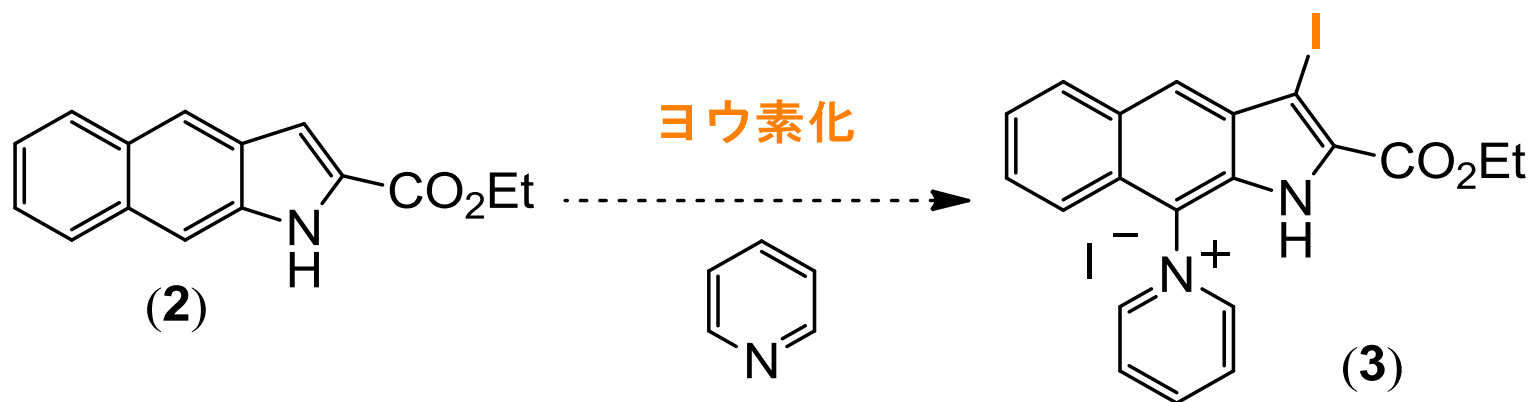


ピコリン



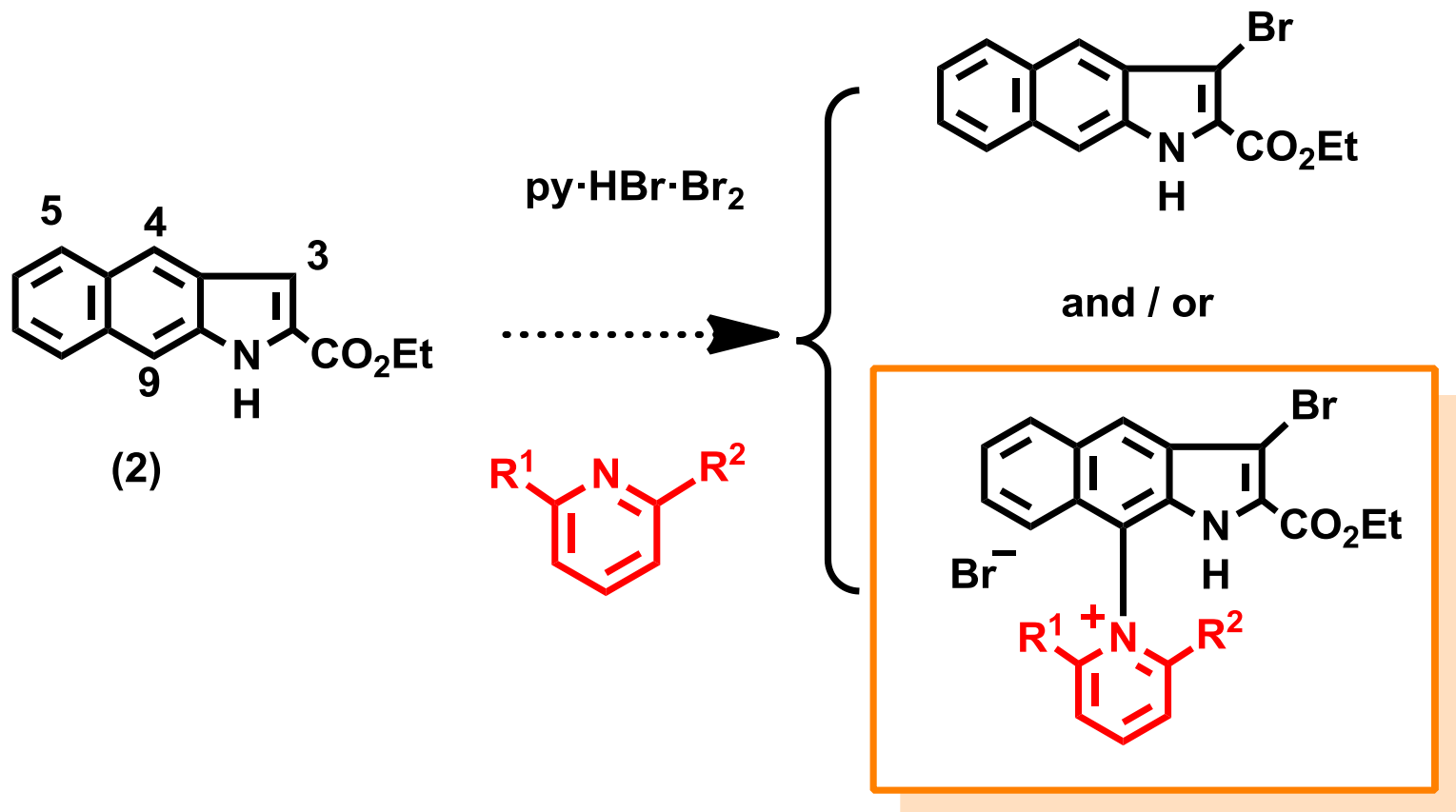
ルチジン

2) ヨウ素化の検討



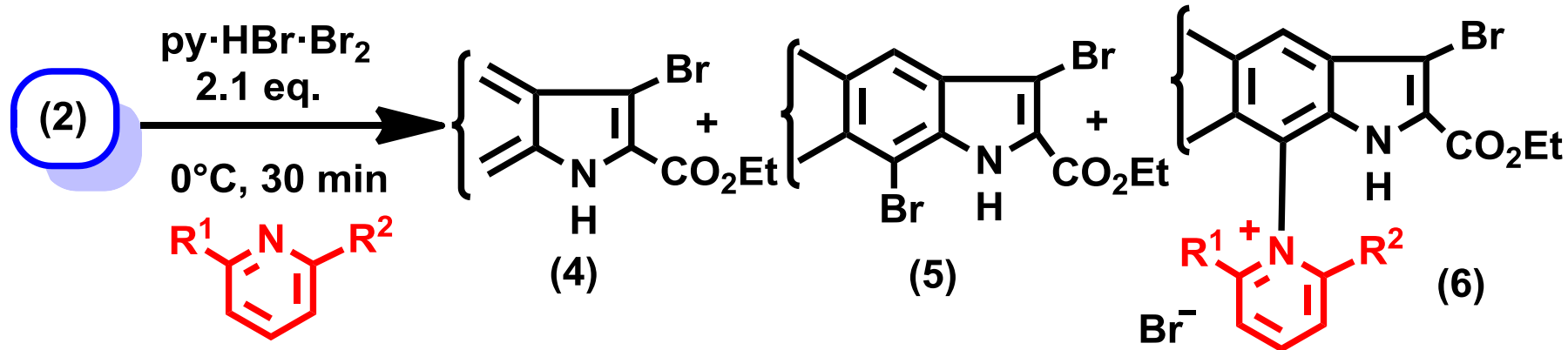
1) ベンズ[f]インドール(2) への複素環の導入の試み

ピリジン以外の複素環の試みを行い、新しいタイプの複素環合成を検討する。



New Type of Hetero-Aromatics !

① ピコリンとルチジンをを用いた反応

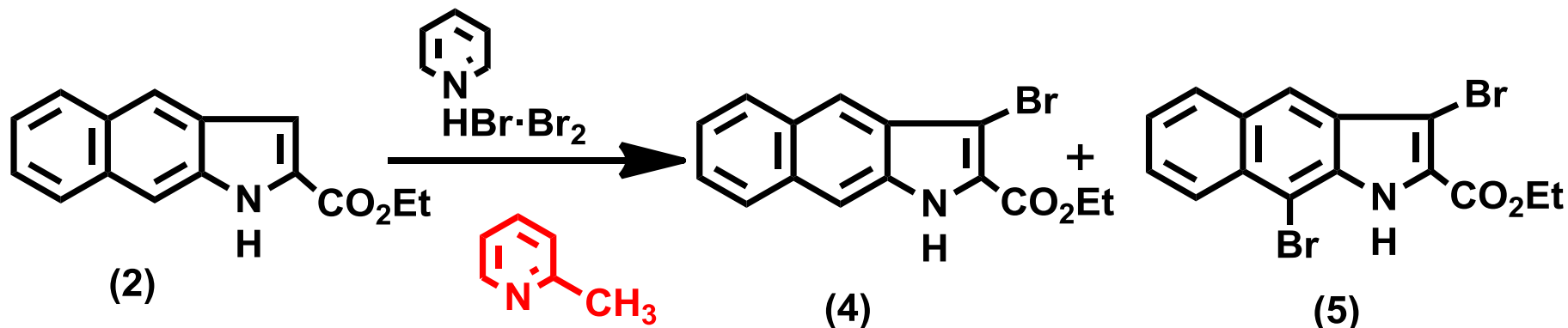


result

run	solvent	(4)	(5)	(6)
1		—	—	60% (R ¹ =R ² =H)
2	 α-ピコリン	47%	37%	—
3	 2,6-ルチジン	98%	—	—

ブロム化だけ
進行した！

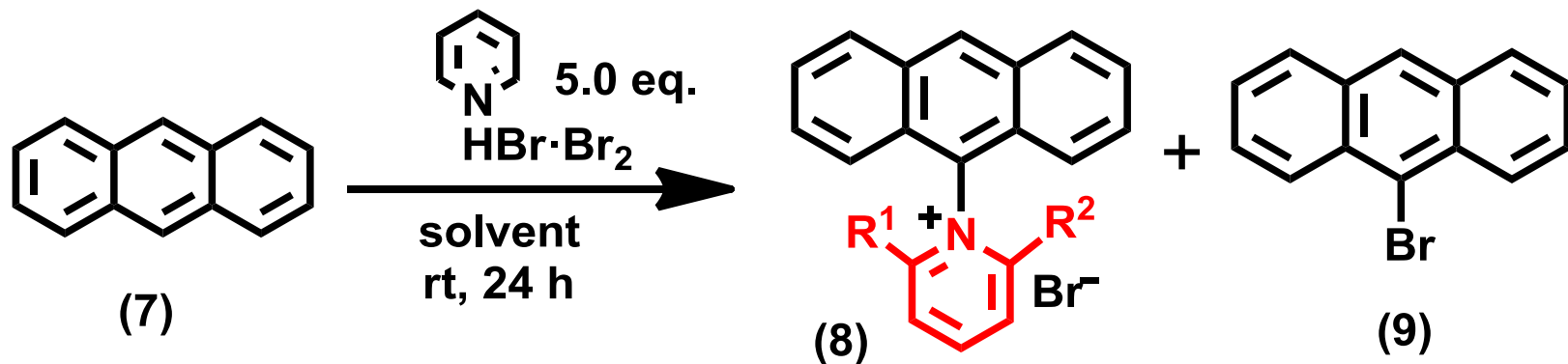
② ピコリンを用いた反応（試薬のモル比）



run	py·HBr·Br ₂	condition	result	
			(4)	(5)
1	2.1 eq.	0°C, 0.5 h	47%	37%
2	2.1 eq.	0°C, 1 h --> rt, 17 h	38%	35%
3	3.1 eq.	0°C, 1 h	trace	59%

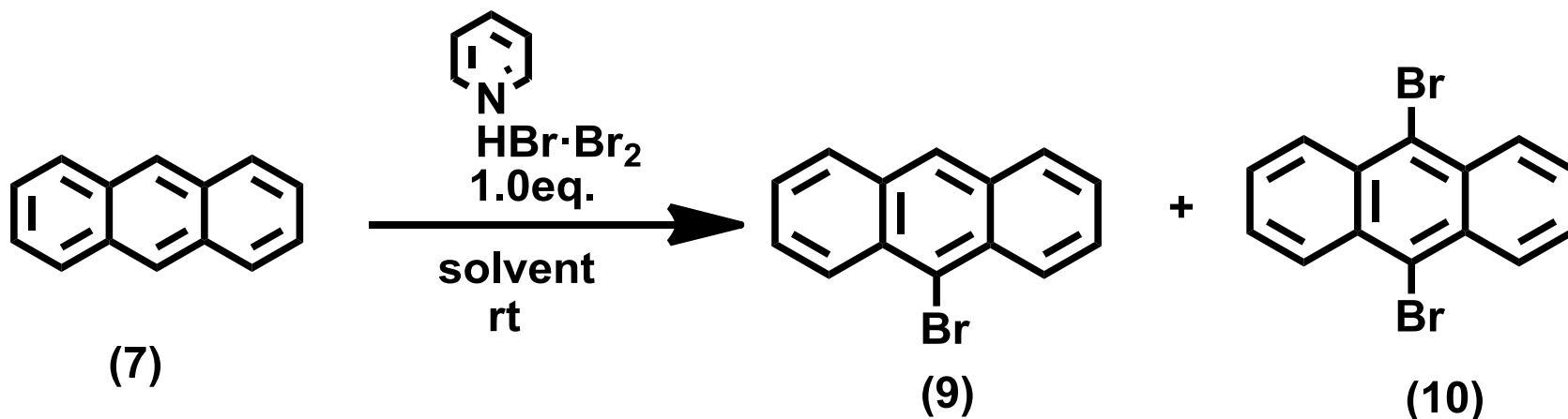
ピコリンを用いた反応において、選択的なジブロム化ができることがわかった (run 3)

③ アントラセンのブロム化 (溶媒効果-1)



run	solvent	result
1		(8): 57% (R ¹ =R ² =H)
2		Recovery of (7)
3		Recovery of (7)

④ アントラセンのブロム化 (溶媒効果-2)



run	solvent	time (h)	result *	
			(9)	(10)
1	CHCl ₃	2	91%	8%
2	AcOH	7	71%	24%
3	MeCN:CH ₂ Cl ₂ = 2 : 3	4	86%	14%

* calculated by ¹H-NMR

結論と考察- I

1. 溶媒の立体効果

ベンズ[*a*]インドール(2)のブロモ化において、**ピリジン**と類似のピコリンやルチジン中では異常反応が起こらなかったことより、溶媒の立体効果が示唆された。

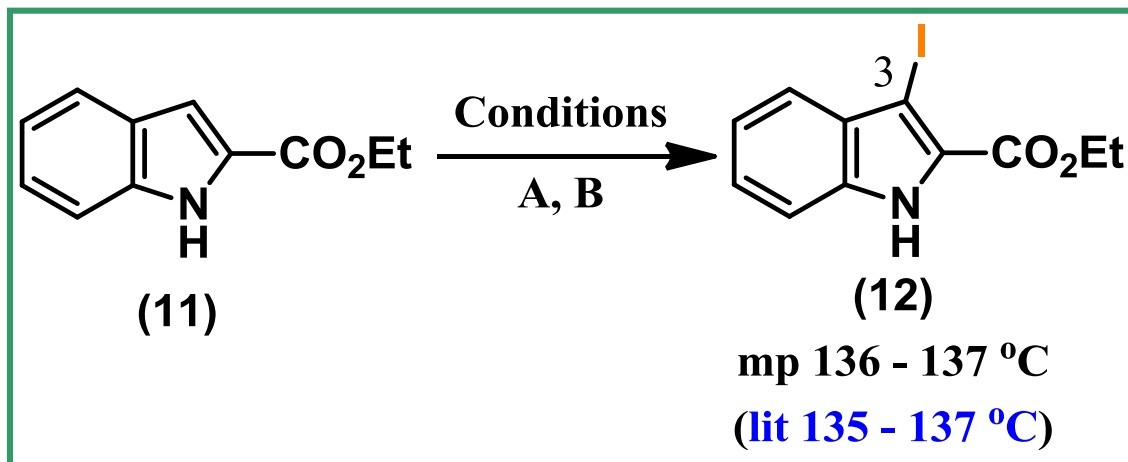
2. ピコリン中のブロム化

ピリジン溶媒中のブロモ化では得られなかったジブロム体(5)を得ることができた。

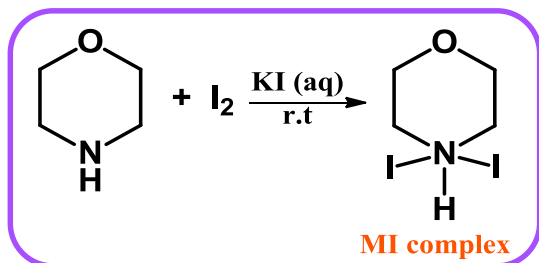
3. モデル化合物であるアントラセンのブロム化

アントラセンでもピリジン中で異常反応が進行したことより、ベンズ[*f*]インドール(2)との化学的類似性が示された。

2) -① モデル化合物(11)のヨウ素化



	Reaction condition	Time (h)	Temp.	12 (%) (3-I)
A	MI complex (1.2 eqv.) / CH ₂ Cl ₂	7	rt	94
B	NCS, NaI (1.2 eqv.) / DMF	2	rt	93

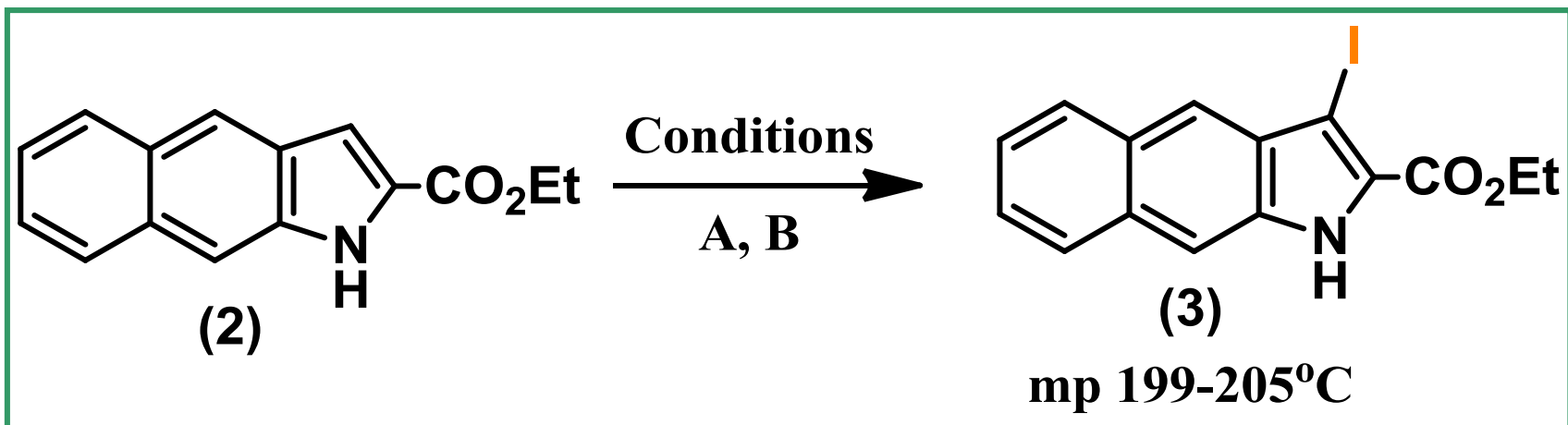


(MI-complex)とは

(NCS) N-chlorosuccinimide

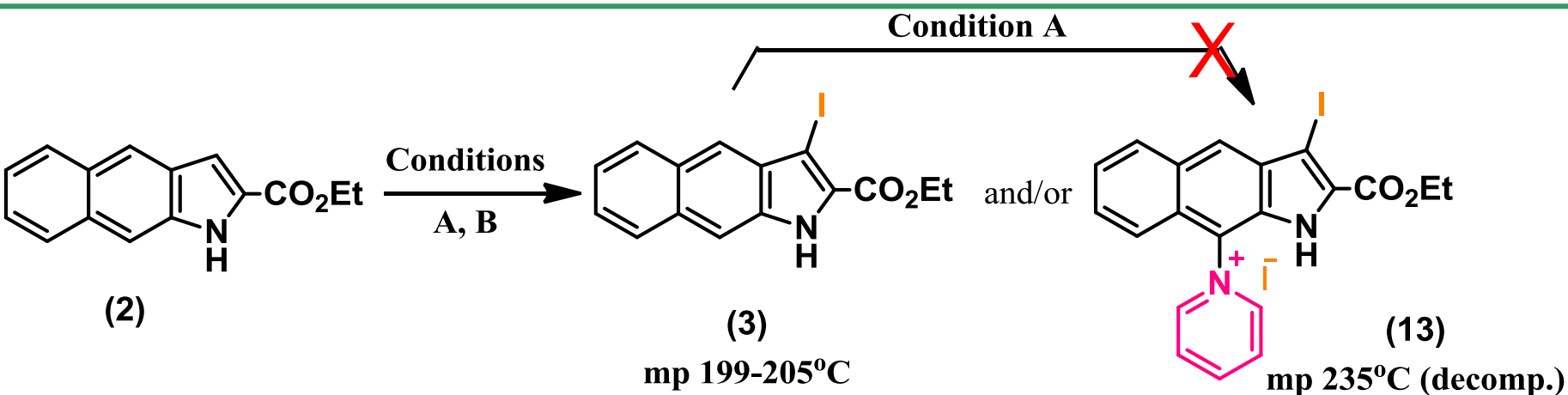
- 安定な錯体で取扱いが容易
- モルホリンの窒素にヨウ素が直接付加したため、結合したヨウ素が徐々に遊離される。

2) -② ベンズ[f]インドール(2) のヨウ素化



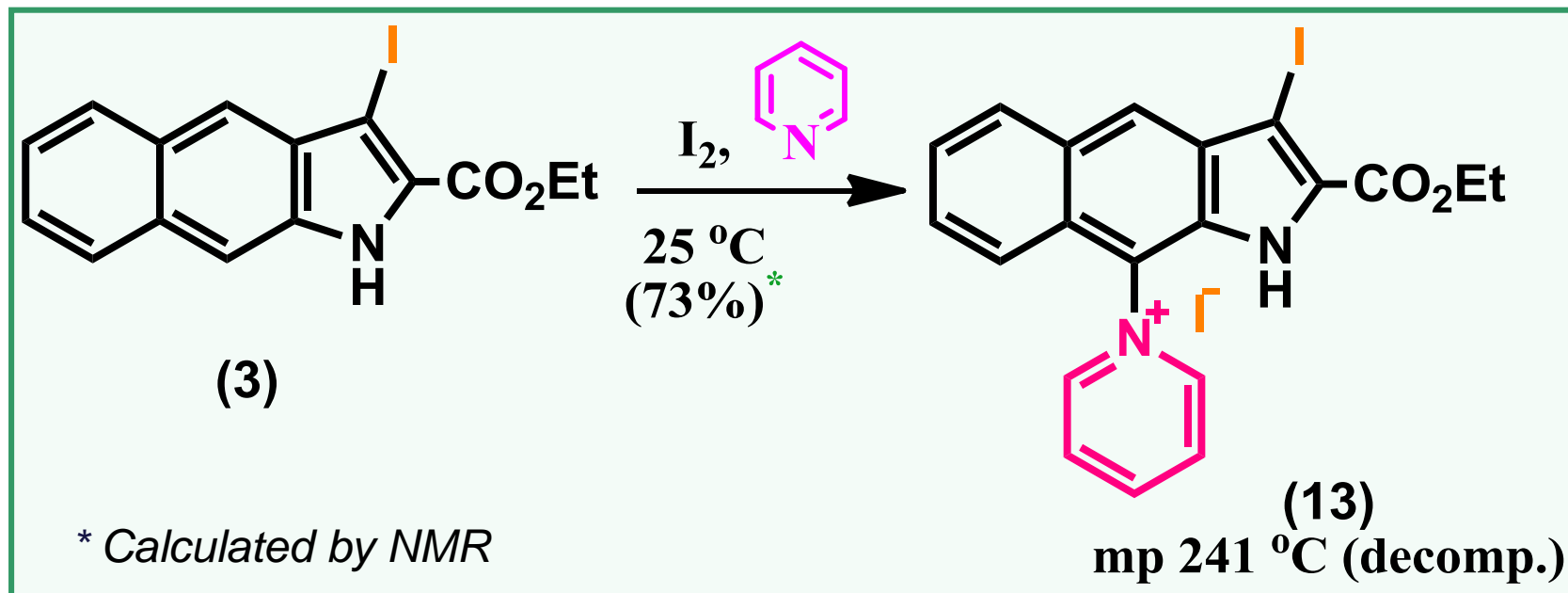
	Reaction condition	Time (h)	Temp.	3 (%) (3-I)
A	MI complex (1.2 eqv.) / CH ₂ Cl ₂	1.2	rt	92
B	NCS, NaI (1.2 eqv.) / DMF	4.0	rt	96

2) -③ベンズ[f]インドール(2) のヨウ素化 とピリジン環の導入の試み



	Reaction condition	Time (h)	Temp.	3 (%) (3-I)	13 (%) (3-I-9-Pyr)
A	MI complex (1.2 eqv.) / Pyridine	40 min	0 ° C	93	-
B	NCS, NaI (3.5 eqv.) / Pyridine	4.0	rt	trace	16

2) -③ 3-ヨード体 (3)へのピリジン環の導入



Purification methods

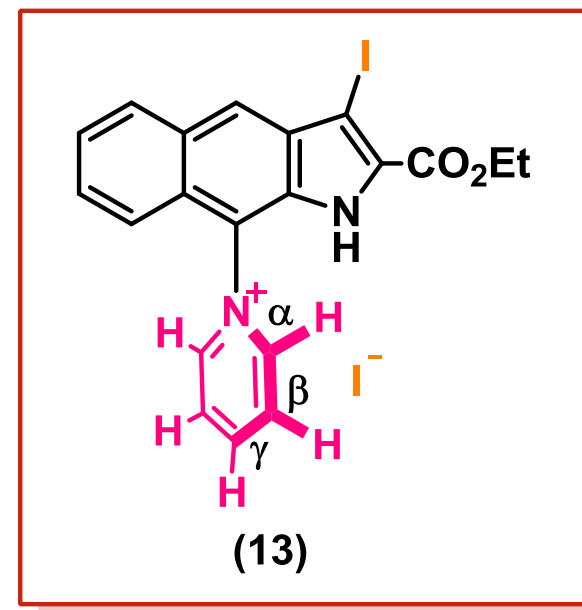
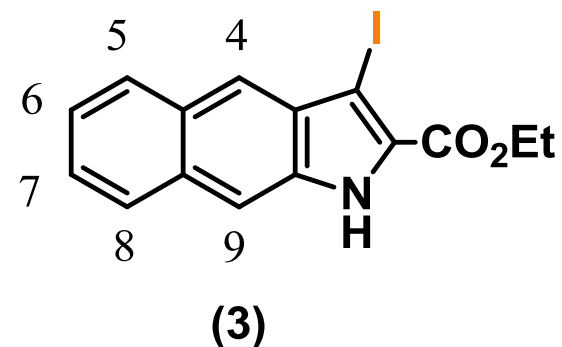
- 1) Recrystallization from MeOH or EtOH
- 2) Washing by organic solvents - CH₃CN : Et₂O
best method \Rightarrow MeOH: CH₃CN: Et₂O (2 : 1 : 1) x 5 times

現在ピリジニウム化合物(13)の抗腫瘍活性を検討中である。

¹H-NMR spectral data of (3) and (13)

δ ppm (400 MHz in DMSO-d₆)

	(3)	(13)
C4-H	8.10 (s)	8.55 (s)
C5-H	7.99 (d)	8.37 (d)
C6 & 7-H	7.35-7.44 (m)	7.54 (t)
C8-H	7.89 (d)	7.04 (d)
C9-H	7.81 (s)	-
Pyr-α	-	9.39 (d, 2H)
Pyr-β	-	8.49 (t, 2H)
Pyr-γ	-	8.97 (t, 1H)



結論と考察- II

1. 新しいヨウ素化試薬の利用

モルホリンヨウ素複合体 (MI-complex) は、これまで複素環化合物のヨウ素化の試薬として報告されていなかった。今回この試薬を用いて、ベンズ[f]インドール(2)の3位に選択的に高収率でヨウ素化が進行することを確認できた。

2. ピリジニウム化合物(13)の合成

2段階のヨウ素化によって、ピリジン溶媒中のブロモ化で生じた異常生成物(1)と同じタイプの、ピリジニウム化合物(13)を得ることができた。各種スペクトルによってその構造を確認し、この異常な反応の機構を検討中である。

謝 辞

➤ 化学系分野：

Nyo Mi Swe（平成29年3月薬学研究科博士
課程修了、現マンドレー大学薬学部講師）

金谷貴行 助教、矢作忠弘 助教、
宗像達夫 講師

➤ 細胞毒性：

天野託 教授、中谷善彦 助教