

想像と創造：1-ヒドロキシインドール化学と夢への挑戦

染井正徳

Imagination and Creation: 1-Hydroxyindole Chemistry and the Dream Challenge

Masanori SOMEI

Graduate School of Natural Science and Technology, Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Kanazawa University, Kakuma-machi, Kanazawa City 920-1192, Japan

(Received September 7, 2007)

We have had five dreams to challenge through our life. To meet our end, we needed imaginary compounds, 1-hydroxytryptophans. This review describes how we had conceived the 1-hydroxyindole hypothesis, how we created a general synthetic method for 1-hydroxyindoles after 20 years' research, and how we have developed the chemistry of 1-hydroxytryptophans with full of new findings and discoveries. During the period, we defined "the efficient synthesis" and "the ideal synthesis" consisting of originality rate (OR), intellectual property factor (IPF), and application potential factor (APF). For evaluating the originality and the efficiency of the synthetic research, these indexes are more effective than both citation index and impact factor. Taking advantage of our 1-hydroxyindole chemistry, we have achieved three "ideal syntheses" approximately with high OR, IPF, and APF values. The methods employ only conventional reagents and reaction conditions without using any protecting groups. These methods made possible to produce such intellectual properties as leads for an α_2 -blocker, an inhibitor of platelet aggregation, an anti-osteoporosis agent, and a promising medicine for combating desertification, changing Gobi desert to the tract with full of green plants. These would be suitable for realizing our five dreams. Chemical conversion of enmein to gibberellin A₁₅, four-step total synthesis of optically active ergot alkaloids, and various new reactions for the synthesis of 4-substituted indoles are also involved.

Key words—enmein; evaluation of originality; 4-substituted indole; ergot alkaloid; 1-hydroxytryptophan; making desert full of plants

1. はじめに

編集委員から研究回顧録の執筆を依頼されたが、筆者の研究人生は幼少時代における夢の形成と、下記の人生哲学からなり立っているので、そこから話を起こしたいと思う。

筆者は「人生は5つの節目からなる」という哲学を有している。すなわち、生命を戴き人として創造される。幼少時代は夢を形成し想像するときであり、青壮年時代は夢・想像を実現するために役に立つ知的財産を、可能な限り多く創造するときである。老年時代は知的財産を草創し現世に活かすときであり、やがて葬送のときがきて、来世に生き輪廻

する。

65歳という青壮年時代と別れて老年時代に入る節目に当たって、研究を振り返りつつ、これまでに創造した知的財産を社会へ還元する、社会貢献に挑戦しつつある現状と、さらなる近い将来への夢について述べてみたい。読者のなんらかのご参考になれば、望外の幸せである。

2. 幼少時代と夢の形成

筆者は、1941年12月9日という第二次世界大戦の戦勝祝日という記念すべき日に誕生した。やがて日本は破れ、その結果幼少時代に、「食糧難」を体験した。この貴重な経験と、敬虔な母の「大欲に生きよ」という精神教育、さらに当時刊行されていた少年雑誌中の“21世紀に向けての夢”という記事中の、「砂漠を食糧基地に変えて人類を救う」という夢、野口英世やシュバイツァーの偉人伝から感銘を受けた「疾病克服」を目的とする創薬への夢が、

金沢大学大学院自然科学研究科薬学系 (〒920-1192 金沢市角間町)

現住所：〒920-2101 白山市曾谷町二 40-3

e-mail: syamoji_usa@dion.ne.jp

本総説は、18年退職にあたり在職中の業績を中心に記述されたものである。

空想の大好きな筆者の想像の世界で結合・融合して、中学、高校時代に「自分の人生をかけるべき夢：五大目標」の基礎概念が形成された。大学、大学院時代の学習の深さにつれて、その夢はより具体化した。骨子は変わらない。

すなわち、1) 砂漠の緑地化と食糧増産薬の開発、2) 循環器系疾患治療薬の開発、3) 認知症（老人性痴呆症）治療薬の開発、4) 生活習慣病薬の開発、5) がん、ウイルス薬の開発、という確固とした「将来の夢：五大目標」が形成された。進路については迷うことなく、夢に一步でも近づくように、1961年に東京大学理科Ⅱ類へと進学した。薬を開発できれば、医者となって救える人の数の何百倍、何千倍もの人を救えるという理由から、医学部よりも、薬を創造できる薬学部を最終的に選んだ。もしも砂漠の緑地化薬を作ることができれば、地球をも救うことができ「大欲」を実現できる。

3. エンメインからジベレリン A₁₅ への化学変換達成

1964年、自分の想像する化合物を自由自在に創造する有機合成の技術の修得を目指して、卒業研究生として岡本俊彦教授の薬化学研究室に進み、1970年の博士課程を修了するまでお世話になった。筆者は故夏目充隆先生を筆頭とするエンメイングループに配属された。卒業研究として、「エンメイン(1, Fig. 1)の絶対構造を決定せよ」というテーマを頂き、首藤紘一先輩に直接ご指導を頂くことができた。具体的な戦術としては、1を当時絶対構造が決定されていたジベレリン A₁₅ (2)へと化学変換して目的を達成することにした。

エンメインの入手方法は、何俵もの延命草の茎を手でしごいて葉を落とし、集めた葉をお湯で煮たのち、脱水機で葉と抽出液を分離する。ついで抽出液に活性炭を入れて真っ黒になりながらよくかく拌してエンメインを吸着させる。活性炭をろ取したのち、メタノールで熱浸出し、濃縮して粗結晶として取り出す。こうして得られるエンメインの年間に使用できる量は、予算の関係もあって、通常は約50gであった。研究の進展に伴い、化学変換の工程数が延びていくので、原料が枯渇し補給が途絶えて、延命草からの抽出作業を毎年繰り返して、その年に使用するエンメインを得なければならなかった。

工場を借りて反応釜を操作し、抽出、濃縮等を行

い、メタノール蒸気の残る活性炭で真っ黒になった反応釜の中にパンツ1枚で入って、束子でこすって灘珪瑯の釜内面を洗浄する作業、工場の社員とドラム缶の風呂への入浴等を通して、原料の大切さ、工場生産とそれに適合した合成、特殊な腕前や薬品を必要とする反応は避けるべきであること、効率よい無駄のない合成とは何か？等、大学の講義からは考えも及ばぬ貴重な体験と、様々な疑問を持つきっかけが得られ、哲学的思索にふける絶好の機会となった。

博士課程の初期に、夏目先生は落合英二先生が理事長を務める、財団法人乙卯研究所所長としてご栄転された。また首藤先輩が、米国へポストドクとして出張したため、1人でテーマに挑戦することになった。ちょうど、最難関である不活性メチル基を官能基化する段階で、首藤先輩がBarton反応は無効であること、筆者が3から4への酸アジド法やMorganのアジド法もうまくいかないことを証明しつつある時期であった。

文献既知の反応が役に立たないという深刻な事態ではあるが、自分の考えに従ってなんでも試せる、得意の想像を巡らせる、楽しい日々が続き、筆者はよく知られているニトロン(5)の光照射によるアミド(6)への変換反応に着目した(Fig. 2)。その反応機構は不明で、不安定中間体のオキサジリジン(7)を経由すると考えられていた。筆者は、7→6への空想反応機構を考えた。すなわち、光照射下では7の不安定なN-O結合が開裂して窒素及び酸素ラジカルを持つ8が生成したのち、6へと変わるジラジカル機構の可能性を考えた。別の可能性として、7が9に示すナイトレンとアルデヒドに開裂し、ついでC-H結合へのナイトレンの挿入機構も考えた。最も魅力的な空想としては、10に示すように、7が酸素原子とイミンに変化し酸素原子がC-H結合へ挿入する機構であり、以上3種の反応機構を想像した。

この反応機構を、エンメインから誘導できるニト



梁井正徳

1941年12月生まれ。千葉県出身。1965年東京大学薬学部薬学科卒業。1970年同大学院薬学系研究科、博士課程修了。1970年財団法人、乙卯研究所所員。1976年金沢大学薬学部助教授。1984年同教授。2007年定年退職。現在に至る。

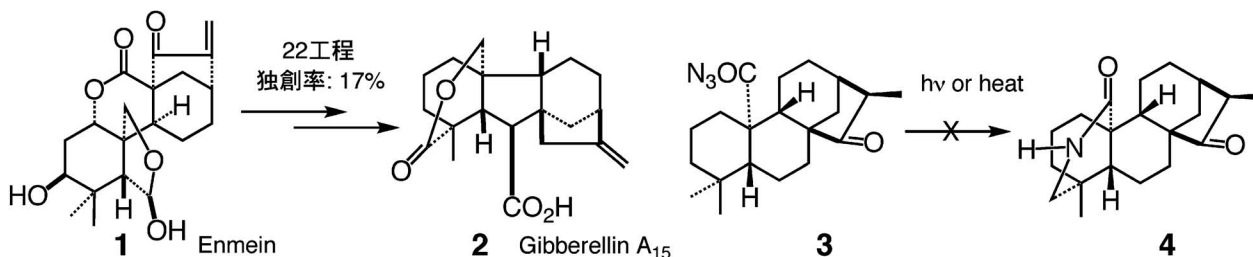


Fig. 1. Determination of Absolute Configuration of Enmein

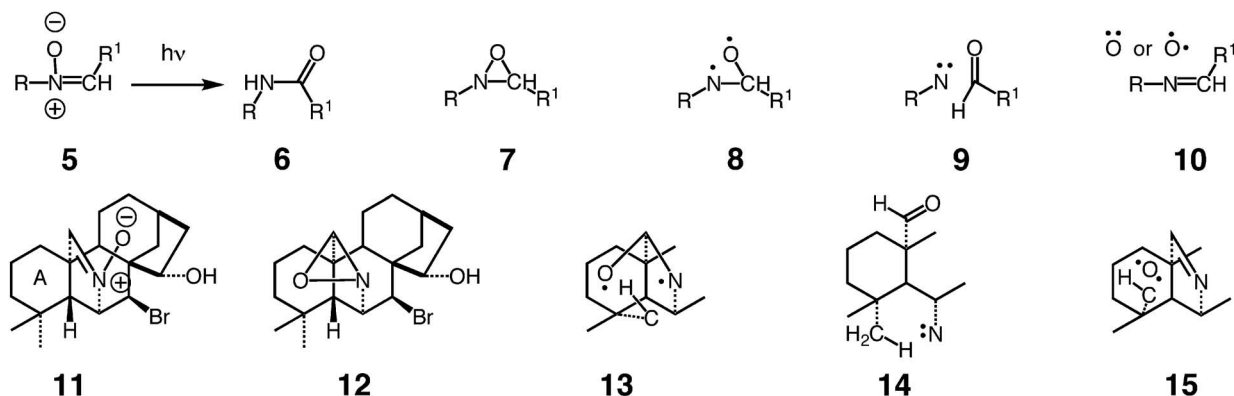
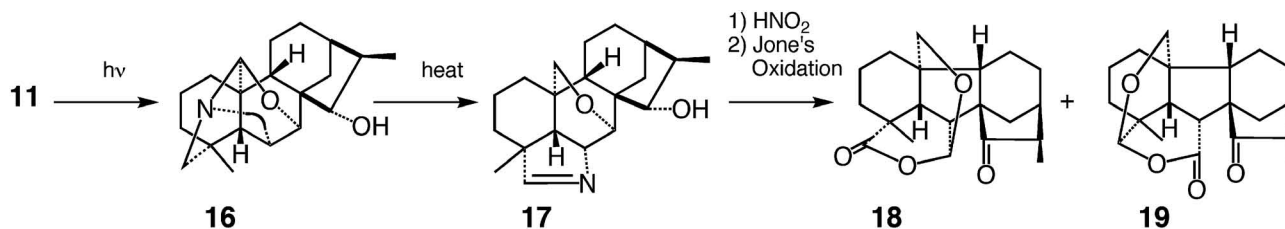


Fig. 2. Idea for Developing Non-Activated Methyl Attacking Method



Scheme 1. Three New Reactions

ロン(11)に適用すると、11は12及びその酸素原子の位置が逆側に向いた異性体の混合物となる。ついで8, 9, 10に対応する反応中間体はそれぞれ、13, 14, 15となる。いずれの中間体においても、A環の4級炭素のaxial位に立つ不活性メチル基のC-H結合の直近傍に、攻撃種のジラジカル、ナイトレン、酸素原子が発生するので、不活性メチル基を官能基化できると期待した。

エンメイン抽出から、11へ誘導する18工程の長い月日は、上記の反応が起こるのか否かの期待と不安で一杯であった。そしてEtOH中11への光照射を行ったときのハラハドキドキと反応液を薄層クロマトグラフィーで展開して、たくさんのスポットの中に、硫酸で焼ける青黒い小さなスポットがあ

り、これだと直感した感激は特別であった。

こうして、11から16を得る新反応を見つけることに成功した(Scheme 1)。本法を含めて既知の不活性メチル攻撃法については、総説を書いているのでそれを参照されたい。¹⁾さらに、16を熱分解すると水素移動が起こって、イミン体(17)が得られるという新熱分解反応も見出した。ついで17を酸性条件下に亜硝酸と反応させると、B環が5員環に環縮小してジベレリン骨格を構築できる新反応も見発見できた。この状態では、多数の異性体混合物となっているので、Jones's酸化を行って18と19の1:1混合物を取り出すことに成功した。こうして独自の知的財産として、11→16, 16→17, 17→18+19という3種の新反応を創造できた。その後18と19から、

3工程により、5員環二重結合のエンド異性体とともに2の合成に成功した。²⁾

こうして、1より22工程による2への化学変換を達成し、表示の絶対構造を持つことを決定できた。³⁾ ほぼ同時期にジベレリン A₁₅(2)の全合成が、塩野義製薬の永田 亘博士の率いる研究グループにより達成された。東大教養部の磯貝 遙先生らにより、われわれの1から得た光学活性体の2と、永田博士らの合成したラセミ体の2の生理活性の比較実験が行われ、ラセミ体は光学活性体の半分の効力しかないという、世界でも珍しい最初の報告がなされた。⁴⁾

卒業研究から博士課程の約5年半に渡る詰めめの時期は、虫垂炎と2への化学変換の進行との競争となり、まさに命がけの研究であった。2の同定を確認するや、緊急入院して手術となった。こうした経験を積み重ねる中で、この研究は、実験技術を習得できる感激とハードワークによる肉体的充実感を与えてはくれたが、“効率”という観点では精神的に満たされず「有機合成研究はこうであってはならない」という確信を心の中に芽生えさせた。

4. 博士課程での思索：研究の評価をどうする？⁵⁾

では、どういう合成が効率よく価値が高いと評価されるのであろうか？サイテーションインデックス(CI)やインパクトファクター(IF)が、評価の手段として、これらしかないかのごとく便利に使われている。これらは、相対評価のための1指標であって、各科学者・論文内容の独創性とは、かならずしも一致していない指標である。これらの評価体系しかみえずに、CIやIFを過度に重要視して、研究活

動の不正行為、データのねつ造などが頻繁に起こることは本末転倒である。オランダの風車に始まった「発明、知的財産を保護する特許の権利」は、その後アメリカに継承されて、独立した際の建国の精神としてアメリカ憲法の第1条、第8節にうたわれている。人にどう思われるかには関係なく、未知の真理を探求する勇気が、知的財産を創造する能力が、評価されねばならないと考えるようになった。

筆者は流行や人気を超越した知的財産を創造することが科学者の使命であり、最高の評価・価値は人間の知的能力の中でも、独創力とその結果生み出された知的財産(世界初の発見や発明、理論)に与えられるべきであると結論した。しかし独創性を測る絶対評価のための指標がないために、具体的な目標を立てられずに、生涯かけた独創・不可能への挑戦といった類の研究が少なくなっている。

5. 新しい合成哲学の誕生：独創率、知的財産率、実用化可能性率⁵⁾

有機合成分野での一般的な多段階合成を評価してみよう。筆者は既にジベレリン A₁₅の合成において、「工程数が長ければ長い程評価が高い」という考え方は、頭の冴え・智慧が発揮されていない評価法であることを身にしみている。

創薬を指向して Fig. 3 のような N 工程合成を達成したとする。原料と標的化合物以外に、N-1 個の合成中間体が作り出されている。もしもこの合成において「標的化合物のみが薬としてのリードである」とすると、原料を含め役に立たない N 個もの合成中間体群が存在する。無駄の多い効率の悪い合成である。ましてや標的化合物が、例えば薬効を持つ天然物であり、単離構造決定者の知的財産であっ

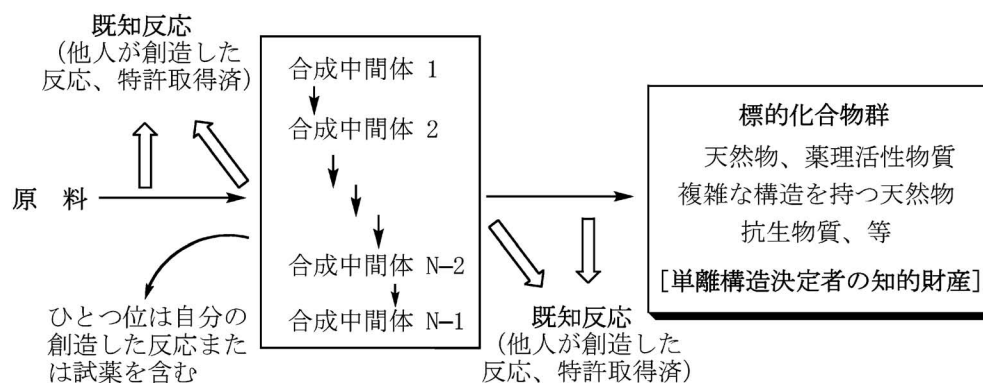


Fig. 3. General N-step Synthesis

たなら、時間とお金と労力をかけてこの合成を達成する意義は何だろう？使用する多数の反応や技術を習得・教育するという意義はあるが、修業時代を過ぎた研究者は評価に耐えないであろう。ここで生き残るためには、使用する N 個の反応のうち少なくとも 1 つくらいは、研究者が発見・発明した知的財産（当然、他人の知的財産を改良した反応・試薬は含まれない）でなければならない。

独創的な合成とはどんなもの？無駄のない効率よい合成とはいかなるもの？理想的な合成とは？という哲学的問いに対する解として、筆者は、独創性、知的財産性、実用化の可能性を数値で表し、⁶⁾ 歴史を超えても優劣を比較・評価できる、独創率、^{6,7)} 知的財産率、⁸⁾ 実用化可能性率⁸⁾ という絶対評価の指標を着想した。

独創率 (OR),⁹⁾ 知的財産率 (IPF), 実用化可能性率 (APF) の定義と、その算出式を Fig. 4 に示す。¹⁰⁾ 研究者が世界で初めて発見・発明した新反応、新試薬を適用した工程の総数に 1 を加えた数を分子とし、分母には合成に要した反応工程数に 1 を加えた数を用い、その除数をもって、有機合成における OR と定義する。分母、分子の 1 は、合成ルートの新規さに対応する。ルートが既知である場合には、分子の 1 は 0 となるが分母の 1 はそのまま残す。標的合成に際し、研究者は誰でも、独自のルートを創造できるので分子の 1 は残り、OR は少なくとも 1-10% 程度となり、ゼロになることはない。IPF の定義は、その合成法に登場した原料、標的化合物、合成中間体のすべての化合物群及び使用された諸反応群、それぞれの範疇の中で、研究者の知的財産となっている化合物の数、反応の数の総和を分子とし

て、分母には反応工程数の 2 倍に 1 を加えた数を用い、その除数とする。APF の定義は、合成法に登場した原料、標的化合物、合成中間体のすべての化合物群の中に存在する、実用化・企業化の可能な生物活性や物理的性質など、有用な機能を持った化合物の総数を分子として、合成に要した反応工程数に 1 を加えた数を分母として、その除数とする。

以上の 3 指標の数値が高いほど、価値の高い合成法であると定義する。不可能への挑戦と思われるかもしれないが、OR を高くするためには「偶然頼み」ではなく、「必然的な工夫と創意」が要求され、分子を大きくして分母を小さくしなければならない。すなわち、研究者独自の反応や試薬を必然として創造する一方、既知反応や保護基の使用を少なくし、また工程数を短くしなくてはならない。これがセレンドィピティを超える概念である。

OR は、研究者が生きたそれぞれの時代の化学水準を超えた新反応・新知見という、独創・知的財産の数であるので、歴史を超えて比較できる指標である。研究者は、自分の創造した化合物が持つ新しい物性・機能や薬理作用を時間の許す限り発見することができるので、IPF, APF の数値を改善し続けることができる。その数値向上に向けた努力の過程も評価できる。

この努力をしない研究者は、新規化合物に対する死刑執行人である。あとになってその物性・機能や薬理作用を発見した人がいたとしたら、その人に感謝こそすれ、時を超えた優先権や知的財産権を主張するべきではなく、死刑執行人であったことを恥じるべきである。例えば新規化合物が優れたエイズ治療薬であったとしたら、真似をしない他の研究者は

1. 独創率 (Originality Rate: OR)

$$OR = 100 \times \frac{\text{研究者が創造した新反応、新試薬を適用した工程数} + 1 \text{ (ルートの新規さ)}}{\text{合成に要した工程数} + 1}$$

2. 知的財産率 (Intellectual Property Factor: IPF)

$$IPF = 100 \times \frac{\left(\begin{array}{c} \text{研究者の知的財産である} \\ \text{化合物の数} \end{array} \right) + \left(\begin{array}{c} \text{研究者の知的財産である} \\ \text{反応の数} \end{array} \right)}{2 \times (\text{合成に要した工程数}) + 1}$$

3. 実用化可能性率 (Application Potential Factor: APF)

$$APF = 100 \times \frac{\text{実用化、企業化可能な生物活性や物理的性質など有用な機能を持つ化合物の数}}{\text{合成に要した工程数} + 1}$$

Fig. 4. Difinitions of OR, IPF, and APF

二度と当該化合物を作り出すことはないので、人類はその治療薬を手中にする機会を永遠に失ってしまう。新規化合物に対する生みの親としての責任は重大である。

最も効率のよい、究極の合成法とは、Fig. 5 に示すように、**OR**, **IPF**, **APF** の数値が 100% であり、原料、生成物のどちらも研究者の知的財産であり、研究者の独創的な新反応を用いた 1 工程合成法である。多段階合成法の場合には、この究極の 1 工程が何工程も積み重なるだけである。したがって、無駄のない理想の合成法とは、**OR**, **IPF**, **APF** の数値が 100% で、合成過程に使われるすべての反応が研究者の知的財産であり、また原料、標的化合物も含め、すべての合成中間体が薬理作用あるいはなんらかの機能を持つ合成法と定義できる。効率のよい合成法とは、**OR**, **IPF**, **APF** の数値が高い合成法である。⁵⁾

こうして従来にない、新規かつ独創的な「合成哲学」が誕生した。この新規指標に基づき、自分の行ったエンメイン(1)からジベレリン A₁₅(2)への化学変換を評価してみる。Scheme 1 に示したように、目的達成に不可欠な「不活性メチル攻撃法」を必然的に創造し、さらに連続した新しい 2 つの反応を見出し、22 工程で 2 に導いた。したがって本合成法の **OR** は、 $100 \times (3+1) / (22+1) = 17\%$ と低く、さらに低い **IPF**, **APF** についての発表は口頭でもおこがましかった。理論だけなら誰でも提唱できるが「具体例を示せ」という批判は最も厳しかった。自信を持って **OR**, **IPF**, **APF** の数値が高い合成法を創造し例示するためには、その後の約 30 年、定年間際までの年月が必要であった。⁵⁾

6. 想像化学の展開：1-ヒドロキシトリプトファンの化学¹¹⁾

「将来の夢：五大目標」を達成しながら、**OR**, **IPF**, **APF** の高い数値を持つ合成法を開拓するには、どうしたらよいのか？私はエンメインの抽出時など思索に明け暮れた。その結論は、自分独自の新しい研究領域を創造することと悟った。

自分の薬・知的財産の創造を志向した研究を行うに当たり重要なことは、生体における代謝経路や生合成経路を考えることである。筆者は人間にとって必須なアミノ酸に着目し、Fig. 2 の **10**, **15** で考えた酸素原子という考え方とトリプトファンが、空想化学中で自然に融合した。¹²⁾ すなわち、インドール骨格における全電子密度の最も高い部分は、1 位の窒素原子である。¹³⁾ したがって、Scheme 2 に示すように、ペプチドあるいはタンパク質中のトリプトファンが、呼吸によって体内に入った酸素分子あるいは原子と直接反応すれば、それぞれ 1-ヒドロキシ¹⁴⁾ (**20**) 及び 1-ヒドロペルオキシインドール化合物群 (**21**) が誕生すると考えた。¹⁵⁾ **21** は、酸素原子を放出して近在化合物を酸化しながら、**20** 化合物群に変化できる。1-ヒドロキシトリプトファン化合物群 (**20**) の別の生成機構としては、Scheme 3 に示すように、Krebs cycle と共役した、プロトンや NADH も巻き込んだ 2,3-ジヒドロインドール化合物群 (**22**) の酸素種による **23** への酸化過程も考えた。かくして生体内に存在するインドール骨格を持つすべてのトリプトファン代謝物は、対応する 1-ヒドロキシインドール化合物群に変化するはずである。インドール骨格を持つ化合物群は、ほとんどが薬理作用を持っているので、対応する 1-ヒドロキシインドール化合物群もまた薬理作用を持ち、この化学を実現できれば、自ずと「将来の夢：五大目標」

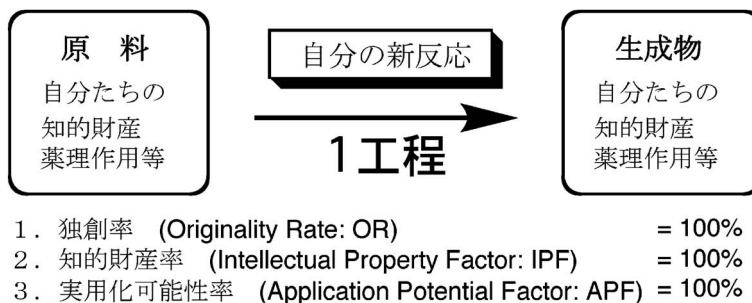
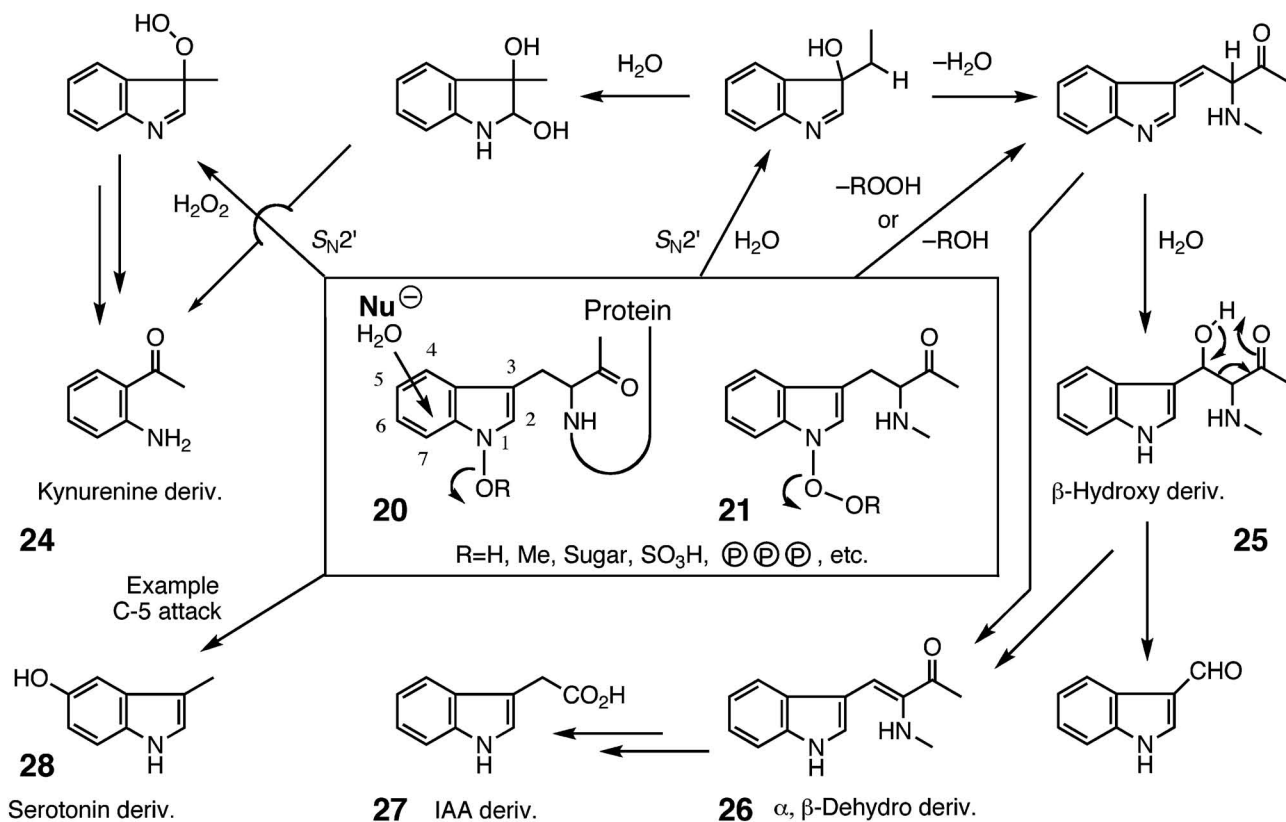
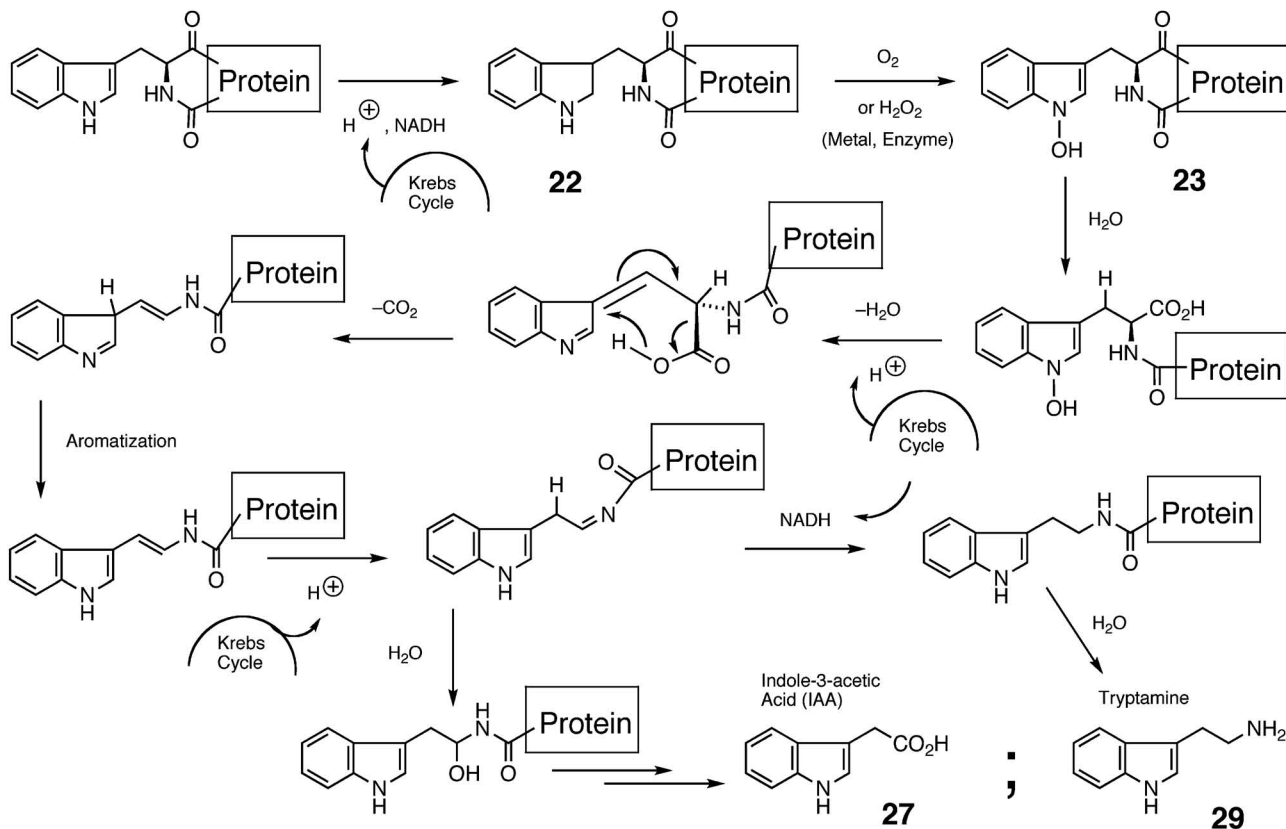


Fig. 5. The Best Synthesis



Scheme 2. 1-Hydroxyindole Hypotheses (1): Nucleophilic Substitution



Scheme 3. 1-Hydroxyindole Hypotheses (2)

は達成されると考えた。

従来インドールの化学では、Fig. 6(A)に示すように求電子置換反応しか知られていない。¹⁶⁾ また、2007年の現時点から振り返ってみても、1-ヒドロキシインドール化合物が天然から単離された報告は1984年に1例、1998年に2例しかなく、¹¹⁾ しかもこれらは骨格を安定化する電子求引基を持っている。安定化基を持たない1-ヒドロキシインドール

天然物は、現在に至るも1例も報告されてはいないし、1-ヒドロキシインドールの合成法も全く知られていなかった。

しかしこの空想上の1-ヒドロキシインドール化合物群の生体内存在を仮定し、さらにFig. 6(B)に示すように1位水酸基が生体内でプロトン化やリン酸化されてよい脱離基になれば、前例のない求核置換反応を起こすと仮定できる。この2つの非常識な

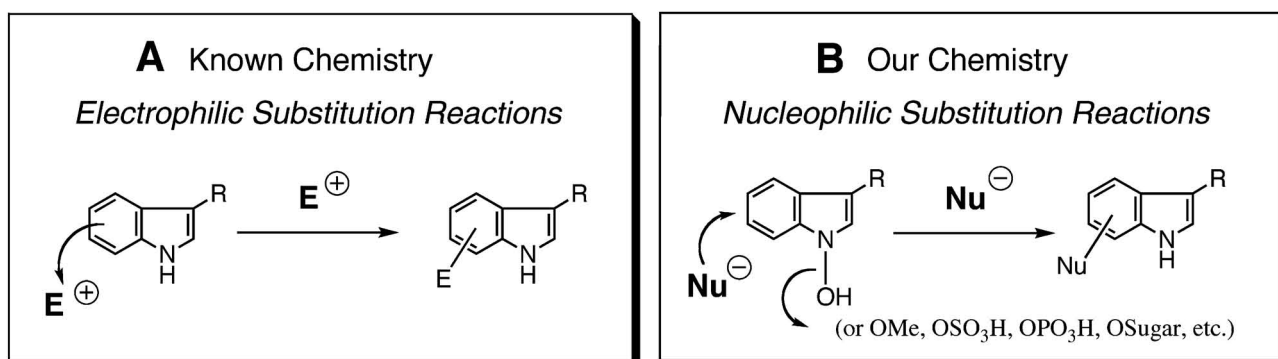
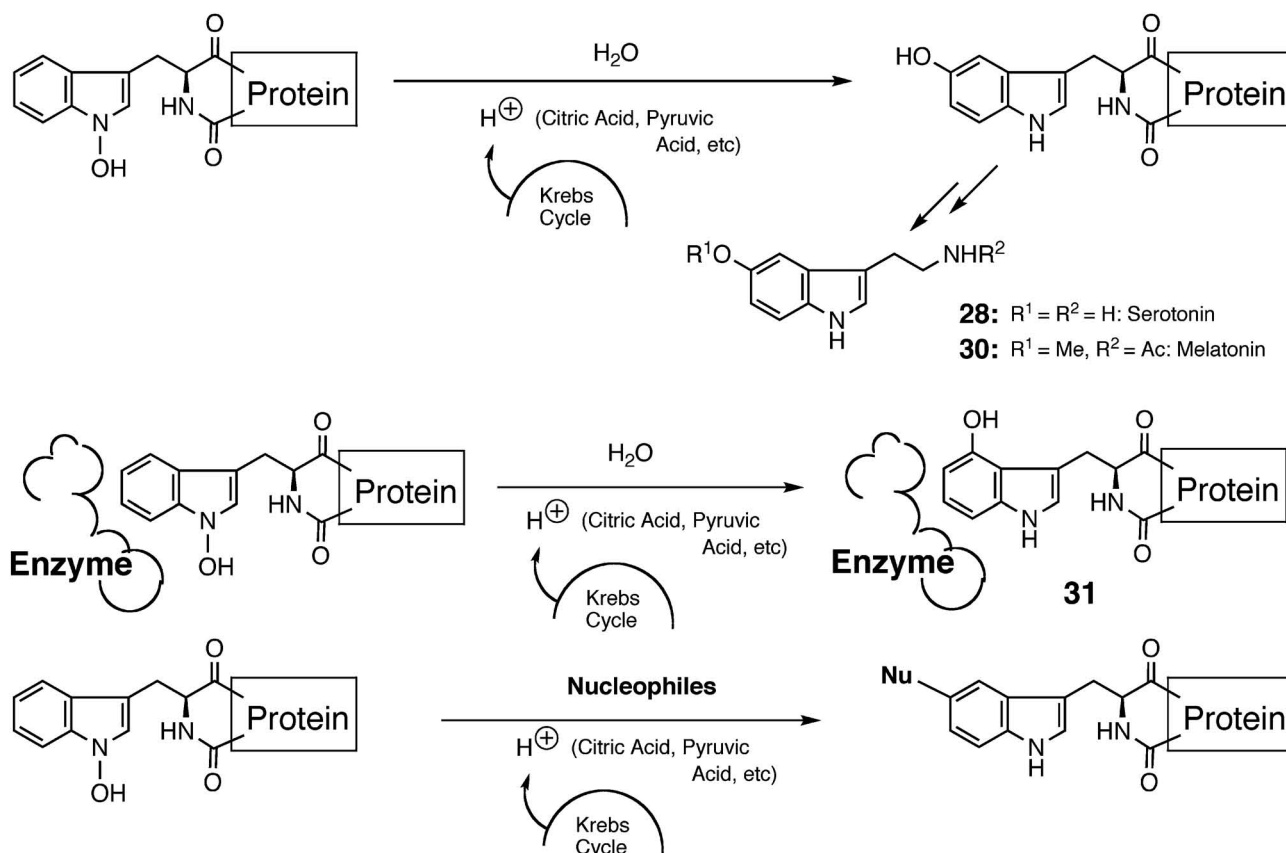


Fig. 6. Indole Chemistry



Scheme 4. 1-Hydroxyindole Hypotheses (3)

想像によって、インドール化合物群の代謝や生合成を統一して説明できる「1-ヒドロキシインドール仮説」が誕生する。¹²⁾ この魅力ある、しかしながら非常識な「想像化学」は挑戦に値すると、空想の好きな筆者は夢中になった。

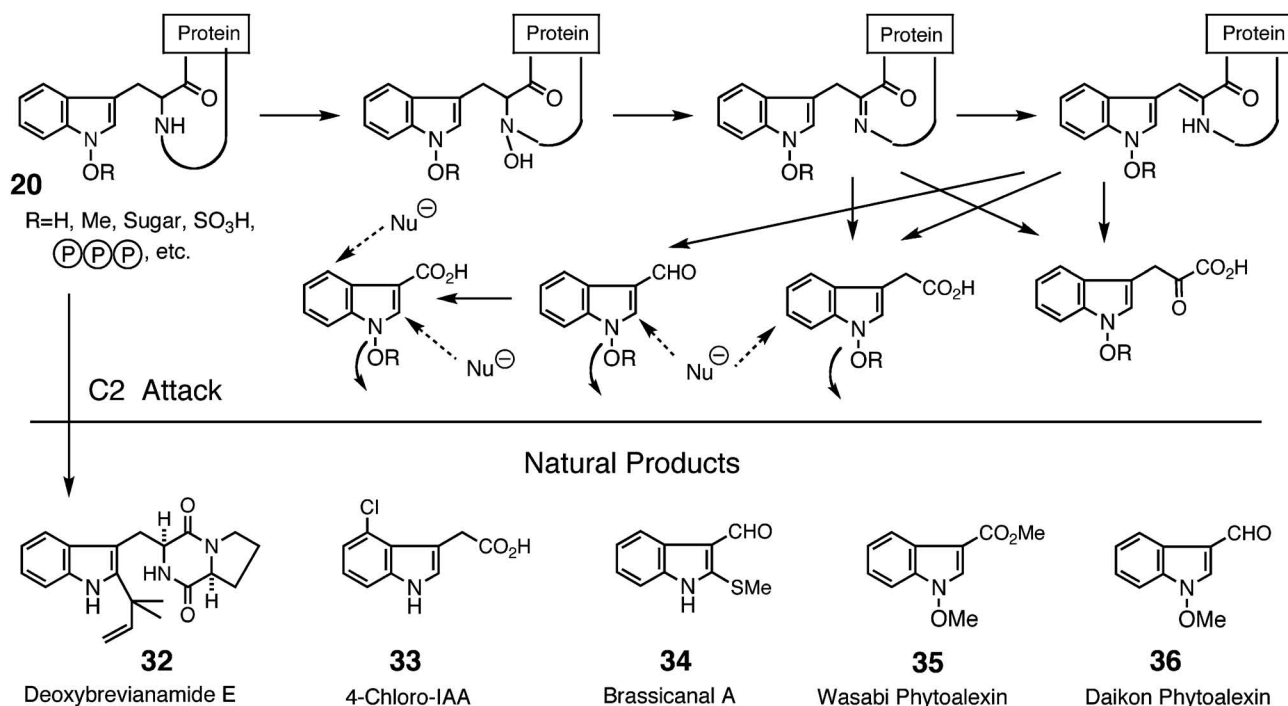
例として、その一部を Schemes 2-10 に示す。共通の中間体として **20** あるいは **21** を考えれば、単に 1 位水酸基の脱離に伴う水による求核置換反応によって、生体内で重要な役割を担っているインドール誘導体 [例えばキヌレニン(**24**)、 β -ヒドロキシトリプトファン(**25**)、 α, β -デヒドロトリプトファン(**26**)、インドール-3-酢酸(**27**, IAA)、セロトニン(**28**)、トリプタミン(**29**, Scheme 3)、メラトニン(**30**, Scheme 4)、シロシン、ブホテニン類(**31**)など] の生成が説明できる。

さらに **20** から Scheme 5 に示す代謝過程も考えられ、デオキシブレビアナミド類(**32**)や塩素イオンの求核攻撃による 4-クロロ IAA (**33**)、ブラシカナール A (**34**)、ワサビ(**35**)や大根のファイトアレキシン(**36**)の生成や、例えば酸素原子を求核中心とする求核剤の 4 位、5 位、6 位、7 位への攻撃によって、多様な天然物のインドール骨格上の酸素官能基の導入が説明できる (Scheme 6)。

求核剤がハロゲンに変われば、Scheme 7 に示すように、様々な海洋性アルカロイドのハロゲン置換インドール骨格ができ上がる。もしも 1 位窒素上での求核置換反応を考えれば、リブラリン類(**37**, **38**)の骨格も得られる。炭素原子を中心とする求核種に変えれば、Scheme 8 に記したように、麦角アルカロイド類(**39**)が得られ、トリプトファン側鎖の Nb が求核種となれば、フィゾスチグミンなどのピロロ [2,3-*b*]インドール骨格(**40**)やチャルテリンなどの β -ラクタム骨格(**41**)も形成され、インドラクタム(**42**)などの生合成も考えられる。

Scheme 9 に記したように、3 位にもう 1 分子のインドール単位が求核攻撃した場合には、キモンチン(**43**)やレプトシン骨格(**44**)が、Nb 側鎖が 4 位攻撃したのち酸化されればバツェリンやディスコルハブジン類の骨格(**45**)が生成するに違いない。インドール骨格 2 位への様々な求核種の攻撃を考えれば、Scheme 10 に示すような、モロイジン(**46**)やファロイジン(**47**)、トリプトファントリプトフィルキノン(**48**)などの骨格生成も説明できる。

もちろん、「1-ヒドロキシインドール仮説」には、諸先人達の生合成研究の成果や有機化学の常識と反する空想がたくさん含まれていることは承知の上で



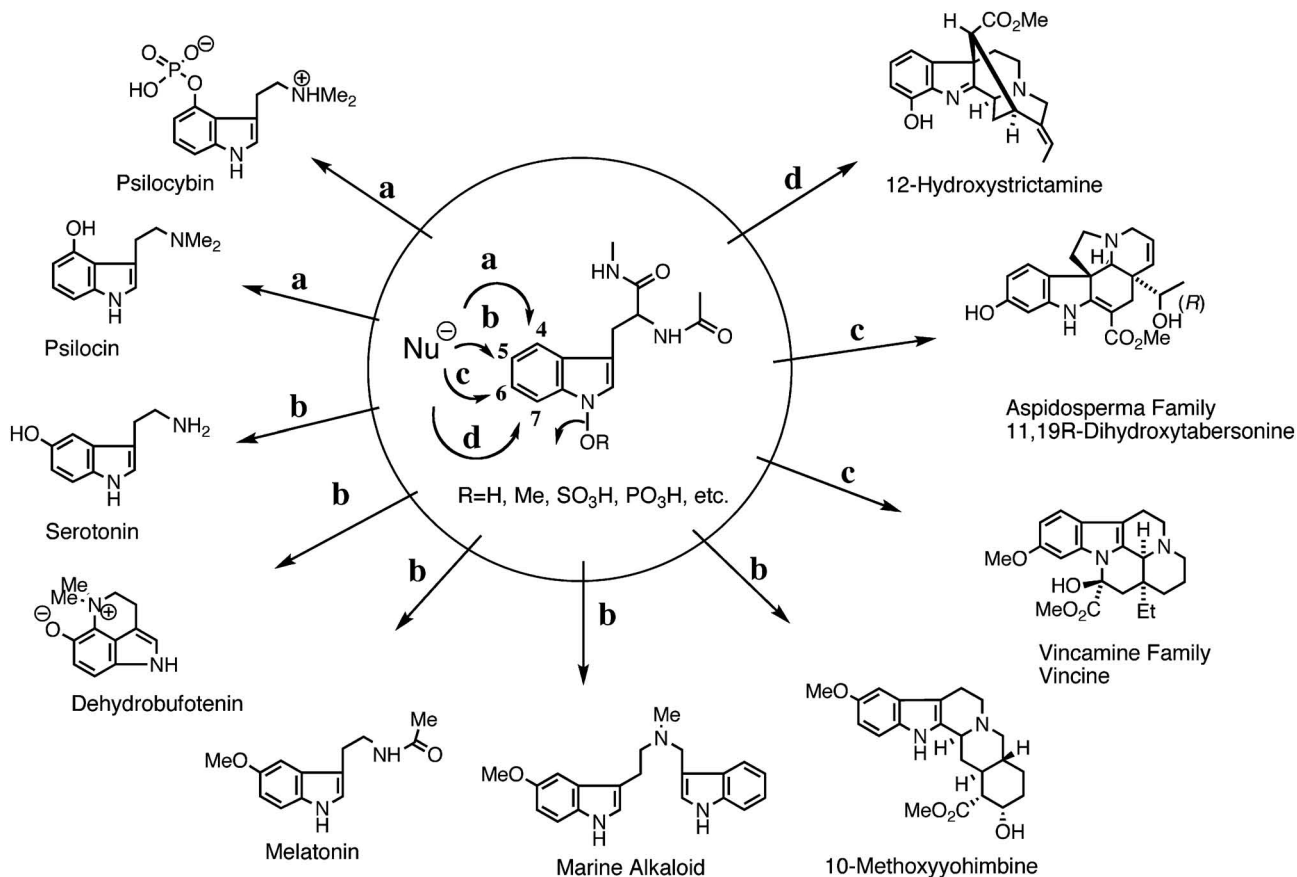
Scheme 5. 1-Hydroxyindole Hypotheses (4)

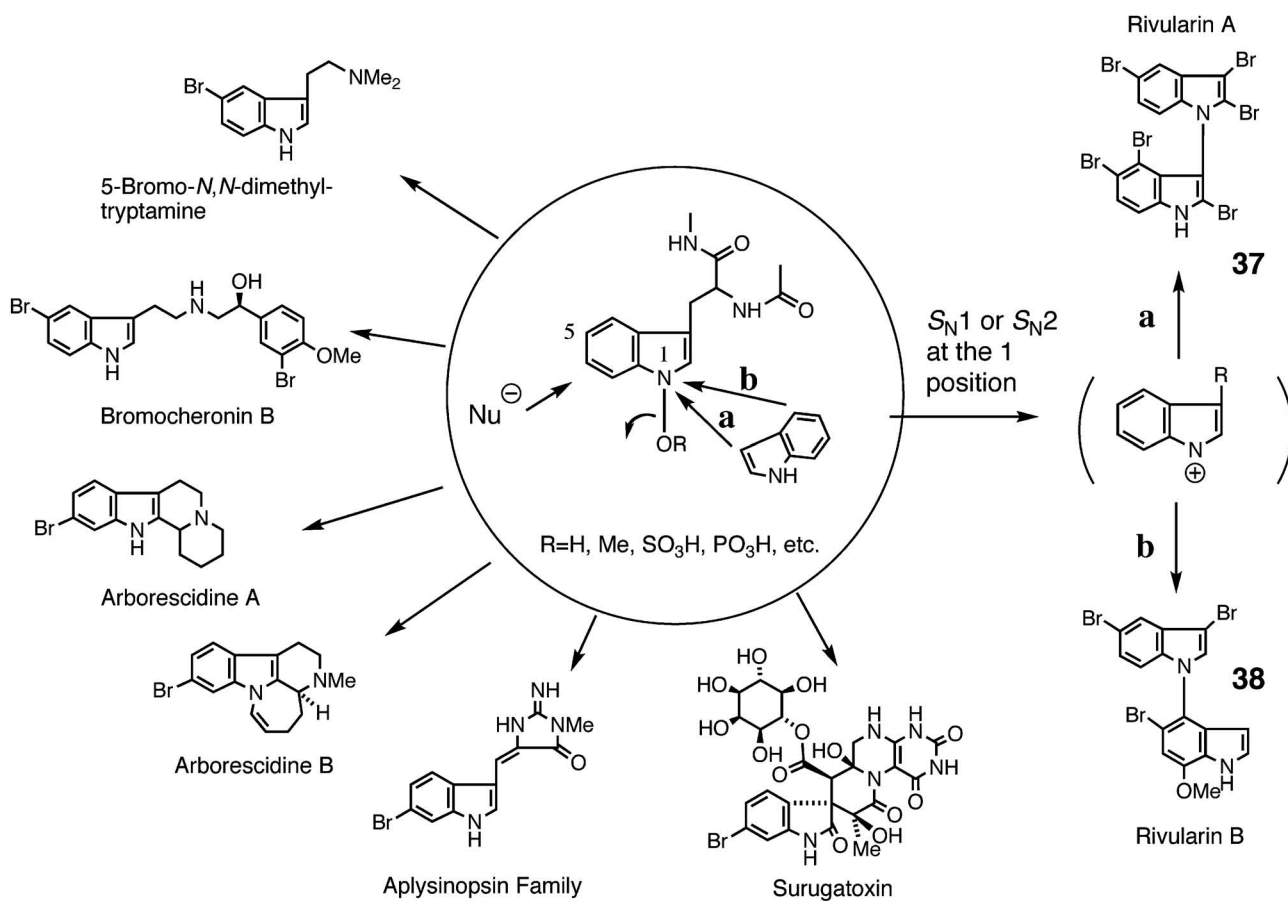
ある。特に本仮説の致命的と思われる欠陥が、ジアゾニウム塩との比較理論考察で明らかとなる。すなわち、Scheme 11 に示すように、ジアゾニウム塩(49)の窒素が脱離して発生するフェニルカチオン(50)は不安定で、ベンゼン環への求核攻撃が起こらないことは良く知られている。これは脱離した窒素に結合していた炭素上の空の sp^2 混成軌道が、ベンゼンの π 共役系を形成する p 軌道と 50 に示すように直交しているので軌道の重なりがなく、51 に示すような共鳴構造を取ることができないため 52 に示すような求核攻撃は起こらないと説明されている。一方、インドールの窒素は sp^2 混成であり、窒素上の孤立電子対が 10π 電子系を形成するためにインドールは安定な芳香族化合物となっている。したがって、1-ヒドロキシインドールの水酸基が酸と反応して、53 のように水が脱離して発生すると考えられる窒素上のカチオン(54)の空の sp^2 混成軌道もまた、インドール上の π 共役系とは直交しているので、ジアゾニウム塩由来のカチオンの場合と同

様に 55, 56 のような共鳴構造を取ることができない。このため 56 に示すようなインドール環への求核攻撃は起こるはずがない、と従来の理論からは結論される。

しかし理論にはかならず例外があり、想像に基づく挑戦的な研究により新しい理論への扉がこじ開けられ、そして創造へと進歩していくのが歴史の必然過程である。1-ヒドロキシインドール化合物群においては、上記の理論的考察は間違いであり、求核置換反応がベンゼン環上でも、1位窒素上でも起こることを世界で初めて報告するまでには、この後 20 年が必要であった。

トリプトファンの植物体内での代謝過程を再度考えてみよう。Schemes 2, 3 で生成する 1-ヒドロキシインドール体の 1-ヒドロキシ基は光や熱、還元により弱い N-O 結合を持っているため、容易に対応する NH 体(インドール)に変化するであろう。Scheme 12 に示すように、トリプトファン(57a)は、1-ヒドロキシトリプトファン(57b)やその誘導体





Scheme 7. 1-Hydroxyindole Hypotheses (6)

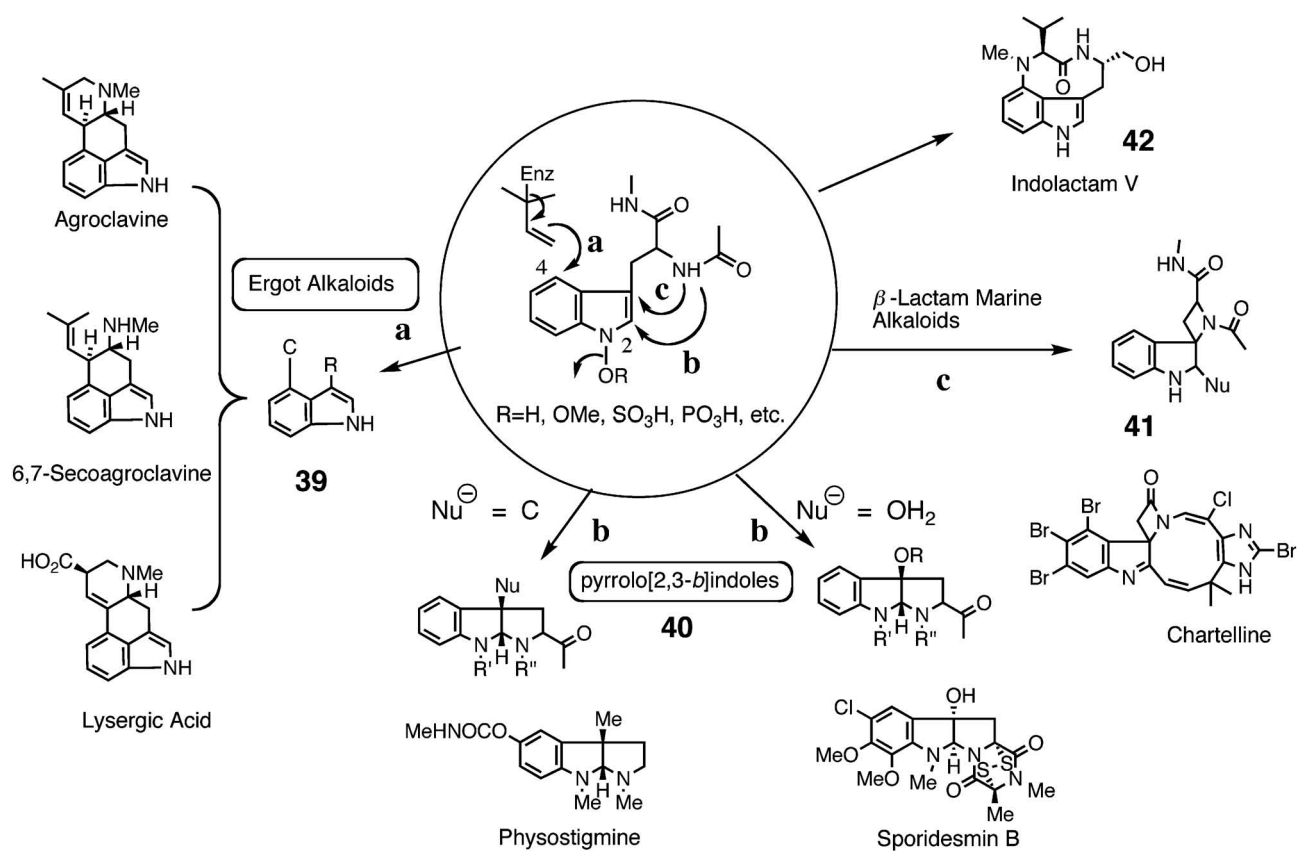
(57c)となったのち、たくさんの酵素とエネルギー(ATP)を使った多段階反応経路に入って代謝され、最終的に不要物となって体外に排出されるまでの間に、IAA (27a)や、インドール-3-カルバルデヒド(58a)、インドール-3-カルボン酸(59a)、対応する1-ヒドロキシ体(27b, 58b, 59b)や1-アルコキシインドール体(27c, 58c, 59c)をはじめ、多数の代謝物を生成する。これらの中で、現在植物生命体の役に立つ生物活性が知られている物質は、オーキシンと呼ばれるIAA (27a)のみという常識は、筆者にはいかにも不思議に思えた。

無駄のない効率よい合成を考えた筆者の頭では、「神様が貴重な原料であるトリプトファンにこんなに無駄な代謝過程を用意した」とは思えない。利用し尽くすはずである。たまたま人間は、IAAの役割のみを発見しただけであって、「すべての過程毎に生成する全代謝物のそれぞれが持つ重要な生物活性について、未発見だけなのだ」と気が付いた。

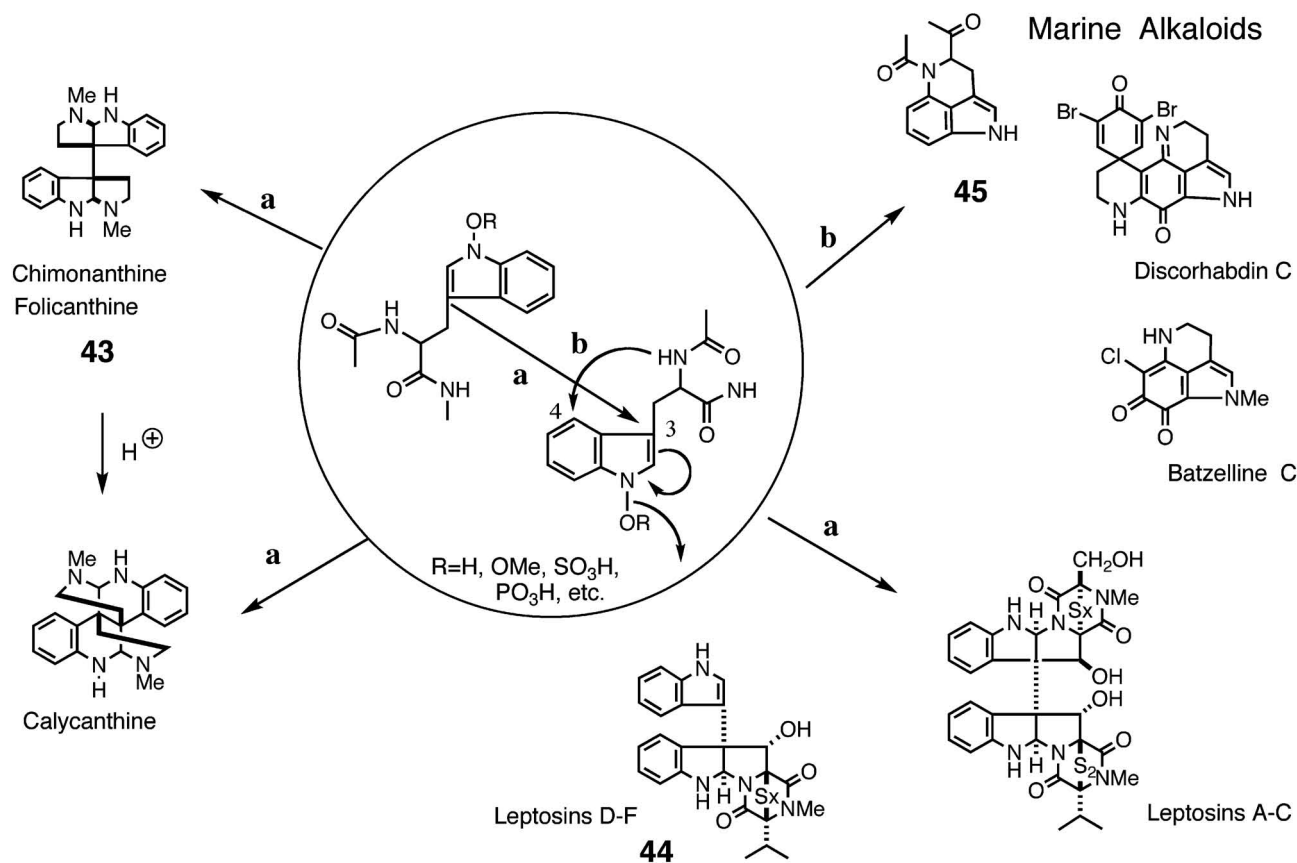
中枢神経系において、グルタミン酸(60)は4-ア

ミノ酪酸(61)に代謝される。60は神経興奮作用を持つが、61は抑制作用を示すということは、薬理学の授業で習った常識である。したがって、例えばIAAが代謝されたのちに生成するインドール-3-カルバルデヒド類(58a-c)は、実を大きくしたり根を長くしたりと、IAAよりもより強い、あるいは質の違う、成長促進効果を持っているかも知れない。反対の成長阻害効果を持っているかも知れない。また成長の早い豆科植物は、4-クロロインドール-3-酪酸(33a)を利用している。したがって、ハロゲン原子を持つ33b, c、インドール-3-カルバルデヒド類(62a-c)、インドール-3-カルボン酸類(63a-c)の薬理作用は、対応する58a-c, 59a-cよりも強いであろう。

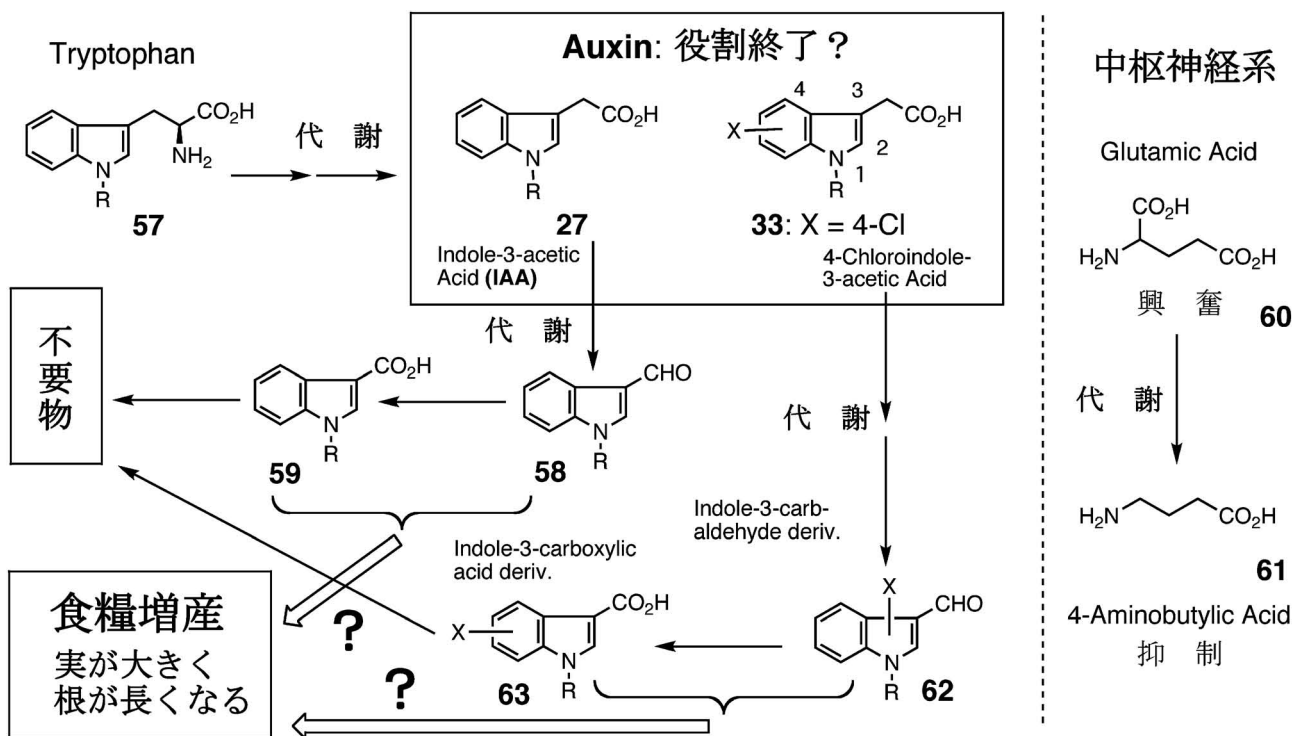
こう考えると、Scheme 5やScheme 12の生命体内での代謝の1工程毎に生成するすべての化合物が、植物の成長を促進する可能性を持った標的候補化合物群となる。「将来の夢：五大目標」の食糧増産薬、砂漠の緑地化薬開発の夢を実現するための具



Scheme 8. 1-Hydroxyindole Hypotheses (7)



Scheme 9. 1-Hydroxyindole Hypotheses (8)



Scheme 12. Plant Growth Regulators

a) R=H, b) R=OH, c) R=OR'. R': an appropriate substituent.

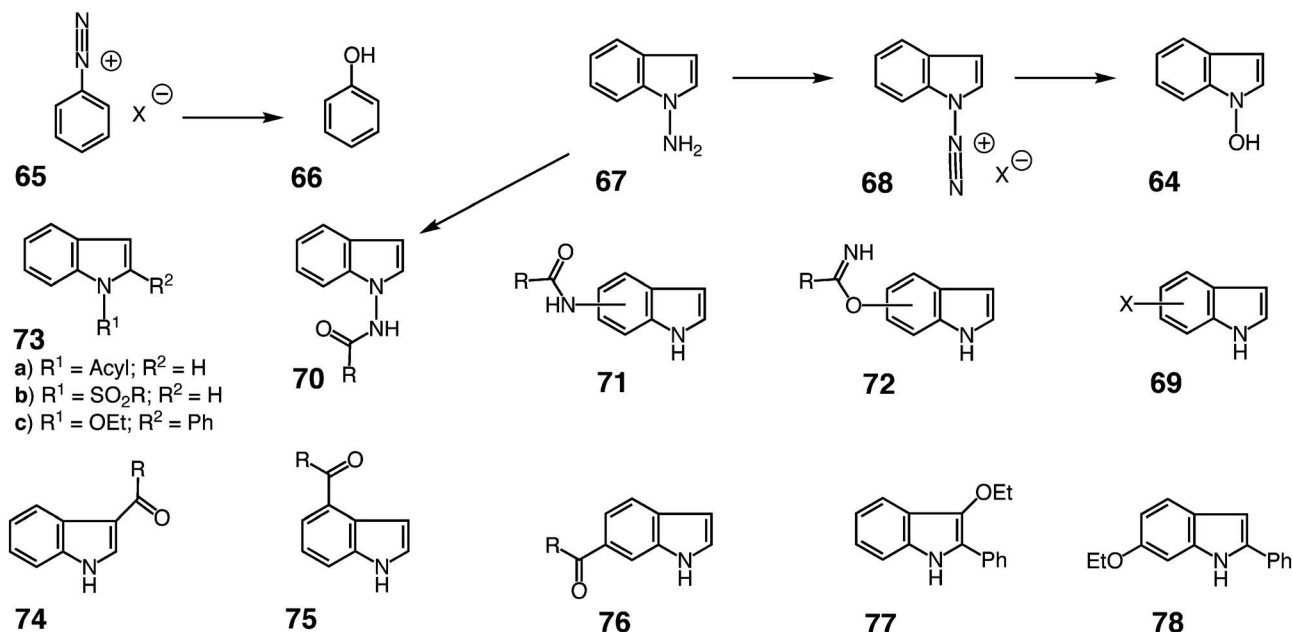
る。これまでに提唱されている麦角アルカロイドの生合成研究成果¹⁷⁾は、求電子置換反応に基づいている。Scheme 8 に示した「1-ヒドロキシインドール仮説」中の麦角アルカロイド骨格(39)の生合成は、全く異質な、求核置換反応による空想反応である。仮説が実現したときに4位置換インドールも含め、1つの研究領域になると予測していた分野でもあり、仮説の証明に将来役に立つ同定用サンプルをあらかじめ手中にしておくという利点もあり、願ってもない絶好のテーマであった。また、折に触れ、1-ヒドロキシインドール合成を指向したインドールの直接酸化を試みることにした。

まず、Scheme 13 に示すように、4位置換インドールと1-ヒドロキシインドール(64)合成の両天秤を狙った。既知のジアゾニウム塩(65)からフェノール(66)を合成する反応を参考に、1-アミノインドール(67)を合成できれば、ジアゾニウム塩(68)を経て64が得られると考えた。また68から脱窒素するとき、求核剤(X⁻)がインドール骨格に入り69が得られる可能性もある。さらに67をアシル化して70にして転位反応を行えば、71や72(又は対応するエステル体)が得られよう。1-アシルインドー

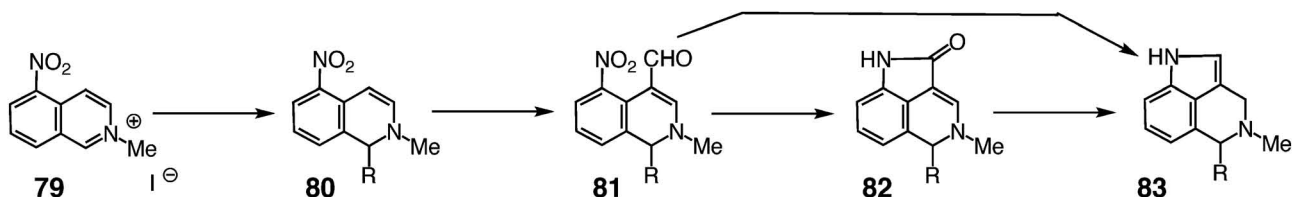
ル類(73a)のBayer-Billigerタイプの酸化による64の生成、73a, 73b, 当時唯一知られていた2位のphenyl基により安定化している1-ヒドロキシ-2-フェニルインドールの1-エトキシ誘導体(73c)の光Fries転位などのアイデアを試すことにした。


N-ニトロソインドールを還元して1-アミノインドールを得る文献記載の方法は、置換基を全く持たないインドール自身では再現性に乏しく、67を得る新法を開拓しなければならなかった。幸いヒドロキシルアミン-O-スルホン酸を用いた新しい1位アミノ化反応を見出すことができ、¹⁸⁾この問題は解決できたが、次のジアゾ化ではタール化して期待した反応はいずれも起らなかった。

約20年後に分かることであるが、64は溶液中では存在できるが、溶媒が飛んだ瞬間にポリマー化するという1-ヒドロキシインドール化合物群の中でも、最も不安定な化合物であった。結果論ではあるが、最も難しい目標を最初に選んでしまっていた。なお、1位アミノ化反応は、プリン類にも応用でき、新規な9-アミノプリン類を作り出すことに成功し、¹⁹⁾その反応性検討と新規複素環化合物群²⁰⁾の合成に成功しつつあった。



Scheme 13. Attempts for the Syntheses of 4-Substituted Indoles and 1-Hydroxyindole

Scheme 14. Synthesis of Pyrrolo [4,3,2-*de*]isoquinolines

a) R=H, b) R=CH₂COMe, c) R=CH₂

一方、70 の転位反応はうまく行かなかったが、73a-c の光 Fries 転位反応は予想通りに進行した。²¹⁾ 多数の生成物の中からの 74-76、77-78 の単離及び構造決定は難しかったが、73c から得られる 78 の構造決定は特別困難であった。2 位のフェニル基が妨害して N を修飾するための諸化学反応が無効で、のちに 500 MHz の NMR が使用可能になったときでさえ、芳香族プロトンのカップリングの様子を判別できなかった。したがって 1-ヒドロキシインドール合成法を利用した別途合成の道しかなく、約 25 年後によく信頼できる別途合成により構造決定することができた。²²⁾

また、新しい 4 置換インドールの合成法として、Scheme 14 に示す環変換反応のアイデアを思い付いた。²³⁾ すなわち、5-ニトロイソキノリンヨードメチラート (79) を還元し、あるいはアセトンに 1 位へ付

加して、1,2-ジヒドロ体 (80a, b) に誘導した。不安定なこの化合物に、ひと工夫した Vilsmeier 反応を適用するとホルミル基をエナミン部に導入でき、安定な結晶として 81a, b が得られるようになった。ついでニトロ基とホルミル基を還元的に結合させれば 82a, b 又は 83a, b が得られると計画していたが、これが難産であった。81a, b をトリエチルホスファイトと反応して得られるラクタム体 (82a, b) は極めて不安定で、単離するとみるみるうちに酸化されてタール化した。反応液をそのまま水素化リチウムアルミニウムで還元しても、83a, b の生成はなかった。一方、1-ヒドロキシインドール合成を意図したインドールの直接酸化は依然として、タールの生成ばかりを繰り返していた。

落合先生は朝早く来られて、よく励ましてくださった。円熟の境地のお人柄に感銘を受けたが、乙卯

研究所での約5年半の間に、その先生とも永のお別れのときがきた。また尾中先輩も彼岸へ旅立った。1975年に不思議なご縁で、筆者は故尾中先輩のおられた、カリフォルニア大学バークレイ校の Prof. W. G. Dauben の研究室の博士研究員として Fusidic Acid の全合成研究に従事することになった。²⁴⁾ 実験室では、倉庫の奥からマジックペンで故尾中先輩の名前入りの実験器具が出てきたりして、先輩の無念さが忍ばれた。捕鯨の是非を巡って激論し、日本人と変わらぬ米国人のハードワークぶり、文化の違いもみせて頂いた。Dauben 研究室では、光反応や抗生物質、天然物全合成が精力的に行われていたが、インドール化学は全く行われていなかった。

米国でのハードワークの日々でも、**81a, b** の還元をいかにすべきか？常に頭の中にあった。そしてある日、新しい4位置換インドールの一般合成法開発についてモヤモヤとしていた考えが、ついにまとまり始めた。米国で試したのでは、米国の知的財産になってしまうので、2年滞在の約束できたのではあるが、1日も早く日本に帰って試したくなり、帰国を望むようになった。しかしそのときが来るまでは、練りに練ることにした。誰かが同じアイデアを思い付くのではないかと、気が気ではなかった。

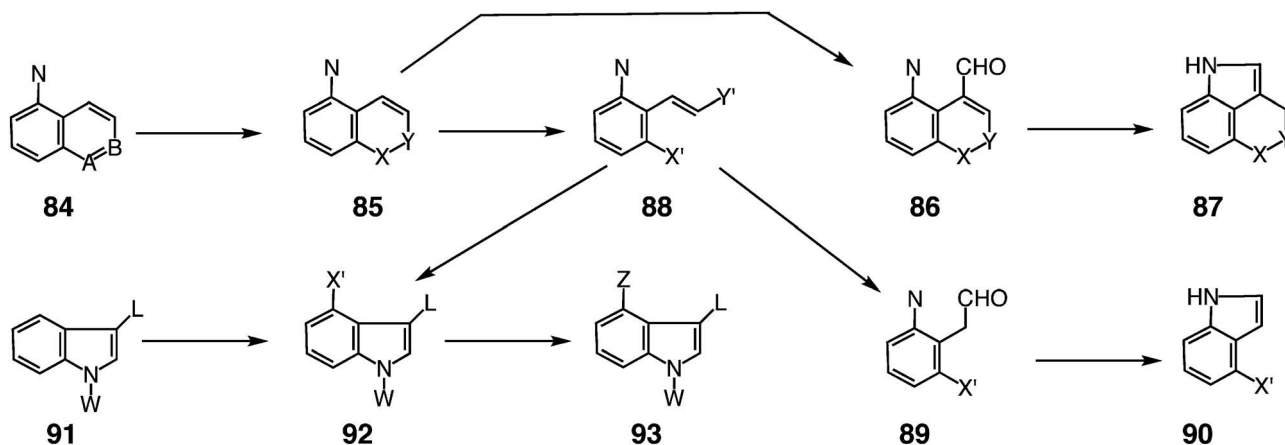
8. 金沢大学助教授赴任と4位置換インドール合成法の開拓

1976年、金沢大学教授の金子主税先輩から助教授の誘いがあり、喜んで金沢へ赴任した。米国で温めていたテーマを快諾されて、いよいよ卒業研究生の協力も得ながら、効率よい4位置換インドール合

成のための新反応創造研究を開始した。⁶⁾

4位置換インドール合成法を理論的に考察すると、3通りの方法論が成り立つ (Scheme 15)。第1の方法論は環変換反応で、2環性芳香族のペリ位の活性を利用して、一般式**84** (Nは窒素を含む適当な官能基を表す) に導く。ついでA=B部分をX-Yに還元してジヒドロ体(**85**)を得る。Yが例えば窒素原子であればエナミン部分が露出するので、ホルミル基を導入して**86**を得る。さらにN官能基を適宜整えながら還元条件下に3環性3,4位二置換インドール(**87**)を合成できる。第2の方法論は、単環のベンゼン誘導体を利用する方法で、適宜官能基化された**88**を合成する。このものは、第1のルートの**85**からも得られる。ついで、スチレン部分をアセトアルデヒド体(**89**)に変換して、N官能基をアミノ基へと変え、閉環して**90**タイプの4位置換インドールを得る。第3の方法論は、1位又は3位に適当な官能基を配置したインドール(**91**)を利用し、金属に対するその配位効果を利用して、4位を官能基化して**92**を合成する。このものは、第2のルートの**88**からも得られる。最後に官能基を整えて、**93**タイプの4位置換インドールを得る。要は、N, A, B, X, Y, X', Y', L, Wとして、可能性の高い原子又は原子団から、組み合わせを順番に片端から試していくだけで、多くの知的財産を創造するという計画である。⁶⁾

渡米前試みていた、Scheme 14のルートは、**85**において、N=NO₂, X, Yがそれぞれ-CH₂-, -NMe-の組み合わせで、元となる複素環化合物



Scheme 15. General Synthetic Plan for 4-Substituted Indoles

はイソキノリンの場合である。1年間練った工夫を胸に、本実験の続きを再開してすぐ、**82a**の還元にはジボランがよいことを発見し**83a**へと導いた。薬化学研究室は、前任の生物系の友枝宗光教授のあとに金子教授が赴任されたので、合成系の器具などはほとんどなく、実験上の様々な工夫を余儀なくされたが、これはのちに水の存在する状況でも進行する反応の開発に大いに役立った。しかし、高压接触還元装置は工夫の仕様もなく、幸い北陸大学の土屋隆教授からお借りできて試したところ、好収率で**81a**から**83a**へと誘導できることが分かった。⁶⁾

81bの場合にも**81c**を経由して高压接触還元により、好収率で**83c**へと誘導でき、1位置換イソキノリン(X, Yがそれぞれ-CHR-, -NMe-)の場合でもScheme 15は有効であった。²⁵⁾さらなる展開として、X, Yがそれぞれ-NH-, -NH-; >C=O, -O-; -CH₂-, -O-(**84**はそれぞれ、シンノリン,²⁶⁾イソクマリン,²⁷⁾イソクロマン²⁸⁾)の場合でも、期待通り好収率で目的物を与えた。したがって独自の4位置換インドール合成法を、計画通りに一挙にまとめて創造する事に成功した。その他の方法も含めて、これらの詳細は総説を参照されたい。^{6,7)}

9. 麦角アルカロイド全合成研究と夢にみた1-ヒドロキシインドール誘導體群の創造

インドールの直接酸化は依然として、タール生成を繰り返し、「3位非置換のインドールを酸化したり、酸処理したりするのは、タールばかりさ」という先輩達の助言を再確認していた。しかしScheme 3に示した2,3-ジヒドロインドール(**22**)から**23**合成を志向して、既知の酸化剤を忍耐強く根こそぎ試みる中、酸化剤を弱めていくと、結構いろいろな物を単離できることが分かってきたが、1-ヒドロキシインドールではなかった。

目的の成果が出ないまま第3の節目、青壮年時代を終わるのでは、研究者として寂しい限りであるので、日産化学工業㈱の協力の下に植物成長促進作用の薬理試験を行って頂きながら、「食糧増産・砂漠の緑地化」の夢に向かって、インドール骨格にハロゲンや諸官能基を持つインドール酢酸やインドール-3-アセトニトリルの合成プロジェクトを開始した。平行して、自分たちの知的財産である4位置換インドール合成法を用いて、独創率(OR)の高い全合成

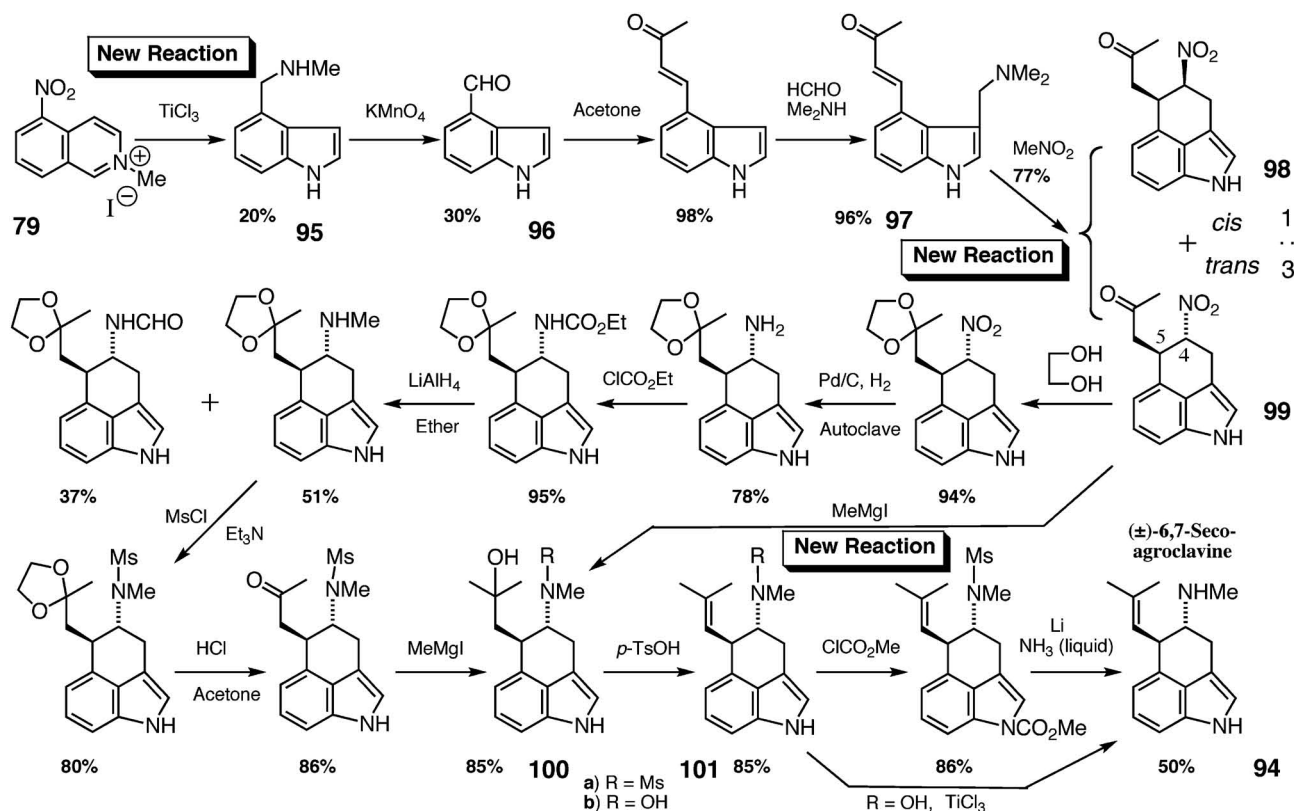
の実例を創造するという目標を抱いて、麦角アルカロイド全合成プロジェクトも開始した。

構造の異なる全タイプの麦角アルカロイドの全合成を試みる際の共通中間体として、われわれはScheme 16に示す6,7-セコアグロクラビン(**94**)を標的化合物として選んだ。三塩化チタンと反応して**79**から**95**を得る新たな反応を創造し、²⁹⁾**95**を酸化してインドール-4-カルバルデヒド(**96**)を合成できた。さらに工程を進めて、グラミン体(**97**)をニトロメタンと反応して、3環性4,5-シス体(**98**)及び4,5-トランス体(**99**)の1:3混合物を得る新反応を創造した。³⁰⁾通常グラミン体とニトロアルカン類との反応は、ダイマーやトリマーを生成し、モノ置換体合成には使用できないという報告に挑戦し、リン原子の配位効果を利用してトリ*n*-ブチルホスフィンに触媒とする新反応を開拓できた。³¹⁾以後本法は、インドール系天然物の全合成に世界的に広く使用されている。

さらに**99**から一連の既知反応を適用し、**100a**を経由して、われわれグループとしての最初の6,7-セコアグロクラビン(**94**)の全合成を達成した。³⁰⁾本法は15工程を要し、その内にわれわれの反応を2工程含む。したがってORは $100 \times (2+1) / (15+1) = 19\%$ である。

10. 効率よい3環性麦角アルカロイド全合成法を求めて

Scheme 16のルートでは保護基を使用し、**99**から**100a**に至る7工程には、頭の冴えが感ぜられず、必然的に工程数は15と長くなっている。またそのOR値は満足できるものではない。もしも**99**から**100a**に1工程で変換できたらOR値は高くなる。この思想に基づき**99**から**100a**と等価な**100b**へと誘導する新反応を開拓することに成功した。すなわち、グリニャール試薬のヨウ化メチルマグネシウムと**99**とを反応させて、金属由来する還元力を利用して、ニトロ基から生成するニトロソ基とカルボニル基の双方へのメチル基導入を一挙に達成する試みである。試行を繰り返した結果、グリニャール試薬を30-50倍以上過剰に使用すると目的を達成できることが判明した。³²⁾また**101b**を三塩化チタンで還元すれば好収率で**94**を合成できた。こうして8工程にまで短縮でき、この合成法には新反応が1つ加わったので、ORは $100 \times (3+1) / (8+1) = 44$



Scheme 16. Our Initial Synthesis of (±)-6,7-Secoagroclavine
15 Steps: OR=3/16=19%.

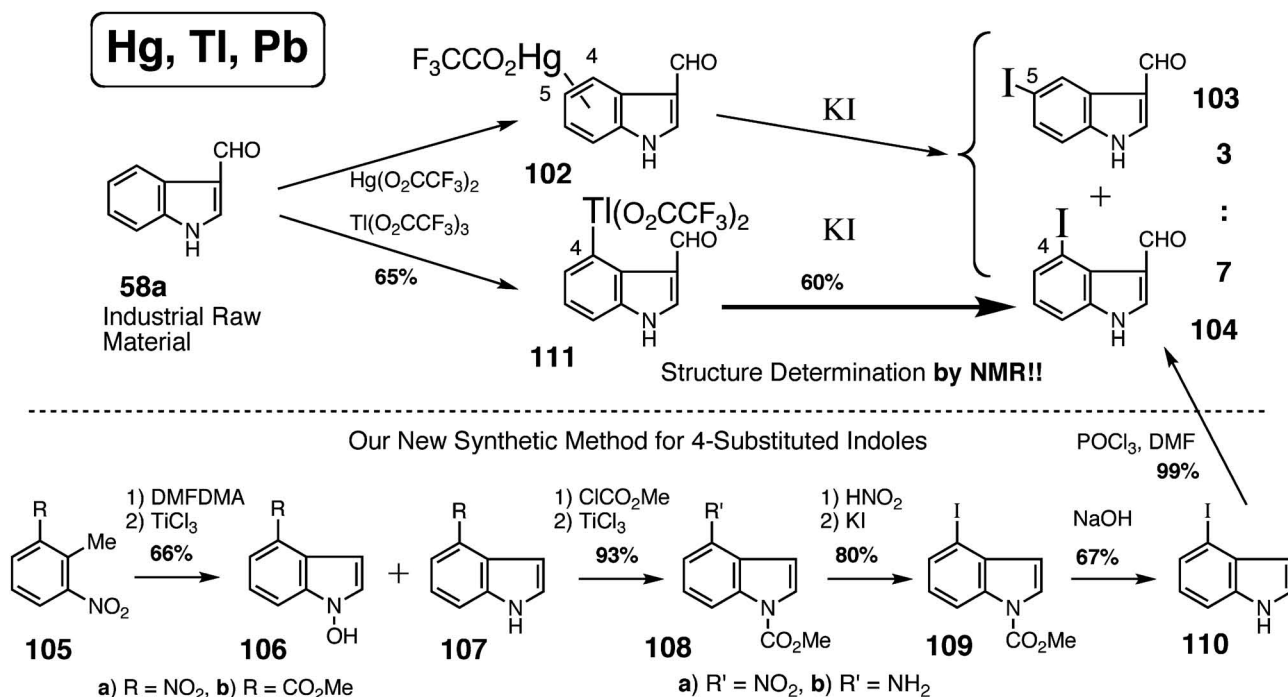
%となり良好な域に達した。しかし **IPF** や **APF** もまだ低いままであり、また通算収率が 0.03% である。この主要原因である新反応の低収率を改善するための時間はなかった。

なぜなら、Scheme 17 に示すように、Scheme 15 の第 3 の方法論として試みていた、**91** に対応する **58a** をトリフルオロ酢酸水銀(II)と反応して、生成する **102** を単離することなく Pd 触媒下オレフィンを導入すると 4 位及び 5 位置換体を生成すること、³³⁾ またヨウ化カリウムと反応させると、5-ヨード体(**103**)とともに目的の 4-ヨード体(**104**)を与えることを見出したので、戦力をこちらに割かねばならなかった。**104** の構造が 4 位置換体であるという確実な証拠を得ることと、1-ヒドロキシインドール体の生成の有無を検討するという 2 兎狙いで、長い工程ではあるが、Scheme 15 の第 2 の方法論を採用した。

まず、2,6-ジニトロトルエン(**105a**)をジメチルホルムアミドジメチルアセタールと反応後、1 電子還元剤である三塩化チタンを 6 モル用いて還元して、4-ニトロインドール(**107**)を好収率で得た。この反

応で、三塩化チタン量を減らしてニトロ基がヒドロキシルアミン段階迄しか還元されない 4 モルを用いると、夢にみていた 1-ヒドロキシ-4-ニトロインドール(**106a**)を、世界で初めて主成績体として得ることができた。³⁴⁾ また、原料を **105b** に変えれば、対応する **106b** も得られた。このとき以降、**106a, b** を原料とした誘導体の合成を通して、1-ヒドロキシインドール誘導体群の反応挙動、安定性等についてデータが蓄積し、インドールの直接酸化では 1-ヒドロキシインドール(**64**)を単離することは難しいということが分かった。必然的に 2,3-ジヒドロインドール体の酸化法へと、検討方針を切り替えていった。

ところで、3 位非置換アミノインドール類と亜硝酸とのジアゾ化反応ではタール生成のみで、これまで誰も有用物質の単離に成功していない。そこで、3 位の電子密度を下げて反応性を調節するために、**107a** を **108a** に導き還元して **108b** に変換した。ついで、Sandmeyer 反応の操作を工夫することによって 4-ヨード体(**109**)を合成後、4-ヨードインドール(**110**)へと高収率で誘導できた。こうしてイン



Scheme 17. Synthesis of 4-Substituted Indoles by Metalation

ドール化学ではタブーであった、4-アミノインドールのジアゾ化反応に成功した。³⁴⁾その後この反応も、インドール化学のあちこちで利用されている。

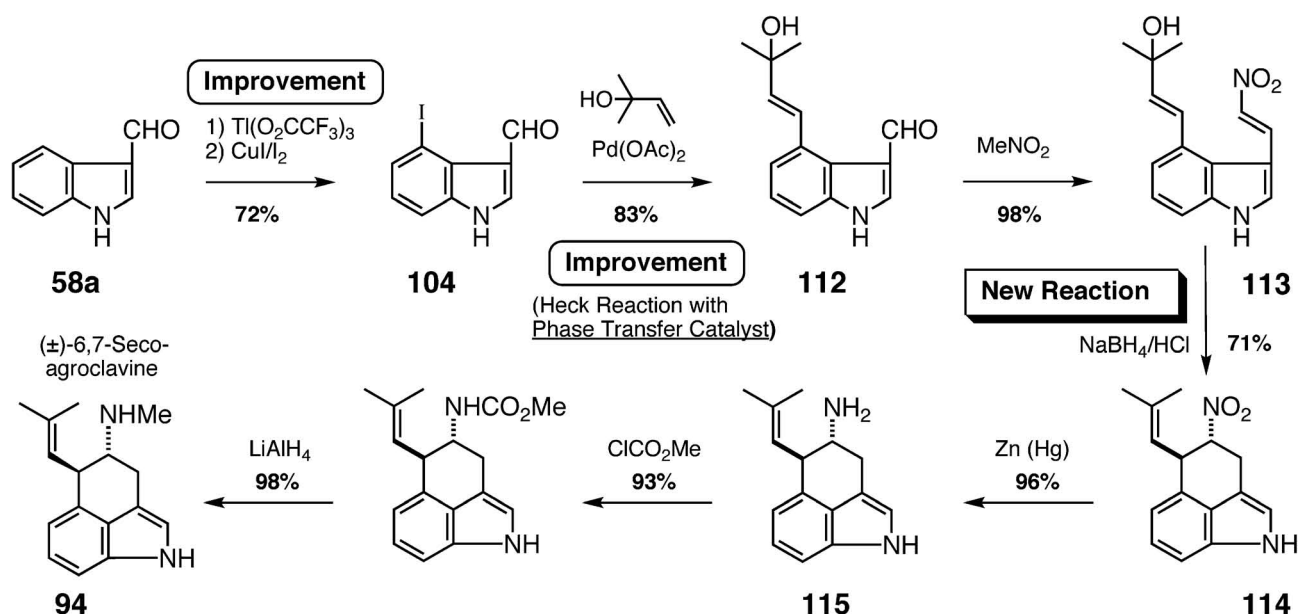
置換位置の確実な4-ヨードインドール(**110**)を手中にしたので、Vilsmeier反応を行い、得られた4-ヨードインドール-3-カルバルデヒド(**104**)は、トリフルオロ酢酸水銀(II)との反応で得られた**104**と同一であった。³⁴⁾無機化学では有名なHg, Tl, Pbという三組み元素のHgで目的の反応が起こったので、4位置換1-ヒドロキシインドールの化学の展開に振り向けていた戦力を、一段落つき次第、Tl, Pbへと展開しようと計画していた。

そんなある日Hollinsらの、**58a**から**111**を経ると、**104**のみが位置選択的に通算収率39%で得られるという報文³⁵⁾を、新着雑誌中にみつけた。**104**という化合物がわれわれの知的財産でなくなったことに大変な悔しさを覚えた。よく読むと彼等の構造決定は、単にNMRデータだけに基づいている。合成困難な4位置換インドールとの同定をしていないので、万が一、7位置換インドールである可能性を、完全には否定できない。われわれは彼等の方法を追試して、得られた**104**をわれわれの標品と同定して確認した。さらに**111**に対して、ヨウ素とヨウ化銅の組み合わせ剤を用いるとほぼ定量的に4位ヨウ素

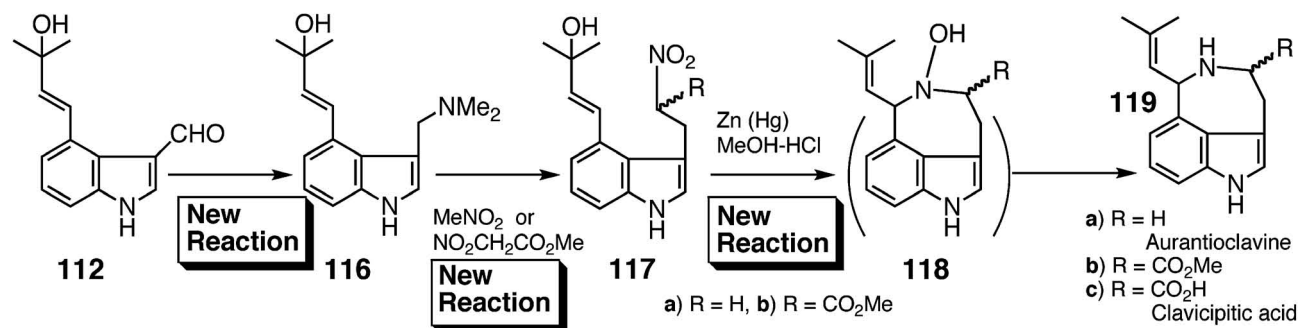
化が起こることを見出し、**58a**から**104**を72%で合成できるよう条件を改良できた。³⁶⁾

この改良Hollins反応を利用して、Scheme 18に示す6,7-セコアグロクラビン(**94**)の実用的な7工程全合成法を完成できた。また本合成法を実例として、以後に続く「保護基の全く要らない全合成」という概念も確立できた。³⁷⁾本法には、相間移動触媒を用いるHeck反応の改良による**104**から**112**の生成、**113**から**114**への新規閉環反応をわれわれの知的財産として組み込んである。先にジアゾニウム塩から得た**104**が強力な植物成長促進効果を持つことが日産化学工業の禿 泰雄博士から、また富山医科薬科大学の渡邊裕司先生からは**115**とそれから誘導したN-アルキル誘導體群がドーパミンアゴニスト作用を持つという薬理試験結果がもたらされた。**94**は単離者の知的財産であるが、**104**, **115**が有用な薬理作用を持つことを見出したので、ORは $100 \times (1+1)/(7+1) = 25\%$, APFは $100 \times 2/(7+1) = 25\%$, IPFは $100 \times 1/(2 \times 7+1) = 7\%$ と3指標を語る合成法が完成した。³⁷⁾

7員環構造を含む麦角アルカロイドのオーランチオクラビン³⁸⁾(**119a**)、クラビシピティックアシッド³⁹⁾(**119c**)の全合成は、Scheme 19に示すORの高い合成法により達成した。まずわれわれは、イン



Scheme 18. Seven-Step Synthesis of (\pm)-6,7-Secoagroclavine
Overall Yield: 36%, OR=2/8=25%.



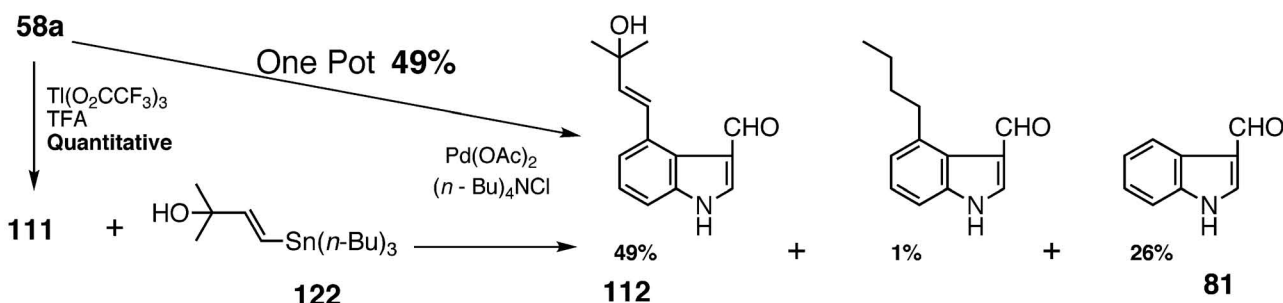
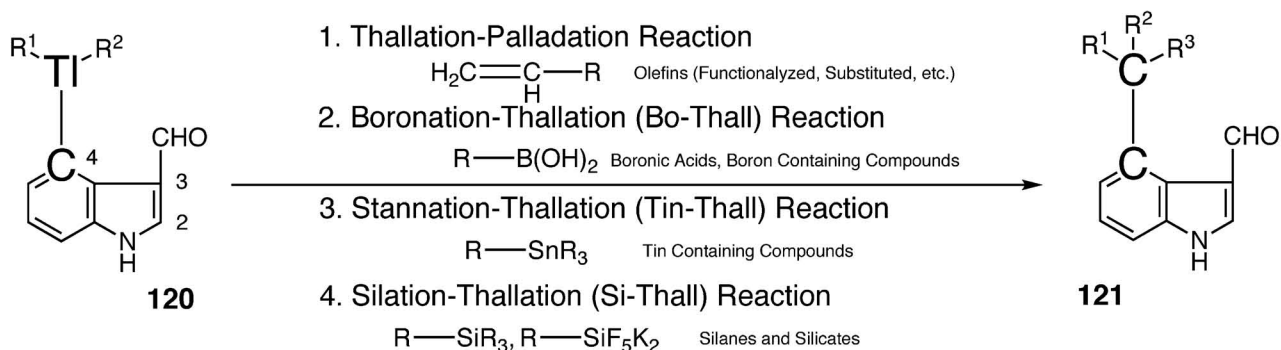
Scheme 19. Synthesis of Aurantioclavine and Clavicipitic Acid

ドール-3-カルバルデヒドを直接グラミンに変える新反応を創造した。³⁸⁾ 本反応を **112** の3位ホルミル基に適用して、グラミン体 (**116**) を得た。ついでわれわれのトリ *n*-ブチルホスフィン触媒によるニトロメタン、2-ニトロ酢酸メチルエステルとの新反応により **117a**, **117b** をそれぞれ好収率で得た。さらにニトロ基の還元の際ヒドロキシルアミン段階の寿命が長い反応系として、亜鉛アマルガムを用いて **117a**, **117b** を還元すると、それぞれ不安定な **118** 段階を経て好収率で **119a** 及び **119b** を生成した。**119b** からクラビシピティックアシッドへの誘導は、故夏目先生らにより達成されている。⁴⁰⁾

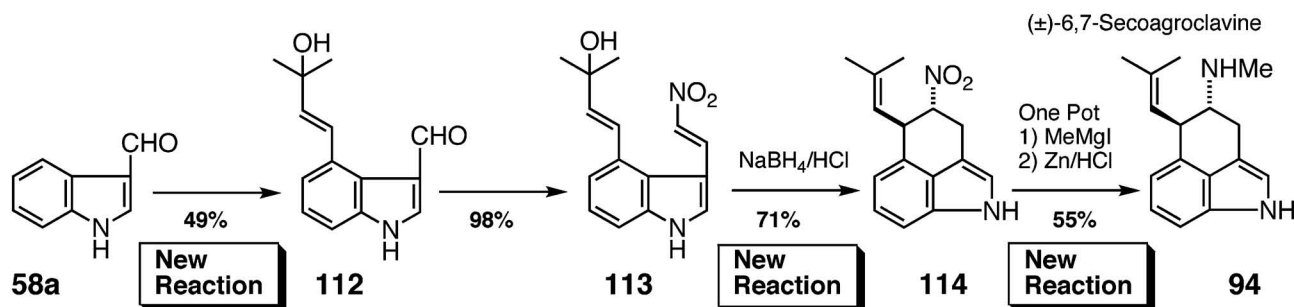
OR を高める新反応を創造するアイデアとして、Scheme 20 に示す **120** タイプのタリウム体から直接 C-C 結合を形成した **121** タイプの生成物を得る反

応を考えた。Heck 反応、Stille 反応等パラジウムを触媒とする反応が知られ反応機構も提案されているが、全く異なる機構を空想し、タリウムと諸金属間さらにパラジウムとの金属交換も考えて、**120** と金属試薬をパラジウム触媒存在下で反応すれば目的が達せられると想像した。⁴¹⁾

実際に実験してみると、面白いように C-C 結合形成反応を知的財産として創造できた。タリウム体 (**120**) とパラジウム触媒存在下オレフィンとの反応を、タレーション-パラデーション反応⁴²⁾ と名付けた。ついで、ホウ素試薬、スズ試薬、ケイ素試薬との反応はそれぞれ、ボロネーション-タレーション (ポータル) 反応,⁴³⁾ スタネーション-タレーション (チンタル反応),⁴⁴⁾ サイレーション-タレーション (サイタル反応)⁴⁵⁾ と命名した。



Scheme 20. New Methods for C-C Bond Formation
 R, R¹⁻³: an appropriate substituent.



Scheme 21. Four-Step Synthesis of (±)-6,7-Secoagroclavine
 Overall Yield=19%. OR=4/5=80%.

実例を1つ紹介する。111をパラジウム触媒存在下、錫試薬の122と反応させるチンタル反応において、112を49%の収率で合成できた。111を単離する必要はなく、58aとトリフルオロ酢酸タリウム(Ⅲ)と反応しトリフルオロ酢酸を留去後、上記の反応を行うワンポット法も実施可能で、収率も同じであった。

さらにScheme 21に示すように、Scheme 16の99→100に適用した新しいグリニャール試薬による反応を114に応用し、得られるメチルヒドロキシルアミン体を単離することなく、反応液に塩酸と亜鉛を投入して還元すれば、ワンポットでアミン体(94)

を合成できるという新反応も見い出した。⁴⁶⁾これらの簡便なワンポットによるチンタル反応と新グリニャール反応の創造により、6,7-セコアグロクラビン(94)の全合成法は、Scheme 21に示す4工程に一気に短縮でき、ここに世界最短工程による、通算収率も高い合成法が誕生した。⁴⁶⁾知的財産を集積した本法のORは、ほぼ理想に近い $100 \times (3+1)/(4+1) = 80\%$ である。こうして94が簡単に合成できるようになったので、各種誘導体合成も可能になった。構造活性相関研究を、Nに置換基を導入して実施し、薬理作用の報告のなかった94やその誘導体がドーパミンアゴニスト⁴⁷⁾であることも発見したので、

APF は $100 \times 1 / (4 + 1) = 20\%$, **IPF** は $100 \times (3 + 1) / (2 \times 4 + 1) = 44\%$ である。

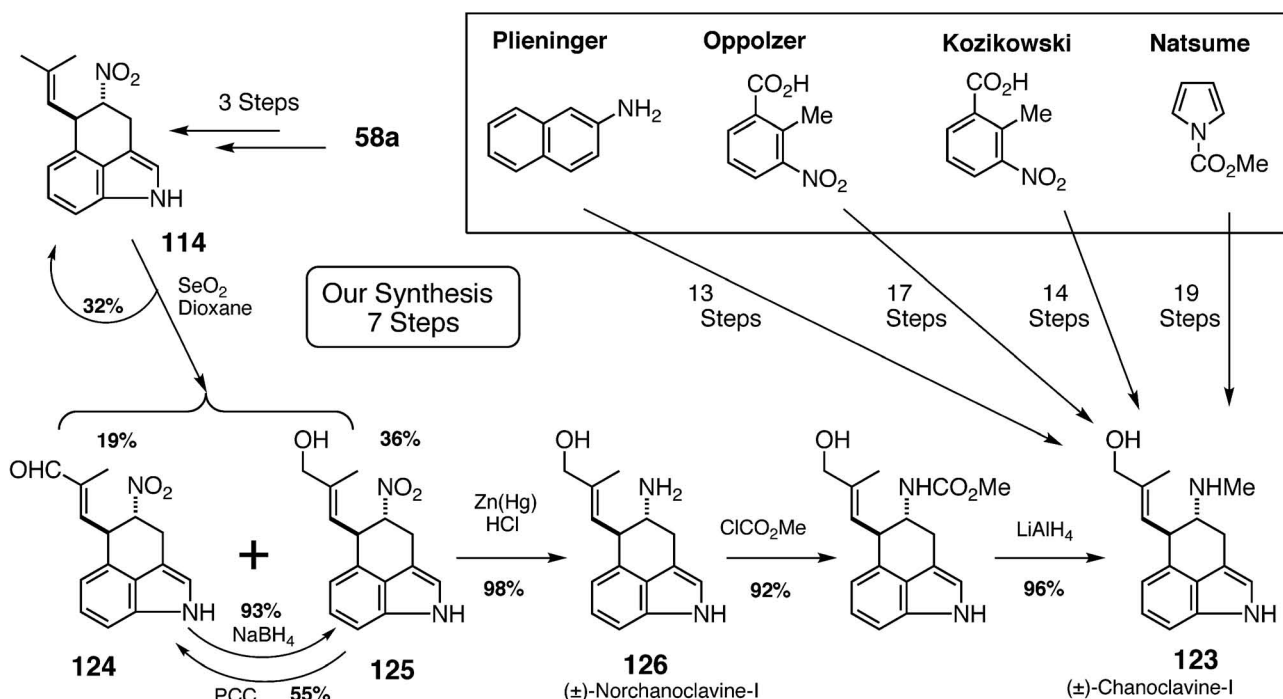
チャノクラビン-I (**123**) の全合成は、1980年代後半までに、Scheme 22 に示す 4 グループにより報告されている。Plieninger ら⁴⁸⁾ の全合成法は 2-アミノナフタレンから 13 工程、Oppolzer ら⁴⁹⁾ 及び Kozikowski ら⁵⁰⁾ は 2-メチル-3-ニトロ安息香酸からそれぞれ 17 及び 14 工程である。また故夏目先生ら⁵¹⁾ は 1-メトキシカルボニルピロールから 19 工程かけている。われわれは **58a** から 3 工程で得られる **114** を二酸化セレンと反応させて、側鎖酸化体のアルデヒド体 (**124**) 及びアルコール体 (**125**) を得た。ついで **125** を還元してノルチャノクラビン-I (**126**) を合成後、チャノクラビン-I (**123**) の全合成に成功した。⁵²⁾ **58a** から 7 工程という短工程である。

11. 光学活性麦角アルカロイドの効率よい一斉共通全合成法

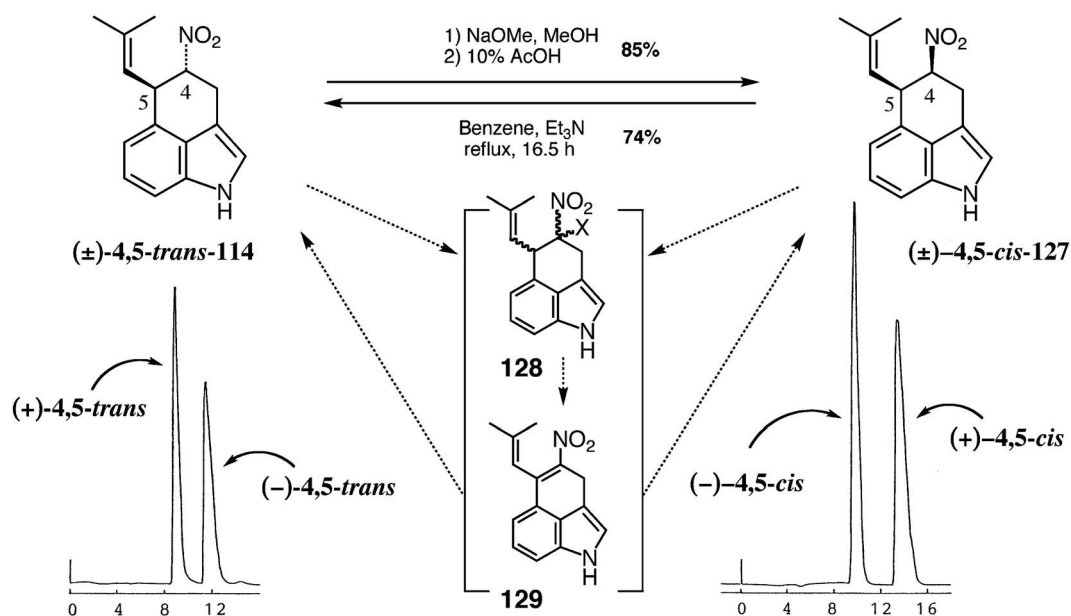
共通合成中間体として、光学活性な 4,5-トランス及び 4,5-シスの **114**, **127** を利用すれば、当初の計画通り、様々な構造を持つ麦角アルカロイドの一斉共通全合成が可能となる。そこでまず Scheme 23 に示すように、(±)-4,5-トランス-[(±)-4,5-*trans*-**114**] と (±)-4,5-シス-[(±)-4,5-*cis*-**127**] の相互変換

反応条件を見出した。ついでそれぞれについてダイセルキラルカラムを用いて検討し、スキーム中に示したように Chiralpak AS カラムで光学活性体にベースライン分離する条件をみつけた。ついで、分取カラムを用いて、(-)-[(-)-4,5-*trans*-**114**] 及び (+)-4,5-トランス-[(+)-4,5-*trans*-**114**] と (-)-[(-)-4,5-*cis*-**127**] 及び (+)-4,5-シス-[(+)-4,5-*cis*-**127**] のそれぞれを多量入手できるようにした。⁵³⁾ さらに未検討の計画ではあるが、**128** を得、HX を脱離させて 4,5 位に二重結合を導入した **129** に誘導したのち、部分還元して **114** や **127** に戻し、必要に応じ光学異性体 4 者間の相互変換を実施する計画であった。

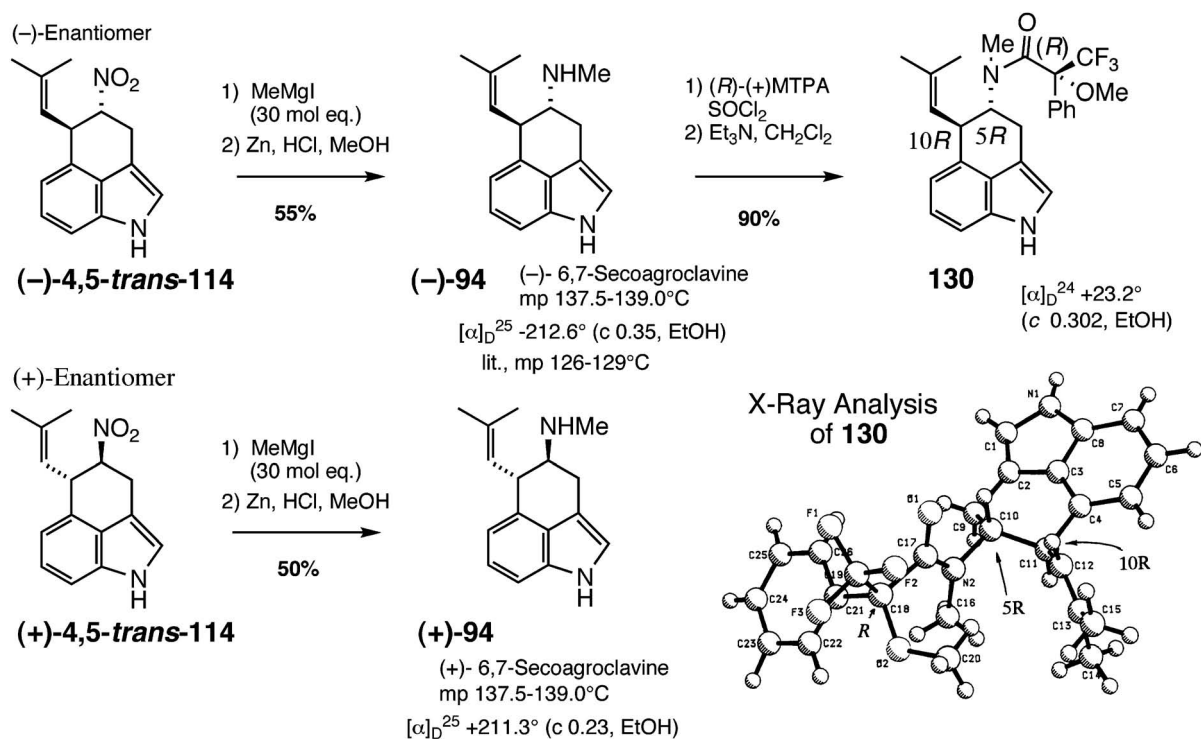
天然物の、(-)-6,7-セコアグロクラビン[(-)-**94**] の絶対構造は Scheme 24 に示すようにして決定した。(-)-4,5-*trans*-**114** 及び (+)-4,5-*trans*-**114** にわれわれのワンポット新グリニャール反応を行うと、それぞれ (-)-[(-)-**94**] 及び (+)-6,7-セコアグロクラビン[(+)-**94**] を与えた。(-)-**94** を (R)-(+)-MTPA 試薬と反応させて得られた結晶[(+)-**130**] を X 線結晶構造解析した結果が Scheme 24 に示してある。使用した MTPA 試薬の絶対配置は R と決定されているので、この結果から絶対配置の決



Scheme 22. Comparison of Total Synthesis of Ergot Alkaloids, (±)-Chanoclavine-I



Scheme 23. Chemical Conversion and Optical Resolution of 5-(2-Methyl-1-propen-1-yl)-4-nitro-1,3,4,5-tetrahydrobenz[*cd*]indoles by HPLC (Chiralpak AS, Daicel)

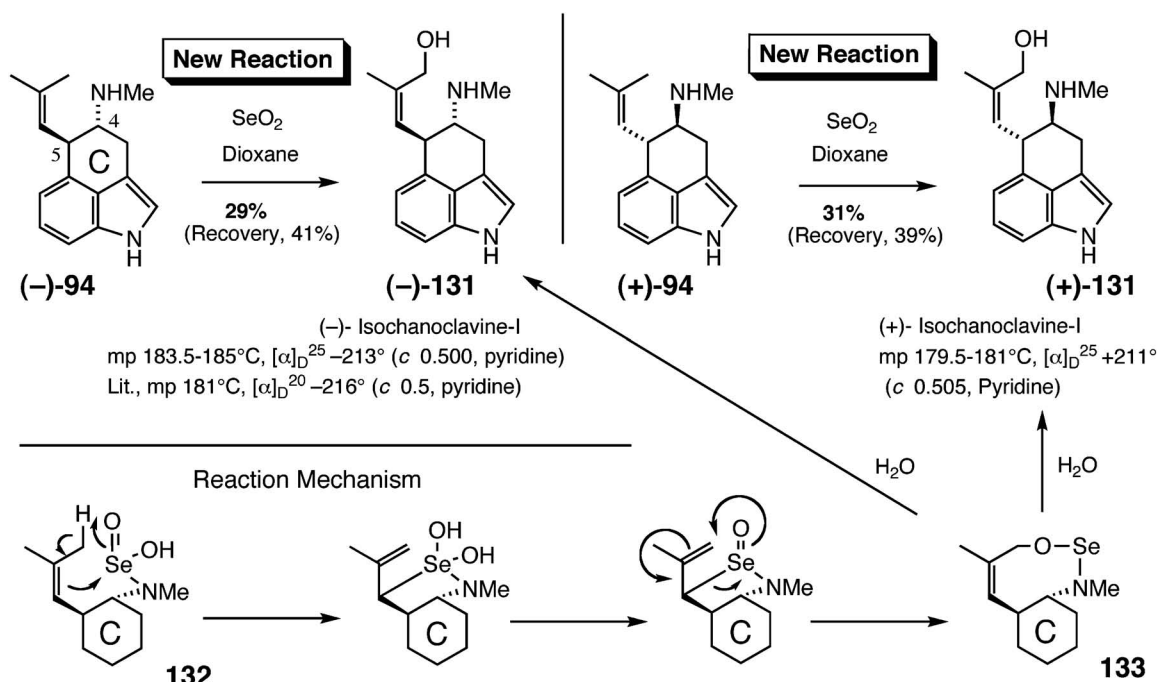


Scheme 24. The First Total Syntheses of (-)- and (+)-6,7-Secoagroclavine and Its Absolute Configuration

まっていなかった天然物⁵⁴⁾の(-)-**94**の5位, 10位はそれぞれ*R*配置と決定できた。⁵³⁾

(-)-[(-)-**131**]及び(+)-イソチャノクラビン-I⁵⁵⁾[(+)-**131**]の全合成は, (-)-**94**及び(+)-**94**をそれぞれ二酸化セレンと反応させるだけで達成で

きた (Scheme 25). この新反応は, セレンに対する4位のメチルアミノ基の配位効果を狙った反応で, **132**から**133**に至る経路での反応機構で進行していると考えている. さらに(-)-[(-)-**131**]及び(+)-イソチャノクラビン-I[(+)-**131**]のそれぞれを, オ



Scheme 25. The First Total Syntheses of (-)- and (+)-Isochanoclavine-I

キシ塩化リンと反応させれば, Scheme 26 に示すように 4 環系麦角アルカロイドの(-)-[(-)-**134**]及び(+)-アグロクラビン[(+)-**134**]も合成できた.⁵⁶⁾ (±)-, (-)-及び(+)-4,5-シス-**127**にも, 以上述べた諸反応は適用可能で, 対応するシス体の麦角アルカロイドであるチャノクラビン-II, イソチャノクラビン-II, アグロクラビン-I の(±)-,⁵⁷⁾ (-)-及び(+)-体のすべての全合成にも成功した.⁵⁶⁾

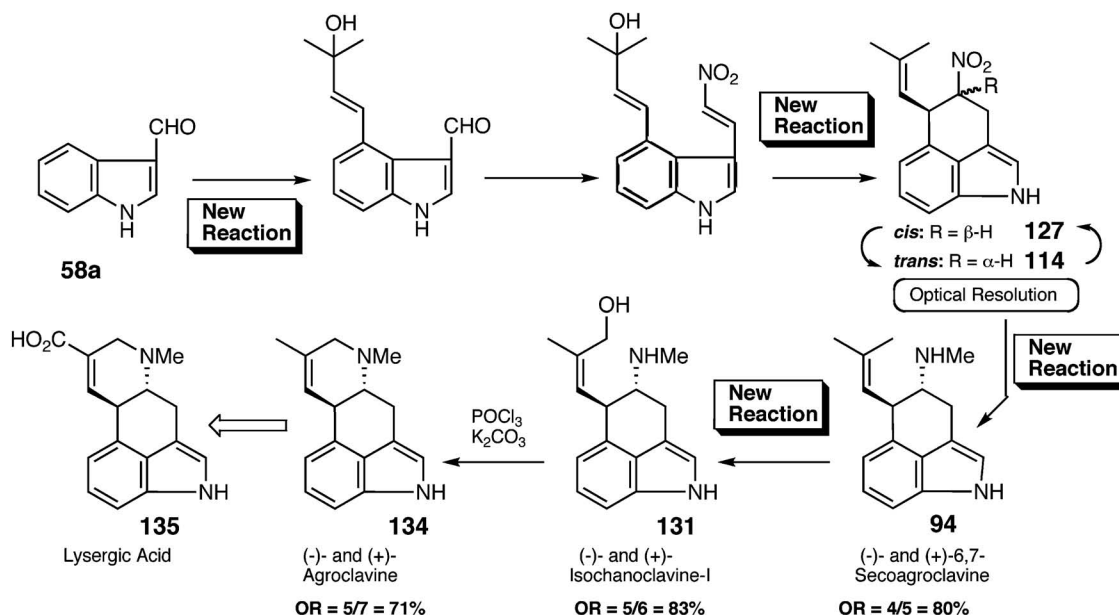
こうして, 効率よい Scheme 26 にまとめた麦角アルカロイド全合成法の確立に成功した. すなわち, 大量に入手可能な **58a** を出発原料として **114**, **127** を得たのち, それぞれを光学分割して, **114**, **127** の 4 種すべての光学活性体を入手する. ついで, **94**, **131**, **134** の(-)-及び(+)-体, それぞれに対応する 4,5-シス異性体の(-)-及び(+)-体というすべての光学活性体の全合成を共通の通常試薬, 共通の簡単なルートを用いて達成し, 3 環性光学活性麦角アルカロイド及びアグロクラビンの一斉全合成を達成できた.⁵⁸⁾ (±)-体, (-)-及び(+)-体, トランス体, シス体に関係なく, **94**, **131**, **134** の OR は, それぞれ 80%, 83%, 71%である.

本合成法を採用してもなお, アグロクラビン合成には, **58a** からいまだ 7 工程もかかっている. リゼルグ酸 (**135**) 合成には, さらに 2 工程ほど余分にか

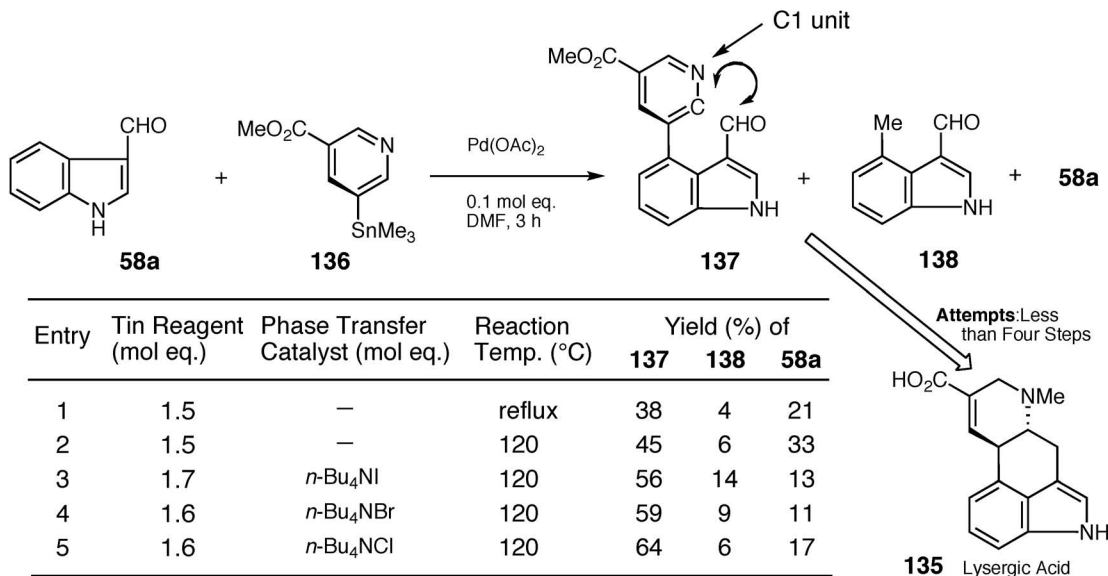
かることが予測される. 4 環性麦角アルカロイドを標的とする場合には, 本法でも満足できないので, さらに工程を短縮しなければならない. そこで, Scheme 27 に示すように, かねての計画通り, チンタル反応の試薬をピリジン骨格⁵⁹⁾を持つ **136** に変えて検討したところ, 目的通りの生成物 (**137**) を **138** の副生を伴うが, 好収率で得る反応条件を見い出せた.⁵⁶⁾ **137** は炭素原子 1 個分を除き, 標的とする **135** のすべての原子を持っている. あとはピリジン窒素上に炭素原子 1 個を導入しながら, インドールの 3 位のホルミル基とピリジン環 2 位とを結合して 4 工程以内で **135** を全合成する計画であった.

また独創率という概念を確立すること, 仮説の Scheme 9 に示した **45** タイプの化合物を与える反応が起こったときの同定用標品を得るという二重目的を持って, Scheme 28 に示すように, 標的化合物を麦角アルカロイドとは別の構造を持つ生理活性海洋性アルカロイドのバツェリン **C**⁶⁰⁾ (**139**), イソバツェリン **C**⁶⁰⁾ (**140**) を選び, 8 工程による高独創率合成法 (OR, 44%) を提示することにも成功した.⁶¹⁾ 本反応では, **58a**→**141**, **141**→**142**, **141**→**143**, **144**→**139**+**140** への反応がわれわれの知的財産である.

この間, 約 20 年に及ぶ失敗経験を積み重ねなが



Scheme 26. The First and Simple Total Syntheses of Ergot Alkaloids, (-)-6,7-seco-agroclavine, (-)-Isochanoclavine-I and (-)-Agroclavine, and Their (+)-Enantiomers



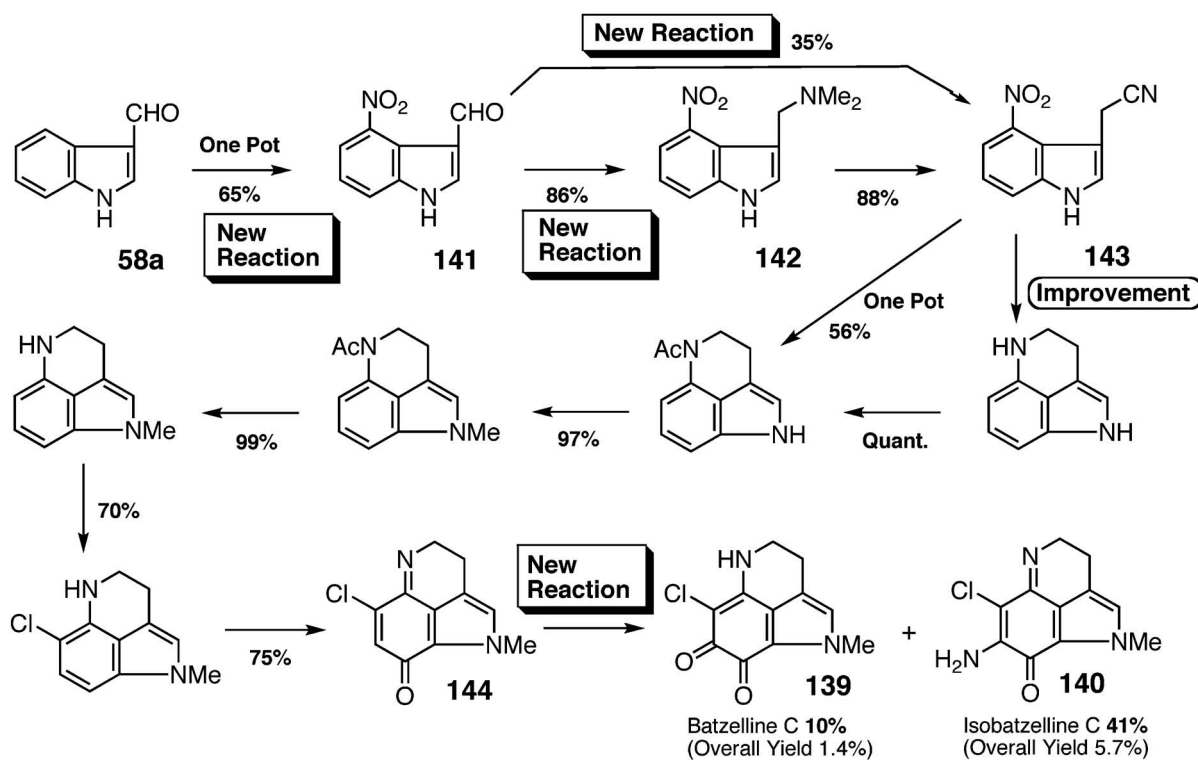
Scheme 27. Synthesis of Methyl 5-(3-Formylindol-4-yl) nicotinate

ら続けていた、1-ヒドロキシインドール化学の扉を開ける瞬間が近づいていた。

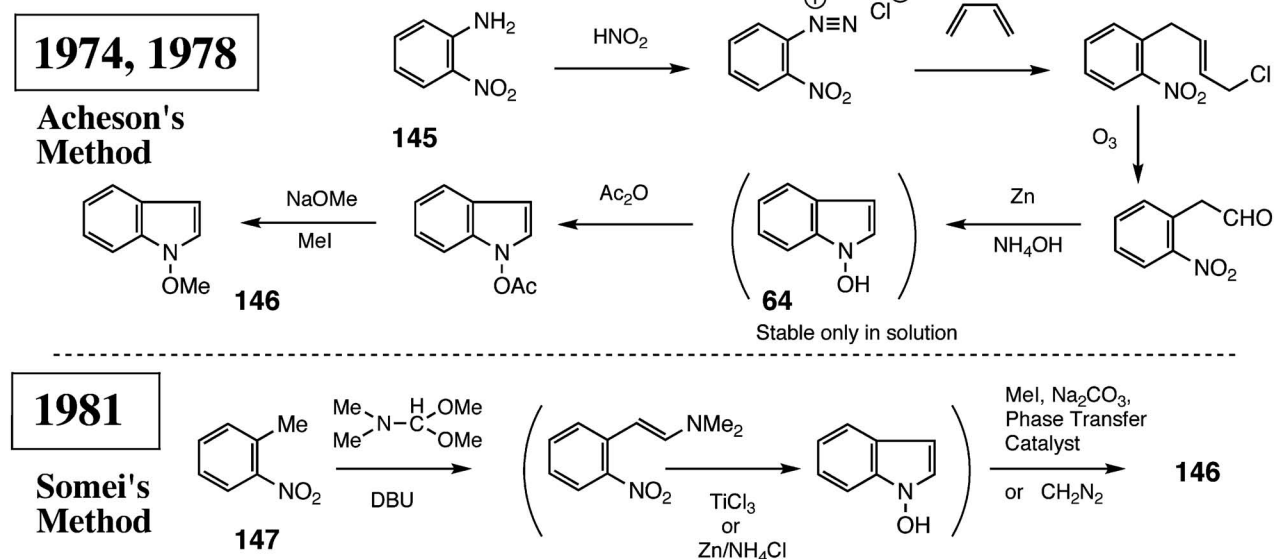
12. 1-ヒドロキシインドールの一般合成法の確立

無置換 1-ヒドロキシインドール (64) の合成についての最初の詳報が、Acheson らにより 1978 年⁶²⁾ (速報⁶³⁾は 1974 年) に報告され、われわれしか挑戦していない難題だと信じていたので、大変なショックを感じた。しかしながらわれわれの仮説の中核で

ある 1-ヒドロキシトリプトファン誘導體群は、前人未到の空想領域中にあり、最初の開拓者 (パイオニア) にならねばと、精神的なプレッシャーが強くなってきた。Acheson らの方法は Scheme 29 に示すように、2-ニトロアニリン (145) を原料とするために応用性は広くない。また結果論ではあるが、われわれのような「生合成仮説」を持たないため、単発研究でその後の展開を試みていない。しかし 1-ヒドロキシインドールの性質とその反応性を



Scheme 28. Eight-Step Total Syntheses of Isobatzelline C and Batzelline C (OR=4/9=44%).



Scheme 29. Synthetic Method for 1-Hydroxyindoles

報告し、1-メトキシインドール (**146**) になると安定であることを見出した価値は高い。

1981年に **146** 合成の第2の方法として、Scheme 17で解説した1-ヒドロキシ-4-ニトロインドール (**106**)に代表される、置換基を持つ1-ヒドロキシイ

ンドール類を合成するこれまでの経験を活かして、われわれは Leimgruber-Batcho 法を2-ニトロトルエン類縁体 (**147**) に適用する方法を開発した。⁶⁴⁾ 原料の規模は 100 mg–14 g でも、62–69%と再現性よく **146** を得ることができる。本法は広範な誘導体合

成に応用できる。しかし本法は、ジメチルホルムアミドジメチルアセタールを使用する無水反応という特殊条件が必須である。われわれは仮説の当初から、1-ヒドロキシトリプトファンの生体内産生を考えているので、1) 水の存在下、2) 過酸化水素又は酸素で、3) 室温下酸化する、という3条件を変えずに辛抱強い検討を重ねていたが、ついに Scheme 3 の仮説、22→23 を実現する待望の瞬間はやってきた。

1989年、第3の方法として Scheme 30 に示す、インドール類(148)をまず還元^{65,66}して対応する2,3-ジヒドロインドール類(149)としたのち、149 を水メタノール中タングステン酸ナトリウム二水和物を触媒として30%過酸化水素水又は尿素・過酸化水素付加物で緩和に酸化する1-ヒドロキシインドール類(150)の合成法の創造に成功した。⁶⁷ 条件検討には、反応液にジアゾメタンを添加して、不安定な1-ヒドロキシインドールを安定な1-メトキシインドール(146)に変えて単離し収率を出すという方法を採用した。その結果、146 を50%前後で生成する反応条件を見出すことに成功した。この条件は、様々な2,3-ジヒドロトリプトファン誘導體群にも適用可能で、1-ヒドロキシインドール、-トリプトファン誘導體群の一般合成法として確立することができた。^{11,14,15,68}

「夢、幻の1-ヒドロキシトリプトファン誘導體群」は、不安定とのわれわれの予想に反して安定であった。世界で初めてこの世に存在できる化合物として、手の上でコロコロと転がる結晶を眺めたときの感激は忘れられない。X線結晶構造解析も実施でき、⁶⁹ 次の13項で詳説するが、1位に水酸基が結合している証拠も示すことができた。

1-ヒドロキシインドール(64)よりも不安定な1-ヒドロキシインドール誘導體の生産には、リンタングステン酸ナトリウムを触媒とする方がよい。モリブデン酸ナトリウムも使えるが収率は下がる。オキ

ソンや *m*-クロロ過安息香酸で酸化しても10%程度の収率で得ることはできる。

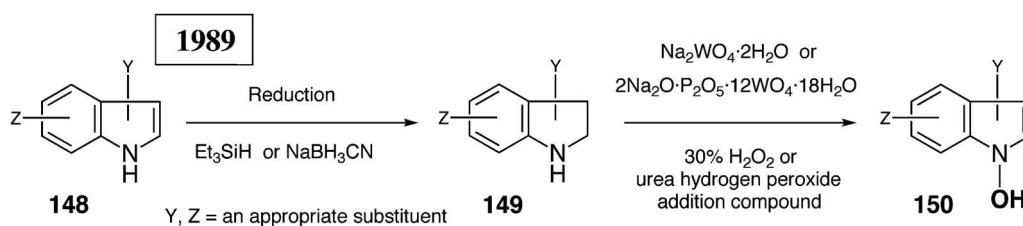
Acheson からは、総説に書くためのデータを要求されており、成功の喜びの余り、勇んで2,3-ジヒドロインドールの酸化に成功した内容を手紙で送った。さらに条件検討を重ねて、われわれの論文発表は1989年になってしまった。翌年に彼の書いた総説⁷⁰には、「2,3-ジヒドロインドールの酸化」という方法で「1-ヒドロキシインドールが生体内で生合成されるであろう」という「彼の予言」が書かれていた。それ以来、彼への一切のデータや仮説の提供は辞めた。以後、われわれの「1-ヒドロキシインドールの化学」という新規領域の成果を、われわれを引用せずに利用する欧米人も多く、「日本人は欧米人の真似ばかり」という非難は、人間皆同じ、と実感することになる。

13. 新規な学問領域、1-ヒドロキシインドールの化学

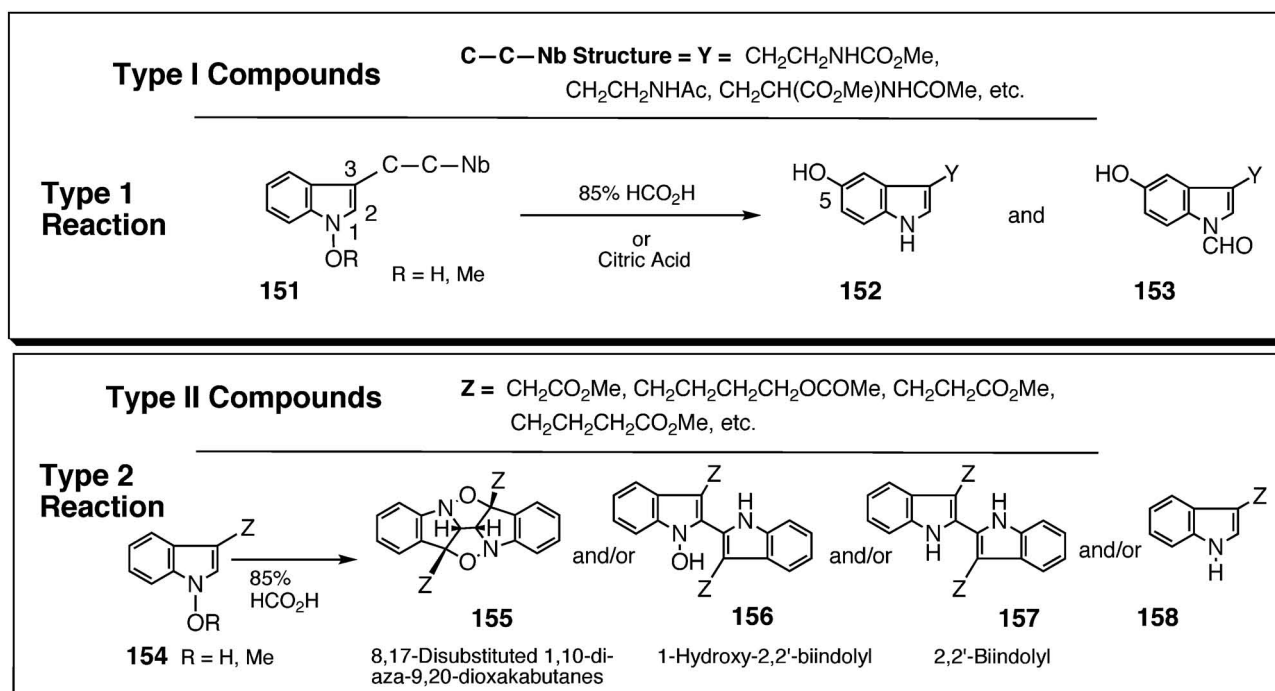
「1-ヒドロキシインドールの一般合成法」の創造を転機に、限りある研究室の戦力を、本来の「将来の夢：五大目標」追求のための想像領域であった「1-ヒドロキシインドールの化学」へと集中した。そして Schemes 2-10 で考えた空想反応が現実次第々と起こることを見出し、この学問領域は新反応、新知見の宝庫であることが分かった。その成果は、数編の総説としてまとめてあるので詳細については、それらを参照されたい。^{11,14,15,68}

本項では、特筆事項として、インドール化学での非常識と批判された「求核置換反応」が、「1-ヒドロキシインドールの化学」では、当たり前になる反応であることを明らかにできたこと、そして5位、1位及び3位での求核置換反応を取り上げて、Scheme 11 で記した理論的考察が間違いであることについてのみ紹介する。

Scheme 31 に示すように、生体内類似酸性条件



Scheme 30. Somei's General Synthetic Method for 1-Hydroxyindoles



Scheme 31. Reaction Types of 1-Hydroxyindoles

下, 例えばギ酸やクエン酸 (Krebs cycle との関連) と 1-ヒドロキシインドール類を水の存在下に反応させると, インドールの 3 位に C-C-Nb 構造を有する側鎖を持つタイプ I の化合物群 (**151**) のみが, 位置選択的に 5 位への求核置換反応を起こして, セロトニン類縁体 (**152**, **153**) を与える “タイプ 1” の反応を起こす. 一方, 3 位に C-C-Nb 以外の構造を有する側鎖を持つタイプ II の化合物群 (**154**) は, 同一条件下でカブタン類⁷¹⁾ (**155**) や 2,2'-ダイマー類 (**156**, **157**), 脱ヒドロキシ体 (**158**) を生成する “タイプ 2” の反応を起こす, という興味ある事実を見出した.^{11,68)}

これらの反応の方向を決定する因子を明らかにするため, 4 種のタイプ I に属する 1-ヒドロキシトリプトファン, トリプタミン誘導体 (**159**, **160**, **161**, **162**) の X 線結晶構造解析を行った.^{68,72)} Figure 7 に **159** についてのみ ORTEP 図を示す. その結果タイプ I 化合物群も, Fig. 8 に示すように, 1 位水酸基の酸素原子がインドール平面から約 10–15° 傾いている **163** 型の **159**, **160** と, 傾きがほぼ 0° でインドール平面上にある **164** 型の **161**, **162** という, それぞれ 2 つのサブタイプ A 及び B に分類されることが分かった.

驚くべきことに, サブタイプ A の **159**, **160** は

“タイプ 1” の求核置換反応を起こすのに対し, サブタイプ B の **161**, **162** は “タイプ 2” の反応を起こすことが分かった. すなわち, タイプ I のサブタイプ A に属する 1-ヒドロキシトリプトファン, トリプタミン誘導体から生じるインドール-1-イルカチオンの 1 位窒素は, **163** から明らかなように *sp*² 混成ではなく *sp*³ 混成に近く, したがって隣接 *p* 軌道との直交性が崩れて非局在化し, 共鳴構造を取れるため求核置換反応生成物を与えるとわれわれは考えている.^{11,72)}

さらにタイプ I 化合物の C-C-Nb 側鎖の Nb 上置換基を, アシル基からトシル基, トリフルオロアセチル基, トリフルオロメタンスルホニル基へと変えたところ, トシル置換体までは “タイプ 1” の求核置換反応を起こすのに対し, トリフルオロアセチル基以上の強力な電子求引性基が導入された場合には, “タイプ 2” の反応を起こすことも判明した.^{11,72)}

以上の実験事実を統一的に説明するために, われわれは Fig. 9 に示す仮説を考えている. すなわち, **165** に示すように, インドール平面と N(1)-O 結合のなす角度 θ の大きさと 3 位 C-C-Nb 側鎖上の Nb の立体配座及びその電子密度が 1-ヒドロキシトリプトファン化合物群の反応性を支配する要因であり,

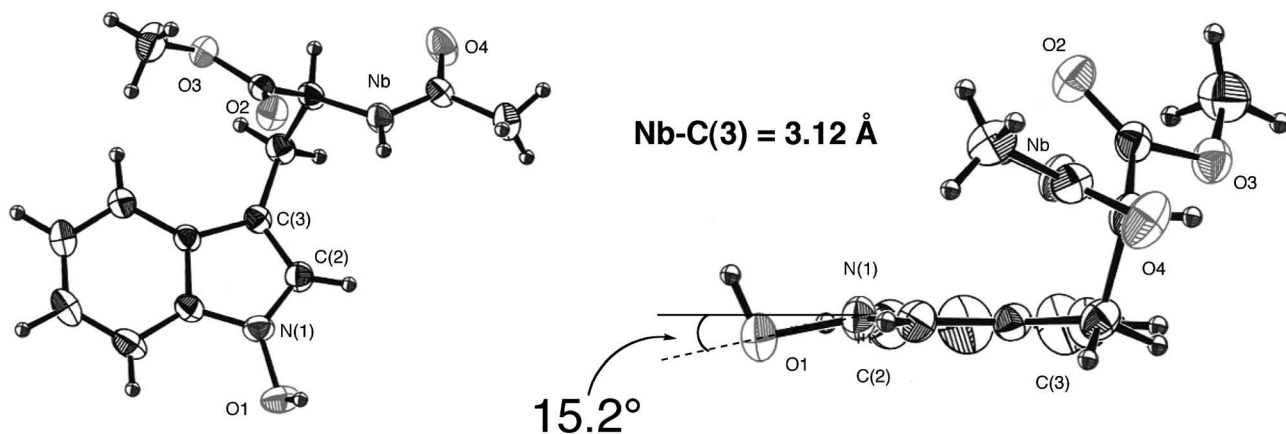


Fig. 7. X-Ray Analysis of 1-Hydroxy-Nb-acetyltryptophan Methyl Ester (**159**) ORTEP Drawing: R=0.039

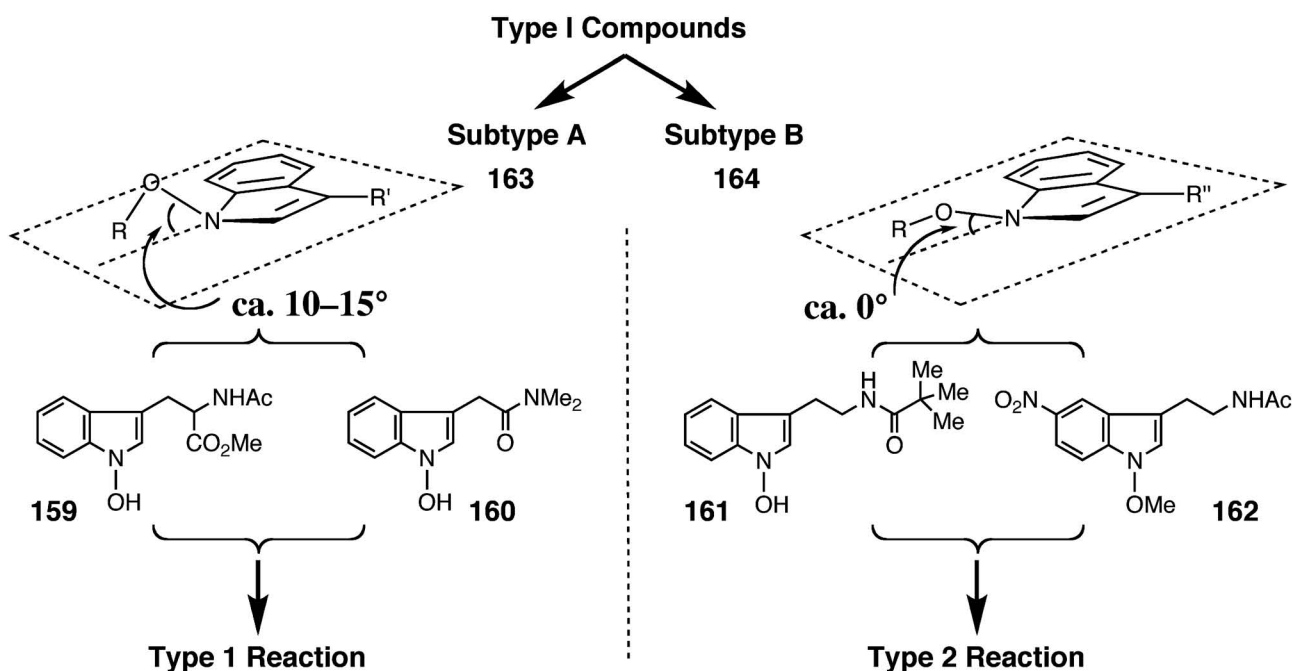


Fig. 8. Two Subtypes of Type I Compounds and Their Reactions

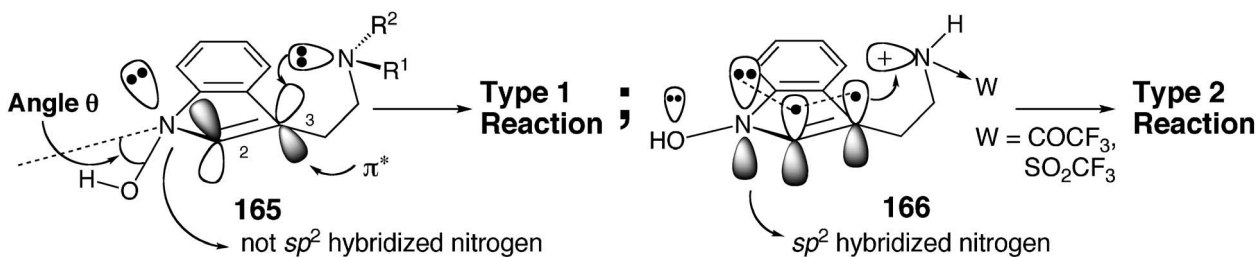


Fig. 9. Bishomoallylic Conjugation

3位側鎖上のNb窒素の孤立電子対が、インドールの2,3位の π^* 軌道と共役（ビスホモアリリック共役と命名^{11,72)}した)して、2,3位の二重結合を弱

めれば、1位窒素N(1)が sp^2 混成を取る必要がなくなり、N(1)-O結合が sp^3 混成に近くなりインドール平面と角度を持つようになる。Nb窒素置換

基の立体効果により立体配座が変化して上述の共役効果が弱くなるか消失する場合、あるいは Nb 窒素の電子密度が下がり、**166** に示すようにインドールの 2, 3 位の π 電子及び N(1) 上孤立電子対との共役が起これば、1 位窒素 N(1) は通常のインドール共役系となり平面の sp^2 混成となるので“タイプ 2”の反応を起こすと考えた。角度 θ に関して、**159**, **160**, **161**, **162** の X 線結晶構造解析による結果と B3LYP/6-31G(d, p) を用いた分子軌道計算結果は、よい一致を示している。^{11,72)} 今後さらに、「ビスホモアリリック共役」に関する分子軌道法計算による検討が必要である。

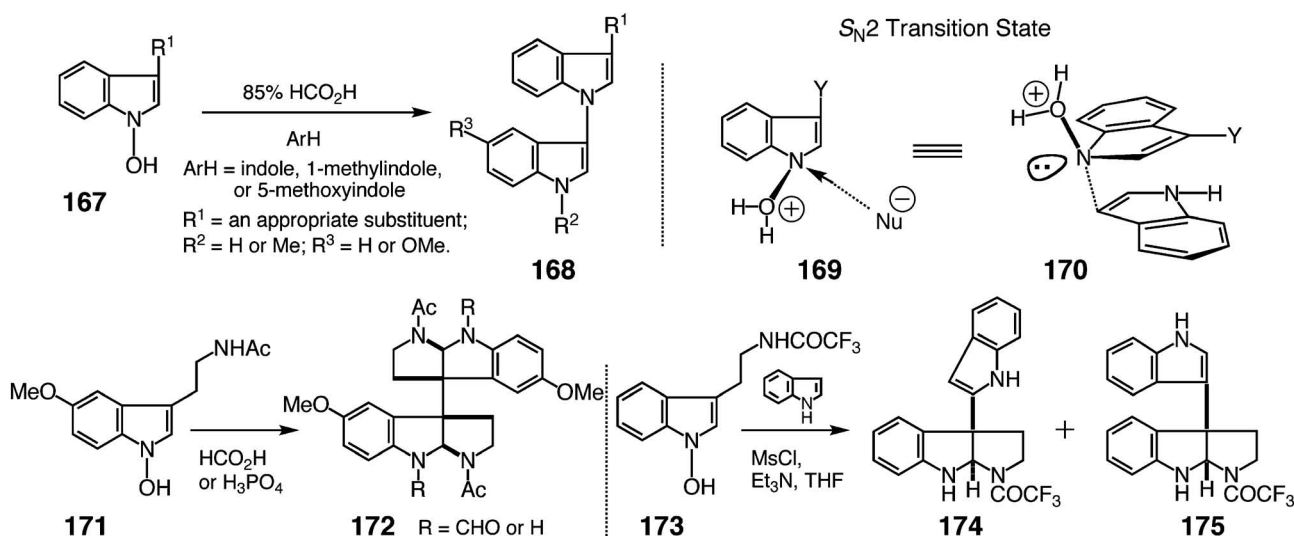
理由はいかであれ、神経細胞の中で 1-ヒドロキシトリプタミン、1-ヒドロキシトリプトファンが生成して、生体内の酸により位置選択的にセロトニン類縁体やメラトニン誘導体等を与える、という反応が「神様が生体に用意した化学反応である」というわれわれの仮説を応援するデータが得られたと考えている。

インドールの化学では前例のない、1 位での求核置換反応も当たり前になることが分かった。Scheme 32 に示すように、85% 蟻酸中でサブタイプ A に属する 1-ヒドロキシトリプトファン、トリプタミン誘導体 (**167**) をインドールなどのよい求核剤と反応させると、(1-インドール-3-イル) インドール類 (**168**) が好収率で得られることが分かった。こうして Scheme 7 に示した海洋性アルカロイドのリ

ブラリンの基本骨格である **37** タイプの骨格が 1 工程で形成できた。⁷³⁾ 本アルカロイド類の生合成を示唆していると考えている。この反応は、1 位水酸基がインドール平面から傾いているので、**169** に示す、立体的には **170** に示すような遷移状態を経る S_N2 反応機構で進行しているものと推定している。⁷³⁾

同様に仮説の Scheme 9 に示したフォリカンチン、キモナンチンアルカロイドの基本骨格 (**43**) も、1-ヒドロキシトリプタミンから 1 工程でよい収率で得ることができる。⁷⁴⁾ すなわち、**171** を 85% リン酸又は 100% 蟻酸と反応させると、期待通りの二量化反応を起こして、**3a**, **3a'**-ビスピロロ[2,3-*b*]インドール化合物 (**172**) をよい収率で与えた。

インドールなどのよい求核剤の存在下に、1-ヒドロキシトリプタミン誘導体 (**173**) を塩化メタンスルホンと反応させて、1 位水酸基をよい脱離基に変えると、反応のタイプは一変して、**3a**-(インドール-2-イル)- (**174**) 及び **3a**-(インドール-3-イル)-**1, 2, 3, 3a, 8, 8a**-ヘキサヒドロピロロ[2,3-*b*]インドール類 (**175**) を 1 工程でよい収率で生成した。⁷⁵⁾ これらは Scheme 9 に示したレプトシンアルカロイドの基本骨格 (**44**) である。1-ヒドロキシインドールを経由するこれらの反応は、以上述べたアルカロイド類の生合成を示唆していると思われる。



Scheme 32. Nucleophilic Substitution Reaction of 1-Hydroxyindoles

14. 「創薬を指向した無駄のないほぼ理想の合成法」の創造¹⁰⁾

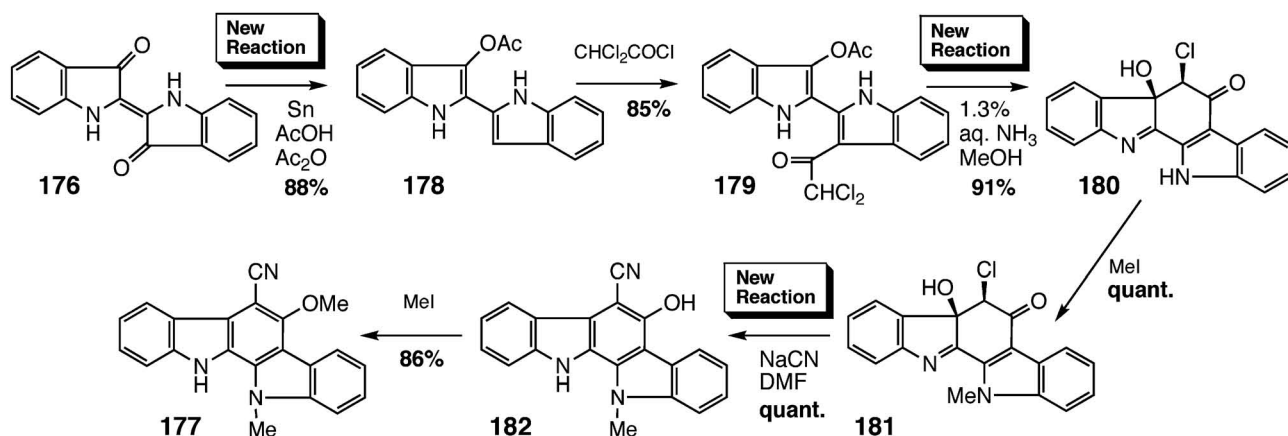
積年の努力の結果、独創率、知的財産率、実用化可能性率の定義に基づくわれわれの合成哲学と、常時持つ、1) 簡単な合成、2) 安価かつ大量生産可能な工業原料の使用、3) 生体必須成分の骨格を母核とする、4) 通常試薬と通常の実験条件の使用、5) 分子量は500以下、できれば300近辺、6) 不斉中心は持たない、7) 反応、合成中間体、標的化合物を自分の知的財産とする、8) 各工程の収率、通算収率が高いこと、9) 各反応の選択性が高いこと、という思想とを融合して、「創薬を指向した無駄のない理想の合成法」の具体例を示せる 때가やってきた。

「最初の具体例」創出への挑戦は、10年かけて「インジゴ(176)を有用合成中間体へ還元する反応群」を新たに創造することにより進展した。⁸⁾ これらを用いて、Knübelら⁷⁶⁾の発見した抗生物質、6-シアノ-5-メトキシ-12-メチルインドロ[2,3-*a*]カルバゾール(177)を標的化合物とした Scheme 33 に示す、6工程、通算収率59%の合成法を創造できた。⁸⁾ 176→178, 179→180, 181→182 及び 179, 180, 181, 182 のそれぞれが新規反応及び新規化合物群である。180は α_2 -ブロッカーであり、179, 181, 182はそれぞれが、血小板凝集抑制作用を持つリード骨格(知的財産)であり、これらは皆特許申請中である。出発物質のインジゴは、古代から染料としての機能を持ち、化合物178はテロメラゼ阻害作用を持つことが佐々木ら⁷⁷⁾により報告されている。本合

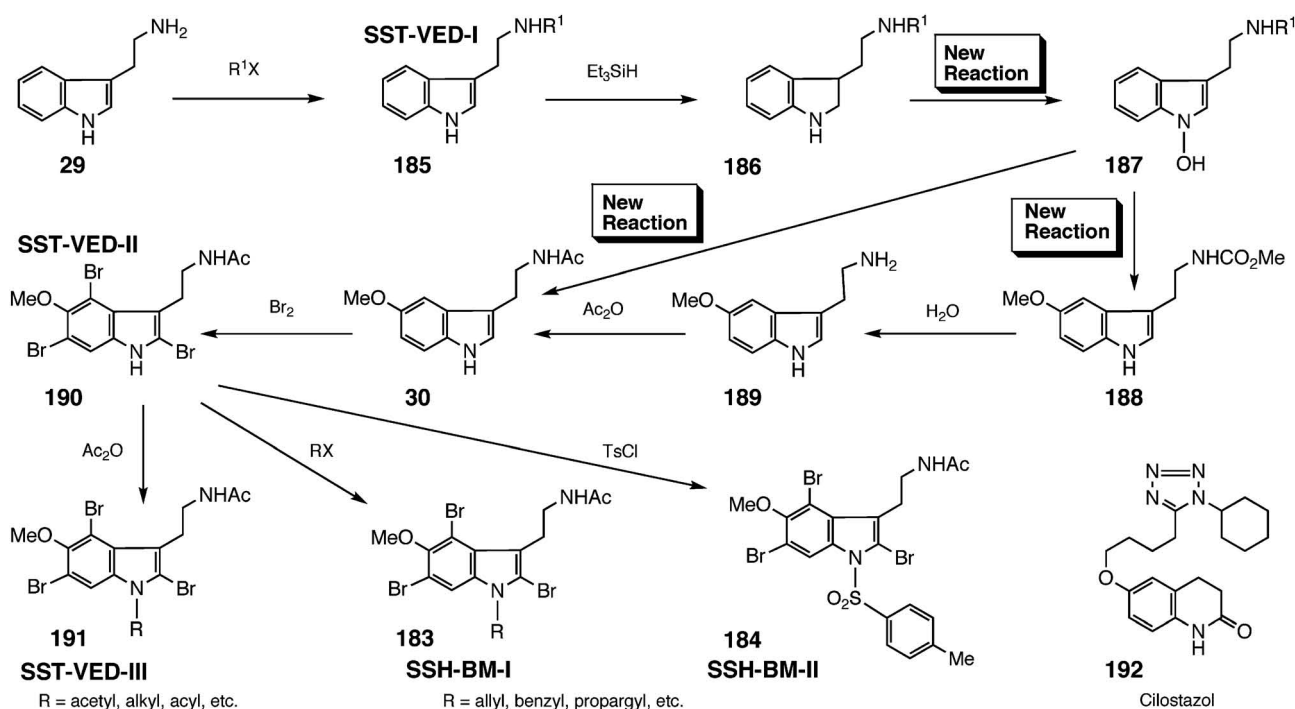
成法は、出発原料、標的化合物、合成中間体のすべてが、薬理作用又は有用な機能を持ち、実用化・企業化の可能性をすべての化合物が持っている。したがって本法は、ORが57%、IPFが54%、APFが100%であり、「ほぼ理想的な合成法」の一具体例を創造することに成功した。⁵⁾ しかし標的化合物はKnübelらの、化合物178は佐々木らの知的財産である。

より理想に近づくためには、標的化合物もまた自分の知的財産でなければならない。われわれは25年かけて、新規領域である1-ヒドロキシインドールの化学を創造して、未知の研究領域の扉を開き、⁵⁾ 数多くの新反応、新知見を発見した。その結果、「第2の具体例」を達成するために立ちはだかっていた障害が一挙に消失した。

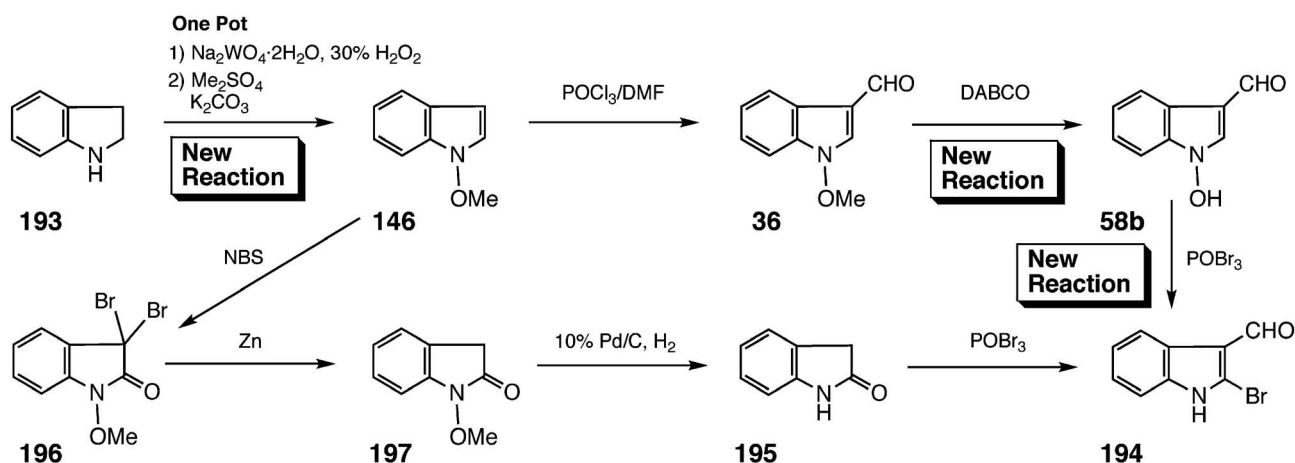
「第2の具体例」は Scheme 34 に示す、工業原料のトリプタミン(29)から6工程、通算収率38-48%による、骨粗鬆症治療薬のリード化合物群(SSH-BM-I, II化合物群と命名: 183, 184)を独自の標的化合物とする、「ほぼ理想的な合成法」である。¹⁰⁾ 骨に関する薬理試験には、共同研究者である東京医科歯科大学の服部淳彦、金沢大学の鈴木信雄両先生により開発された世界初の「金魚のウロコを用いるアッセイ法」を適用した。また共同研究者の東邦大学の重信弘毅、田中芳夫両先生の協力により、化合物群(185, 190, 191)は、ヨヒンビンに匹敵する新規かつ強力な α_2 -blockerであり、勃起不能治療薬のリード群(SST-VED-I, II, III化合物群と命名)であることが判明した。合成中間体(187)は脳梗塞、



Scheme 33. An Almost Ideal Total Synthesis of 6-Cyano-5-methoxy-12-methylindolo [2,3-*a*] carbazole



Scheme 34. An Almost Ideal Synthesis Directed toward Our Lead, Anti-Osteoporosis Agent
R¹ = an appropriate substituent.



Scheme 35. An Almost Ideal Synthesis of 2-Bromoindole-3-carbaldehyde

心筋梗塞治療薬開発のリード化合物群であり、シロスタゾール(192)よりも強力な血小板凝集抑制作用を持つことを、キッセイ薬品工業の倉科喜一博士から報告を受けた。30はメラトニンであり、188, 189を経由する別法も含め、原料及びすべての合成中間体も薬理作用を持っている。186→187, 187→30, 187→188はそれぞれわれわれ独自の新たな反応である。30から190の選択的合成⁹⁾という新知見も含め、本合成法は、ORが43%, IPFが54%, APFが100

%である。⁵⁾

「第3の具体例」は、Scheme 35に示すORが80%, IPFは55%, APFが40%の合成法である。「1-ヒドロキシインドールの化学」に基づき、工業原料のインドリン(193)から146, 36, 58bを経由して4工程で「砂漠の緑地化薬・地球の薬」として194を合成する。⁷⁸⁾ 58b→194は仮説のScheme 10における2位への求核置換反応の1例であり、194は仮説のScheme 12の62タイプに属する化合物であ

る。2-オキシインドール(195)から1工程で合成する反応操作、条件も発見済みであるが、195は比較的高価なため、146から196、197を経由して合成する方法も開拓済みである。約20年かけてハロゲン置換のIAAやインドール-3-アセトニトリル⁷⁹⁾など多くの化合物の中から選抜し、われわれの知的財産とした194及びその誘導体群(SOMRE化合物群と命名)はTable 1に示すように、単子葉植物のイネ、双子葉植物のキュウリの根の長さを期待通りに伸長させた。例えば、194(SOMRE1号)の3 ppm水溶液は、稲の根を対照と比較し1.68倍長くした。194の誘導体の198の50 ppm水溶液は、稲の根を1.46倍も長くする。一方199の3 ppm水溶液は、キュウリの根を対照と比較し1.9倍も長くした。⁷⁸⁾各種植物にも適用可能で、例えば194の1 ppm水溶液は、小松菜の根を3倍にも伸長する。根を食用とする植物にも今後応用していきたい。

15. 「将来の夢：五大目標」に対応するわれわれの知的財産

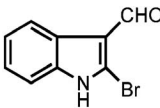
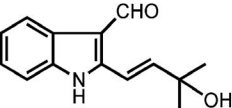
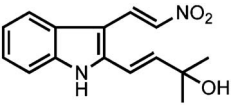
以上のようにして、五大目標を達成できる可能性を持つ知的財産を、それぞれの目標に対して創造することができた。⁸⁰⁾すなわち、1) 砂漠の緑地化と食糧増産薬の開発という目標には、SOMRE化合物群⁸¹⁾とSST-VED化合物群、^{82,83)} 2) 循環器系疾患治

療薬の開発という目標には、1-ヒドロキシインドール誘導体群、^{84,85)} 3) 認知症(老人性痴呆症)治療薬の開発という目標には、SST-VED化合物群、^{82,83)} 4) 生活習慣病薬の開発という目標には、SSH-BM化合物群、⁸⁶⁻⁸⁸⁾ 5) がん、ウイルス薬の開発という目標には、1-ヒドロキシインドール誘導体群とSST-VED化合物群を用意することができた。⁸⁵⁾

科学研究費の申請においては、長年C評価であったプロジェクトではあるが、「砂漠の緑地化」についてだけ記載する。⁸⁹⁾近年、中国内蒙古自治区のゴビ砂漠(アラ善盟のテンゲル砂漠)が急速に拡大しつつある。日本のみならず地球上各地に降り注ぐこの地域からの黄砂の発生を阻止、地球温暖化を防止する「地球上の全砂漠の緑地化」は、国連の気候変動に関する政府間パネル(IPCC)、第一作業部会の指摘を待つまでもなく、地球生命体にとって、焦眉の急を要する解決せねばならない難問題である。

筆者の緑化哲学の特徴は、以下の6点において、砂漠緑化活動をしている他の諸大学、諸団体の考え方と際立って異なる。⁸⁹⁾すなわち、1) 自然植生を破壊しない。乾燥や熱に強いという理由があっても、昔から現地に自生していなかった植物、例えば他国で生えている植物を使わない。たとえ緑化に成功しても、その瞬間に、その地の元々の環境を破壊

Table 1. Average Root Length of Rice and Cucumber

Sample	Rice Control : 46.8 mm (100%)				Cucumber Control : 12.1 mm (100%)			
	Concentration of the sample (ppm)				Concentration of the sample (ppm)			
	50	12.5	3	0.8	50	12.5	3	0.8
 194 (SOMRE1)	14	140	168	130	100	105	113	98
 198 (SOMRE16)	146	136	120	100	100	100	118	101
 199 (SOMRE14)	168	133	113	109	120	180	190	114

したことになるから。2) 現地の雨季に水を得て緑化を行い、自然のまま、徐々に昔の環境を復活する。地下水をポンプで汲み上げて灌漑する方法は取らない。灌漑は地下水位を下げ、あるいは地下水の枯渇を早めて、結局砂漠化を促進する結果になる。水を撒き過ぎると、塩分集積を惹起し、不毛の大地になる過去の失敗例がたくさんある。3) 高分子保水材、水吸収剤を使用しない。余分な化学物質を使わない。高分子（ポリマー）剤が、土壤細菌により分解されて、人畜に有害なアクリル酸や酢酸にまで分解されて、土壌が酸性となり、植物が育たない不毛の大地になる危険性が高い。4) 現地の土壌を操作しない。土壌改良剤を使うと、添加されている改良成分（有機、無機成分）が、現地の土壌の成分比を変える。その結果、現地の微生物環境が変化し、元の環境に戻せなくなる。また黄砂中に存在又は付着して、上記化学物質諸成分は基より、新たな微生物が世界各地に降り注ぐことになる。5) 植物に本来備わっている根の成長、伸長能力を引き出す無害の根伸長剤を新たに創造する。砂漠の地表面から30-40 cmの深さにある水気の部分に根が到達すれば、植物は生きることができる。冬の寒さにも凍死せずに根が残り、春に再生する。地中の水気部分にまで、根を届かせる伸長剤が緑化の成否を決定する。6) ヤギの育毛増毛薬、繁殖薬を創造する。遊牧民の収入源であるヤギは、植物を根こそぎ食べて砂漠化を助長し、促進している。同じ量の植物を食べても、カシミヤの生産量が高まり、またたくさん繁殖して食肉生産を促進する薬剤を創造すれば、遊牧民の生活を保障しつつ、ヤギの頭数を減らせ、砂漠化を阻止できる。

幸いなことにわれわれは、長年かかったが期待通りの基礎データを集積して、上記5)の解決手段として **SOMRE** 化合物群、6) については **SST-VED** 化合物群と **SSH-BM** 化合物群を手中にできた。これらを用いて、NPO 団体の協力の下に、2005年7月から2007年5月にかけて、テンゲル砂漠緑地化の基礎実験を6回、実際に現地で行った。⁸⁹⁾

遊牧民から合計8頭のヤギを買い、⁹⁰⁾ それぞれ遠く離れた2ヵ所の放牧実験地での **SST-VED1** 号服用群と未服用対照群を使った1年間に渡る実験の結果、カシミヤの量は、対照群と比較して1.2-1.7倍の増収になった。しかも、その毛は通常よりも白く

光っていて、質の高さを示唆している。⁹¹⁾ さらに服用ヤギは、繁殖能力が旺盛となって、子供をたくさんつくり、期待通りの成果が得られた。⁹²⁾

一方、**SOMRE1**号(194)の1, 3, 10 ppm水溶液、比較用のIAAの2 ppm水溶液、対照用の水溶液のそれぞれに、砂漠自生の砂藜（ナツメ）の種子を30分間浸けたのち、同条件下で、テンゲル砂漠に掘った5 cmの深さの溝に撒き適宜水やりをして、砂漠の最も厳しい8月2日からの73日間育てた結果がTable 2に示してある。対照やIAAに比べ、**SOMRE1**号は長さ、太さにおいても丈夫な根を作り出した。特に1 ppmの濃度では、対照よりも重量において8倍もの立派な根が成長した。

翌年この結果に基づき、人為的な水やりは行わず、5月からの雨期を狙い自然条件下で育てた。短い雨期間に成長し発根した根は、通常の3倍、53 cm以上（対照は平均19 cm）にまで伸長して、地表面下約40 cmの水気の存在する箇所まで悠々と到達した。さらに通常の植物が凍死する-20~-30°Cにも下がる冬期の砂漠で、対照群が凍死する中、われわれの種子から育った植物は、根が深いため全体が凍死することなく、春に芽を出した。こうして、テンゲル砂漠で1年を通して活着することを確認できた。また現地での苗や幼木の植林の際に、根を**SOMRE1**号水溶液に浸けるだけで、活着率が飛躍的に改善されることも確認できた。⁹²⁾

従来のように、穴を掘りその中に種を撒き、苗や幼木を植林する緑化活動を、地球規模で実施することは、経済的にも不可能である。そこで世界で初めての試みとして、**SOMRE1**号水溶液に浸けた種子を、典型的な砂丘表面上へ、歩きながらただ投げただけという実験を2007年5月末に実施した。⁹²⁾ 自然条件下で2ヵ月放置したのちの8月上旬での観察結果では、0.1%以上発根発芽しているという感動的な成果を得た。この実験は飛行機で種子を蒔く準備実験に成功したことを意味する。世界の砂漠の緑地化に希望の光が灯った。

16. 知的財産の社会への還元を試み

かくして今、第四の節目、老年（定年）時代がやってきた。有機合成について振り返ると、われわれは理想及び究極の合成法開発に、今一步及ばなかった。が、ほぼ理想の合成法を創造できた。⁵⁾ また、お導きと多くの研究協力者のおかげとで、想像（空

Table 2. Plant Growth for 73 Days at Gobi Desert in Inner Mongolia

	Sample				
	H ₂ O	IAA 2 ppm	SOMRE1 10 ppm	SOMRE1 3 ppm	SOMRE1 1 ppm
Root					
Root length (L cm)	18.0	21.0	22.5	36.0	42.5
Width (D mm)	1.5	1.2	1.5	2.0	6.0
D _{1/2} (mm)	1.0	1.0	0.8	2.0	4.0
Weight (mg)	620	310	360	1390	4980

Planting : August 2, 2005. Digging : October 14, 2005.

想) 上の学問領域をこの世に創造でき、五大目標それぞれに対して、具体的な解決手段として自分たちの知的財産を創造することに成功した。

これらの知的財産を現世に活かし、社会へ還元するという当初からの「大欲」を実現するために、「会社の草創」も視野におき、各目標実現のための協力企業を求めての行脚も、現在多数こなしている。ゴビ砂漠（テンゲル砂漠）の緑地化プロジェクトの現地での活動も続けながら、世界の砂漠への展開の夢も模索している。推定1億人の患者が待つ、骨粗鬆症治療薬の開発プロジェクトも、共同研究者の服部、鈴木両先生と進めている。

一方、次代を担う若者達への願いとして、修業時代あるいはもっと早い高校時代から **OR, IPF, APF** を指標とした考え方をもち、長期展望に基づく様々な領域での、「夢・不可能へ挑戦」し、知的財産を創造する人達が多数輩出されることを期待している。そんな思いから始めた、“高校生に薬学部を一日体験してもらおう事業”⁹³⁾については、日本薬学会北陸支部において多くの協力者を得て20年間継続でき、この間にたくさんの高校生達を啓発でき、薬学への道へと誘うことができた。

定年を境に、周りに壁が張り巡らされてしまう現実と、筆者の当初描いていた人生哲学とのギャップを身にしみながら、なんとか打ち破ろうと努力して

いる。錯覚かも知れないが、手の届きそうになってきた、「将来の夢：五大目標」を掴み取るための、最後の挑戦を続けていく。皆様には、引き続き、様々な形でのご支援をお願いしたい。

謝辞 東京大学、乙卯研究所、パークレイ、金沢大学時代を通して、ご指導ご鞭撻頂いた恩師、先輩の方々、「夢への挑戦」でともに戦った同志である、金沢大学薬化学研究室の職員、大学院生、学部学生、直接間接的に支援してくれた多くの協力者、支援者に感謝いたします。薬理試験では、文中ご芳名記載の各先生方に深謝致します。テンゲル砂漠で73日間の現地での観察を行われた南出武夫氏に感謝します。また、「非常識・不可能」に挑戦した辛苦を、理解し励まし続けてくださっている、妻そして家族に心から感謝いたします。

REFERENCES

- 1) Somei M., *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **30**, 354 (1972).
- 2) Somei M., Okamoto T., *Chem. Pharm. Bull.*, **18**, 2135 (1970).
- 3) Somei M., Okamoto T., *Yakugaku Zasshi*, **92**, 397 (1972).
- 4) Isogai Y., Nagata W., Wakabayashi T.,

- Narisada M., Hayase Y., Kamata S., Okamoto T., Shudo K., Somei M., *Phytochemistry*, **13**, 337 (1974).
- 5) Somei M., *Chemistry*, **62**, 116 (2007).
- 6) Somei M., *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **40**, 387 (1982).
- 7) Somei M., *Yakugaku Zasshi*, **108**, 361 (1988).
- 8) Somei M., Yamada F., Suzuki Y., Ohmoto S., Hayashi H., *Heterocycles*, **64**, 483 (2004).
- 9) Somei M., Fukui Y., Hasegawa M., Oshikiri N., Hayashi T., *Heterocycles*, **53**, 1725 (2000).
- 10) Somei M., Iwaki T., Yamada F., Tanaka Y., Shigenobu K., Koike K., Suzuki N., Hattori A., *Heterocycles*, **68**, 1565 (2006).
- 11) Somei M., *Top. Heterocycl. Chem.*, **6**, 77 (2006).
- 12) Somei M., Karasawa Y., Tokutake S., Shoda S., Yamada F., Kaneko C., The 13th Congress of Heterocyclic Chemistry, Shizuoka, Japan, Abstracts Papers, p. 33, 1980.
- 13) Somei M., *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **49**, 205 (1991).
- 14) Somei M., Fukui Y., *Heterocycles*, **36**, 1859 (1993).
- 15) Somei M., *Heterocycles*, **50**, 1157 (1999).
- 16) Sundberg R. J., "The Chemistry of Indoles," Academic Press, New York (1970).
- 17) Stadler P. A., Stütz P., *Alkaloids*, **15**, 1 (1975).
- 18) Somei M., Natsume M., *Tetrahedron Lett.*, 3605 (1974).
- 19) Somei M., Matsubara M., Natsume M., *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 2891 (1975).
- 20) Somei M., Matsubara M., Kanda Y., Natsume M., *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 2522 (1978).
- 21) Somei M., Natsume M., *Tetrahedron Lett.*, 2451 (1973).
- 22) Yamada K., Somei M., *Heterocycles*, **48**, 2481 (1998).
- 23) Somei M., Hashiba K., Yamada F., Maekawa T., Kimata T., Kaneko C., *Chem. Lett.*, 1245 (1978).
- 24) Dauben W. G., Kessel C. R., Kishi M., Somei M., Tada M., Guillermin, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 303 (1982).
- 25) Somei M., Yamada F., Kaneko C., *Chem. Lett.*, 123 (1979).
- 26) Somei M., Ura K., *Chem. Lett.*, 707 (1978).
- 27) Somei M., Karasawa Y., Shoda T., Kaneko C., *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 249 (1981).
- 28) Somei M., Shoda T., *Heterocycles*, **17**, 417 (1982).
- 29) Somei M., Yamada F., Kaneko C., *Chem. Lett.*, 943 (1979).
- 30) Somei M., Yamada F., Karasawa Y., Kaneko C., *Chem. Lett.*, 615 (1981).
- 31) Somei M., Karasawa Y., Kaneko C., *Heterocycles*, **16**, 941 (1981).
- 32) Somei M., Yamada F., Ohnishi H., Makita Y., Kuriki M., *Heterocycles*, **26**, 2823 (1987).
- 33) Somei M., Saida Y., Komura N., *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 4116 (1986).
- 34) Somei M., Tsuchiya M., *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 3145 (1981).
- 35) Hollins R. A., Colnago L. A., Salim V. M., Seidl M. C., *J. Heterocycl. Chem.*, **16**, 993 (1979).
- 36) Somei M., Yamada F., Kunimoto M., Kaneko C., *Heterocycles*, **22**, 797 (1984).
- 37) Somei M., Yamada F., *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 5064 (1984).
- 38) Yamada F., Makita Y., Suzuki T., Somei M., *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 2162 (1985).
- 39) Somei M., Hamamoto S., Nakagawa K., Yamada F., Ohta T., *Heterocycles*, **37**, 719 (1994).
- 40) Muratake H., Takahashi T., Natsume M., *Heterocycles*, **20**, 1963 (1983).
- 41) Somei M., *Adv. Pharm. Sci*, **1**, 45 (1985).
- 42) Somei M., Hasegawa T., Kaneko C., *Heterocycles*, **20**, 1983 (1983).
- 43) Somei M., Amari H., Makita Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 3971 (1986).
- 44) Somei M., Yamada F., Naka K., *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 1322 (1987).
- 45) Somei M., Ohta T., Shinoda J., Somada Y., *Heterocycles*, **29**, 653 (1989).
- 46) Nakagawa K., Somei M., *Heterocycles*, **32**, 873 (1991).
- 47) Watanabe H., Somei M., Sekihara S., Nakagawa K., Yamada F., *Jpn. J. Pharmacol.*, **45**, 501 (1987).
- 48) Plieninger H., Schmalz D., *Chem. Ber.*, **109**, 2140 (1976).
- 49) Oppolzer W., Grayson J. I., *Helv. Chim. Acta*, **63**, 1706 (1980).
- 50) Kozikowski A. P., Ishida H., *J. Am. Chem.*

- Soc.*, **102**, 4265 (1980).
- 51) Natsume M., Muratake H., *Heterocycles*, **16**, 375 (1981).
- 52) Somei M., Makita Y., Yamada F., *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 948 (1986).
- 53) Nakagawa K., Somei M., *Heterocycles*, **32**, 873 (1991).
- 54) Horwell D. C., Verge J. P., *Phytochemistry*, **18**, 519 (1979).
- 55) Stauffacher D., Tschertter H., *Helv. Chim. Acta*, **47**, 2186 (1964).
- 56) Somei M., Nakagawa K., Yamada F., The 119th Annual Meeting of Pharmaceutical Society of Japan, Tokushima, March 1999.
- 57) Somei M., Yamada F., Makita Y., *Heterocycles*, **26**, 895 (1987).
- 58) Somei M., Yokoyama Y., Murakami Y., Ninomiya I., Kiguchi T., Naito T., *Alkaloids*, **54**, 191 (2000).
- 59) Somei M., Yamada F., Naka K., *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 1322 (1987).
- 60) Tao X. L., Cheng J-F., Nishiyama S., Yamamura S., *Tetrahedron*, **50**, 2017 (1994).
- 61) Yamada F., Hamabuchi S., Shimizu A., Somei M., *Heterocycles*, **41**, 1905 (1995).
- 62) Acheson R. M., Hunt P. G., Littlewood D. M., Murrer B. A., Rosenberg H. E., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1117 (1978).
- 63) Acheson R. M., Littlewood D. M., Rosenberg H. E., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 671 (1974).
- 64) Somei M., Shoda T., *Heterocycles*, **16**, 1523 (1981).
- 65) Lanzilotti A. E., Littell R., Fanshawe W. J., McKenzie T. C., Lovell F. M., *J. Org. Chem.*, **44**, 4809 (1979).
- 66) Gribble G. W., Hoffman J. H., *Synthesis*, 859 (1977).
- 67) Somei M., Kawasaki T., *Heterocycles*, **29**, 1251 (1989).
- 68) Somei M., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **82**, 101 (2002).
- 69) Somei M., Kawasaki T., Shimizu K., Fukui Y., Ohta T., *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 1905 (1991).
- 70) Acheson R. M., *Adv. in Heterocycl. Chem.*, **51**, 105 (1990).
- 71) Hasegawa M., Tabata M., Satoh K., Yamada F., Somei M., *Heterocycles*, **43**, 2333 (1996).
- 72) Somei M., Imai K., Yamada F., Hayashi T., Nakai Y., Tokumura K., The 34th Congress of Heterocyclic Chemistry, Kanazawa, Japan, 2004.
- 73) Somei M., Yamada F., Hayashi T., Goto A., Saga Y., *Heterocycles*, **55**, 457 (2001).
- 74) Somei M., Oshikiri N., Hasegawa M., Yamada F., *Heterocycles*, **51**, 1237 (1999).
- 75) Yamada F., Goto A., Somei M., *Heterocycles*, **53**, 1255 (2000).
- 76) Knübel G., Larsen L. K., Moore R. E., Levine I. A., Patterson G. M. L., *J. Antibiot.*, **43**, 1236 (1990).
- 77) Sasaki S., Shobu Y., Mizushima T., Sekimizu K., Maeda M., The 115th Annual Meeting of Pharmaceutical Japan, Abstract Papers, No. 2, p. 270, 1995.
- 78) Somei M., Sayama S., Naka K., Shinmoto K., Yamada F., *Heterocycles*, **73**, 537 (2007).
- 79) Somei M., Kizu K., Kunimoto M., Yamada F., *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 3696 (1985).
- 80) News China, May 30 (2007).
- 81) The Hokkoku Shimbun, Oct. 21 (2005).
- 82) The Nikkei Shinbun, Nov. 17 (2004).
- 83) Somei M., Shigenobu K., Tanaka Y., JP Patent 3964417.
- 84) Somei M., Yamada K., Hasegawa M., Tabata M., Nagahama Y., Morikawa H., Yamada F., *Heterocycles*, **43**, 1855 (1996).
- 85) Somei M., JP Patent 3795093.
- 86) The Chunichi Shinbun, April 4 (2004).
- 87) Somei M., Hattori A., Suzuki N., JP Patent 4014052.
- 88) Somei M., Hattori A., Suzuki N., JP Patent 2005-209753.
- 89) The Mainichi Shinbun, May 3 (2006).
- 90) The Hokkoku Shimbun, June 5 (2006).
- 91) The Chunichi Shinbun, Sept. 27 (2006).
- 92) The Chunichi Shinbun, June 5 (2007).
- 93) Sawanishi H., *Farumashia*, **42**, 488 (2006).