

生体内インドール合成に向けた人工金属酵素およびインドール骨格を有する生物活性物質の合成研究

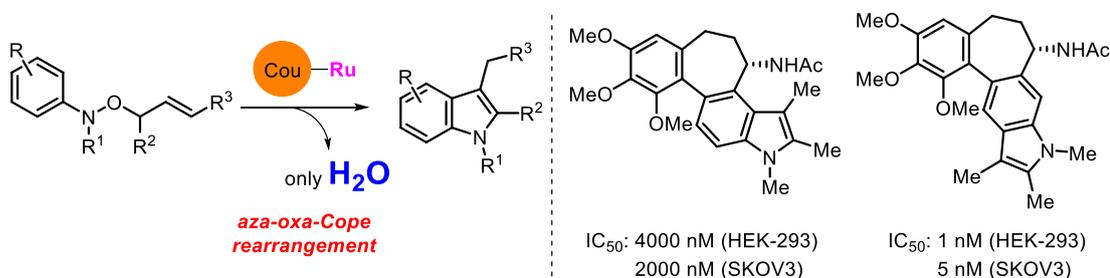
(慶大理工¹・理化学研究所²・東京科学大学³) ○雨宮 司¹・関 健太¹・高尾 賢一¹・Tsong-che Chang²・田中 克典^{2,3}・小椋 章弘¹

Synthetic studies toward artificial metalloenzymes and biologically active compounds with indole skeleton for in-vivo indole synthesis (¹Faculty of Science and Technology, Keio University, ²RIKEN, ³Institute of Science Tokyo) ○Tsukasa Amemiya,¹ Kenta Seki,¹ Ken-ichi Takao,¹ Tsung-che Chang,² Katsunori Tanaka,^{2,3} Akihiro Ogura¹

We established an indole synthesis via ruthenium-catalyzed isomerization of the double bond of *N*-allyloxylanilines with water as the only byproduct. It was also found that the olefin metathesis reaction proceeds in-vivo by using an artificial metalloenzyme with a ruthenium catalyst supported on albumin. We conceived that our indole synthesis can be applied in-vivo therapeutics with fewer side effects, and started our research toward the synthesis of metalloenzymes and biologically active compounds. We confirmed that coumarin-containing ruthenium catalyst can catalyze this indole synthesis, and pyrroloalcolchicinoids, which have indole skeleton and strong biological activity, were synthesized using this reaction.

Keywords : Indole, Ruthenium Catalyst, Therapeutic In Vivo Synthetic Chemistry

インドールは多くの天然物や生物活性物質に含まれる有用な骨格である。我々の研究室では、*N*-アリルオキシアニリンに対しルテニウム触媒を作用させることで、オレフィンの異性化、続くアザーオキサ Cope 転位が進行し、水のみを副生成物としてインドール骨格が得られる新規合成法を開発した¹。また、含クマリンルテニウム触媒をアルブミンに担持させた人工金属酵素を用いて、マウス生体内でオレフィンメタセシス反応が進行することが見出されている²。本研究では、前者の用いる触媒の中心金属が後者と同じルテニウムである点、定量的な副生成物が生体に全く無害な水のみである点、インドール骨格を有する生物活性物質が多数存在する点に注目し、前述のインドール合成法を生体内に適用することを目指した。これまでに、クマリン骨格を持つホスフィン配位子およびピピリジン配位子を合成し、これを有するルテニウム触媒がモデル基質に対して先述のインドール合成を触媒することを確認した。また、インドール骨格を有し強力な生物活性を持つピロロアロコルヒチノイドが本反応により合成可能であることを見出した。



1) T. Uchida, R. Saito, K. Takao, A. Ogura, *Adv. Synth. Catal.* **2024**, 366, 465.

2) I. Nasibullin, I. Smirnov, P. Ahmadi, K. Vong, A. Kurbangalieva, K. Tanaka, *Nat. Commun.* **2022**, 13, 39.