

重水素化インドール誘導体の実用的合成

(神奈川大学¹) ○荒井 一輝¹・山田 健¹・中川 理絵¹・岡本 専太郎¹

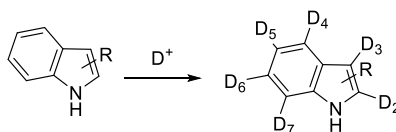
Practical Synthesis of Deuterium Labeled Indoles (*Kanagawa University*¹) ○Kazuki Arai,¹ Takeshi Yamada,¹ Rie Nakagawa,¹ Sentaro Okamoto¹

Deuterated organic compounds are widely used as a tool for analysis of reaction mechanism and metabolism of drugs. We have recently reported synthesis of deuterated auxin and its derivatives. However, the synthesis required multi-steps and it has drawback of decrease of deuterium incorporation. Based on considering the mechanism, we developed facile method for deuteration of various indole compounds under appropriate acidic condition. C-3-Substituted indole, such as IAA and IBA, could be deuterated by heating in 20% D₂SO₄/CD₃OD. On the other hand, heating with CD₃CO₂D was adopted for deuteration of C-3-nonsubstituted indole.

Keywords : Deuteration; Indole derivative

重水素化合物は、有機化合物の代謝や化学反応機構の解明などで、幅広く用いられている。我々は、これまでに植物成長ホルモンであるインドール酢酸(IAA)とインドール酪酸(IBA)の重水素化体の合成を報告している¹。しかし、その工程数は長く、合成過程で重水素化率が低下した。そこで、重水素化率が低下する機構を考察し、様々なインドール化合物を簡便に重水素化する方法を見出したので報告する。

IAA や IBA のような 3 位置換インドールは、硫酸酸性条件下重メタノール中で加熱することにより、2 位から 7 位までが重水素化されたメチルエステル体が定量的に得られた。これらメチルエステル体は、水酸化リチウムで処理することにより、重水素化率を低下させることなく、望む重水素化 IAA, IBA を与えた。本手法は、トリプトファンにも適用したところ、対応する重水素化メチルエステル体が光学純度を保持して得られた。一方、この条件では 3 位に置換基を持たないインドールの場合は、複雑な混合物を与えた。様々な条件を検討したところ、重酢酸中で 150℃に加熱することにより、効率的に重水素化出来ることを見出した。



Substrate	Conditions ^a	Temp.	Time	Deuterium incorporation ^b	yield
IAA	20% D ₂ SO ₄ /CD ₃ OD	60℃	40h	96%	quant. ^d
IBA	20% D ₂ SO ₄ /CD ₃ OD	60℃	18h	97%	quant. ^d
Trp	20% D ₂ SO ₄ /CD ₃ OD	90℃	20h	96%	quant. ^d
2-Methylindole	CD ₃ CO ₂ D	150℃	110h	84% ^c	92%
5-Methylindole	CD ₃ CO ₂ D	150℃	110h	88%	56%
7-Ethylindole	CD ₃ CO ₂ D	150℃	110h	62%	87%

^a All reaction was performed in 0.1 M solution. ^b Average at D2-D7. ^c C2-methyl group was deuterated (97% D-incorporation). ^d Isolated yield of methyl esters.

¹ 山本春佳, 島田美咲, 山田健, 中川理絵, 岡本専太郎, 日本化学会年会(2019), 講演番号 2PC-029