

86. アレン経由インドール合成法の開発と全合成への応用

石川 勇人

千葉大学 大学院薬学研究院 創成薬学研究部門 創薬科学講座 中分子化学研究室

Key words : インドール, アレン, ドミノ反応, アルカロイド, 全合成

緒言

ベンゼン環とピロール環が縮環した構造を有するインドールは、必須アミノ酸であるL-トリプトファンに含まれており、それに伴って植物、細菌、海洋生物の二次代謝産物（天然物）の構造中に散見される（図 1）。また、人類が化学合成により生み出してきた重要な医薬品、染料、有機電子材料の構造中にも数多く見受けられる。この人類にとって重要な構造モチーフであるインドールの化学合成は、19 世紀後半より始められ、これまでに数多くの有用なインドール合成法が開発されてきた。例えば、最も古く、かつ有用な合成手法の一つが、1883 年に報告された Fischer インドール合成である [1]。本合成法では、アリールヒドラジンとカルボニル化合物の[3,3]-シグマトロピー環化反応により、インドール環が構築される。現代においても天然物全合成などで頻繁に用いられている非常に重要な反応である。

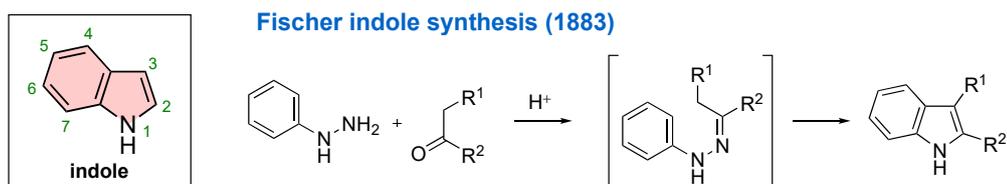


図 1. インドールと Fischer インドール合成法

1883 年に Emil Fischer によって開発されたインドール合成法。ケトンと芳香族ヒドラジンを酸性条件下混ぜ合わせるだけで化学的に重要なインドールが得られる。

我々は、インドールアルカロイドの中でも高等植物に含有されているモノテルペノイドインドールアルカロイド (MTIA) 類に着目した。MTIA の中には図 2 に示す様に、インドール-2-酢酸ユニット (1) を含有する天然物が生合成下流に一群を成している [2]。そこで、医薬資源として有望なこれら天然物群の網羅的全合成を可能とするため、インドール-2-酢酸ユニット (1) を効率的かつ温和な条件で構築可能な新規合成法を開発することにした。

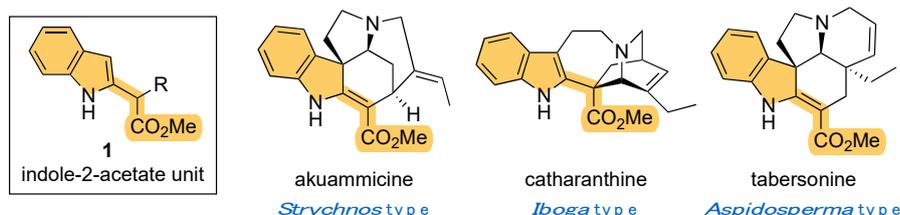


図 2. インドール-2-酢酸ユニットと本ユニットを含有する植物インドールアルカロイド
高等植物に含まれ、数々の生物活性が報告されているモノテルペノイドインドールアルカロイドにはインドール-2-酢酸ユニットを持つものが多数存在する。

方法および結果

1. インドール-2-酢酸ユニットの合成戦略

我々の立案する **1** の構築法を図 3 に示す。**1** の酢酸ユニットはマロン酸エステルを利用する。すなわち、マロン酸ジメチルの求核性を利用してアルキル化反応を行い **2** とする。続いて、エチニル化、菌頭カップリングによりアニリンユニットを導入し **3** とする。**3** のマロン酸エステル部位を Krapcho 脱炭酸法により、脱炭酸を行い、アルキン部位に電子が流れ込むことでアレン中間体が生成する [3]。続いて、アニリン窒素から分子内 aza-Michael 反応が進行することによりインドール環が構築され、**1** が得られると考えた。この手法が確立できれば、アルキル化により右セグメントを、菌頭カップリングにより左セグメントを調製することが可能であるため、さまざまな官能基を持つ **1** の誘導体が調製できる。ゆえに、本法は **1** の骨格をもつ MTIA 類の全合成研究において強力な武器となる。

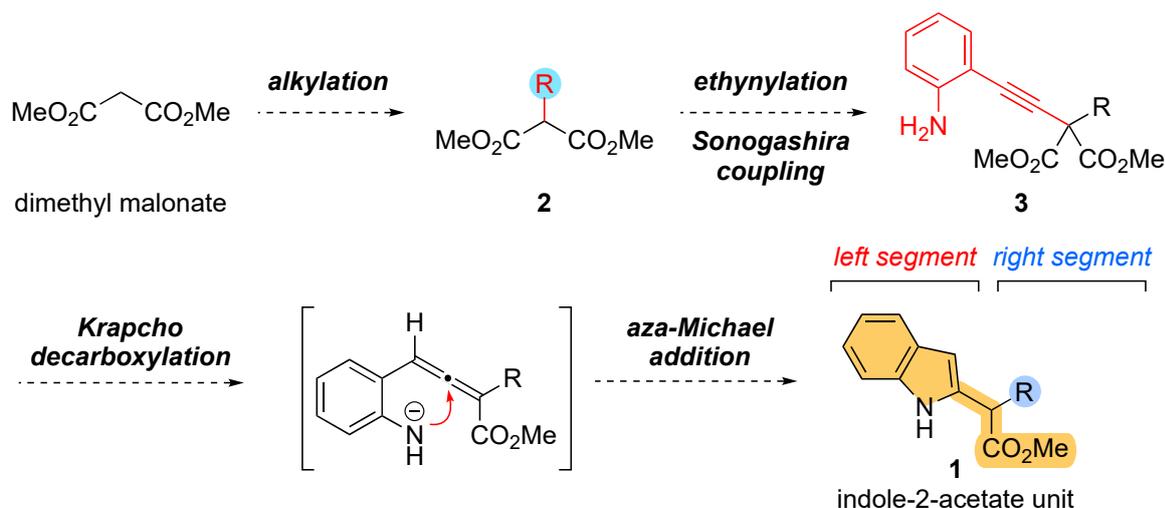


図 3. インドール-2-酢酸ユニットの合成戦略

安価なマロン酸誘導体を出発原料に用いて、右および左セグメントを自在に導入できる新規インドール合成法。これまでに例のないアレン中間体を経由することが最大の特徴である。

2. 基質合成と反応条件最適化

提案する合成戦略に従って、市販のマロン酸ジメチルを基質とし、アルキル側鎖のモデルとしてベンジル基を導入して **4** とした。得られた **4** は TMS-EBX を用いてエチニル化し、末端アルキン **5** へ変換した [4]。続いて、菌頭カップリング反応によりアニリンを導入し、モデル基質となる **6** を得た (図 4)。基質 **6** が予定通り効率的に合成することができたので、アレン中間体を経由する新規インドール合成法の検討を開始した。まず、Krapcho 脱炭酸法の常法である LiCl を用いた加熱条件に付した [5]。その結果、想定していたドミノ反応が進行し、収率 31% でインドール-2-酢酸ユニットを持つインドール **7** を得ることができた (Table 1 の entry 1、原料回収 32%)。次に、既報の脱炭酸条件のスクリーニングを開始した。まず、LiI を用いて 2,4,6-collidine 存在下加熱したところ、目的物の収率は 70% まで向上した (24 h、Table 1 の entry 2) [6]。一方、二当量の NaCN を用いた条件では、わずか 1 時間で原料である **6** が消失した (80°C、1.0 h、Table 1 の entry 3) [7]。インドール **7** の収率は 24% であったが、この高い反応性に興味を持って、本条件の最適化を行った。最終的には室温条件で反応は速やかに進行し、目的とする **7** を収率 82% で得ることができた (1.0 h、Table 1 の entry 4)。

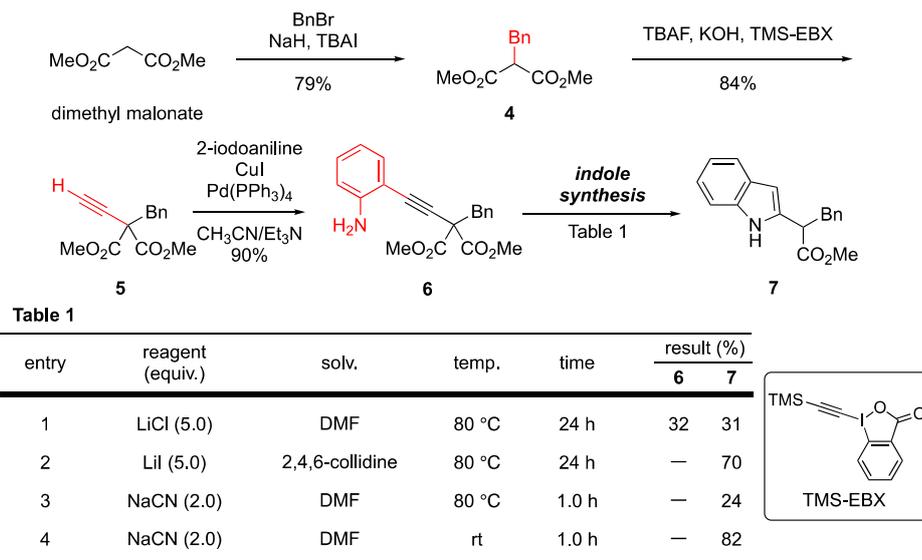


図4. 基質合成法の確立と反応条件最適化

合成戦略に基づいた基質合成法の確立および提案するインドール合成法の最適化を示している。極めて温和な条件で進行するインドール合成法を確立することに成功した。

3. 反応機構解析

最適条件において、極めて温和な条件で進行しているため、いわゆる通常の Krapcho 脱炭酸とは異なる反応機構で進行していることが推測された。そこで、NMR による速度論的解析実験を行った。その結果、原料である **6** の消費が始まると間もなく、*N*-メチルカルバマート体 **8** の生成が確認され、反応が進行するにつれて **8** が目的とする **7** へ変換されて行く様子が観察された。上記の結果より、図5に提案する反応機構を示す。基質である **6** のマロン酸ジメチル部にシアン化物イオンが付加し、Mander 試薬が脱離すると共に、我々の想定したアレン経由の aza-Michael 反応が進行し、**7** を与える (path.A)。一方、反応系内で生じた Mander 試薬はアニリンをメチルカルバマート体へと変換し、これを経由して、アレンに対する aza-Michael 反応により **8** が生成する (path.B)。続いて、**8** のメチルカルバマート基はシアン化物イオンにより除去され、最終的に目的とする **7** へと変換される。実際に、別途合成した **8** を基質とし、今回開発した条件に付すと **7** へ変換されることを確認した。

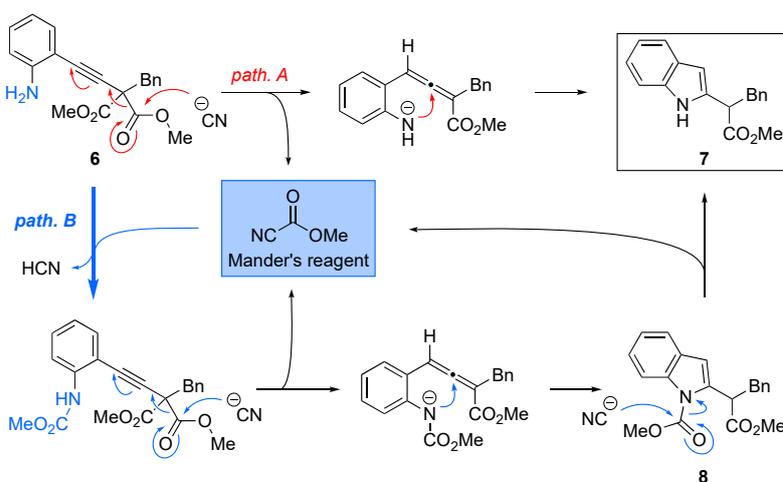


図5. 推定反応機構

NMR による速度論的解析と中間体の補足実験により反応機構を提案するに至った。予期せぬカルバマート中間体を経由する特異的な反応である。

4. 基質一般性の検討

反応機構の理解も含めて、新規インドール-2-酢酸ユニット構築法の開発に成功したので、基質一般性の検討へ移行した。まず、インドールの芳香環上に官能基を導入してその反応性を調べた (図 6)。その結果、反応時間に差はあるものの、電子供与基、電子求引基のいずれを付与した基質においても反応は問題なく進行し、高収率でインドール化合物が得られた (化合物 **7a**~**7e**)。また、 R^2 側鎖に関して、直接芳香環であるフェニル基が付加している基質においても 81% で目的とする **7f** が得られた。加えて、インドール部位にピリジン環、ナフタレン環を持つ誘導体 **7g**、**7h**、および側鎖にラクトン環を持つ誘導体 **7i** を合成することに成功した。さらに我々は本反応の基質を大胆に変更し、インドール環以外のヘテロ環構築反応へ展開した (図 7)。すなわち、基質をアニリンからフェノール誘導体 **9** へと変更した結果、対応するベンゾフラン **7j** が高収率で得られた。さらに、基質をアニリンからベンジルアミン **10** に変換した結果、同様の反応機構で閉環した後、空気酸化による芳香環化が進行し、イソキノリン誘導体 **7k** が収率 73% で得られた。なお、本反応を進行させるためには、反応温度を室温から 80 度に上昇させる必要があった。一方、我々は、反応機構の観点から β -ケトエステル誘導体 **11** を基質とした反応に興味を持った。エステルもしくはアセチル基が脱離する可能性があったが、結果として **7** が高収率で生成したことから、アセチル基選択的な脱離反応が進行することが明らかとなった。カルボニル炭素の求電子性に依存する結果である。他方、マロン酸エステルの一方のエステル基をシアノ基で置換したシアノアセタート誘導体 **12** を基質とした場合には、エステル基選択的な脱離が進行し、**7m** のみが生成物として得られた。なお、ベンゾチオフェン合成に関しては、硫黄による Pd 触媒の被毒化のためか、菌頭カップリングによる基質合成が困難であったため、試みる事ができなかった。

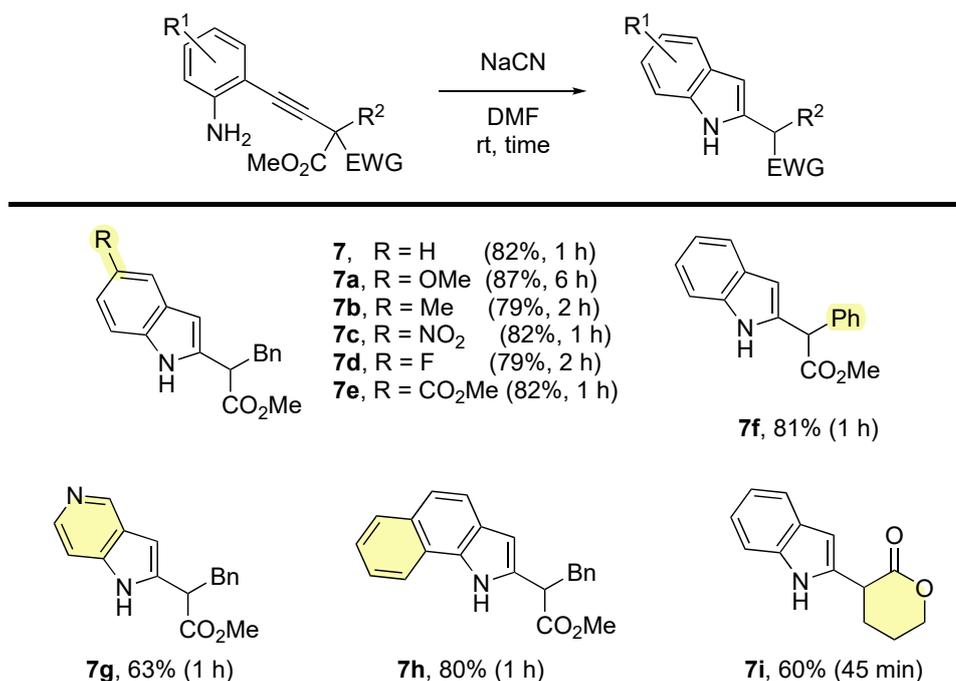


図 6. 基質一般性 その 1

インドール環上に様々な置換基を導入できる。また、アルキル側鎖についても多様性を示した。

substrates	products	condition	result
<p>9</p>	<p>7j</p>	rt, 1 h	84%
<p>10</p>	<p>7k</p>	80 °C, 20 h	73%
<p>11</p>	<p>7</p>	rt, 1 h	87%
<p>12</p>	<p>7m</p>	rt, 1 h	73%

図 7. 基質一般性 その 2

インドールだけでなく、ベンゾフランやイソキノリン合成に応用出来る反応である。
また、マロン酸エステル以外の求核剤も利用できることが示された。

考 察

多数の反応性官能基が存在する様な状況下で、温和な条件かつ高収率で進行するインドール合成法には大きな需要がある。これまでもその様な要望に応えるべく数多くのインドール合成法が開発されてきたが、複雑な天然物全合成に展開することを鑑みれば、まだまだ開発の余地が残されている。今回、我々は、創薬シーズとして有望なモノテルペノイドインドールアルカロイドの集団的な全合成およびそれらの誘導体合成を見据えた、アレン中間体を経由する新規インドール合成法を開発した。基質には、 α -アルキニルマロン酸エステル構造を組み込み、右セグメントと左セグメントをアルキル化、菌頭カップリング反応により自在に官能基導入できる様に設計した。最適化した手法では、わずかに二当量のシアン化ナトリウムを室温で作用させることで速やかに反応が進行し、インドール-2-酢酸誘導体が高収率で得られる。本反応の反応機構を実験的に精査した結果、本反応においては、通常の Krapcho 脱炭酸法の反応機構ではなく、反応系内で Mander 試薬が生成し、続いてカルバマート中間体を経由して反応が進行することが明らかとなった。さらに、本インドール合成が、幅広い基質一般性を有していること、加えて、アレン中間体に対する分子内求核付加反応を利用する本ヘテロ間構築反応が、インドールに限らず、ベンゾフランや、イソキノリン合成へも応用できることを明らかとした。この極めて温和な条件で進行するインドール合成法は、天然物全合成の終盤でも難なく進行することが強く期待される。現在、本法を応用したモノテルペノイドインドールアルカロイド類の全合成研究を展開しており、本インドール合成法の有用性を実証する予定である。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、千葉大学大学院薬学研究院の北島満里子博士、塩見慎也博士、西岡秀奈美氏、森上綜介氏である。

文 献

- 1) Fischer E., Jourdan F. Ueber die hydrazine der brenztraubensäure, Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft. 1883 16: 2241–2245. PMID: 5436656 DOI: 10.1002/cber.188301602141
- 2) The chemistry of heterocyclic compounds, supplement to volume 25, part 4, The monoterpene indole alkaloids ed. by J. E. Saxton 1994, Wiley–VCH, New York
- 3) Sano S., Shimizu H., Kim K., Lee W. S., Shiro M., Nagao Y. Expedient syntheses of conjugated allenyl esters and oxazoles through a cascade reaction of α -alkynyl malonates under alkaline conditions, Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 2006 Feb; 54(2): 196–203. PMID 16462063 DOI: 10.1248/cpb.54.196
- 4) González D. F., Brand J. P., Waser J. Ethynyl-1,2-benziodoxol-3(1 *H*)-one (EBX): An exceptional reagent for the ethynylation of keto, cyano, and nitro esters, Chemistry A European Journal. 2010 Aug 16; 16(31): 9457–9461. PMID 20645361 DOI: 10.1002/chem.201001539
- 5) Lv C., Tu Q., Gong J., Hao X., Yang Z. Asymmetric total synthesis of (–)-perforanoid A, Tetrahedron. 2017 June 29; 73(26): 3612–3621. PMID なし DOI: 10.1016/j.tet.2017.03.072
- 6) Krapcho A. P., Weimaster J. F., Eldridge J. M., Jahngen Jr. E. G. E., Lovey A. J., Stephens W. P. Synthetic applications and mechanism studies of the decarboxylations of geminal diesters and related systems effected in dimethyl sulfoxide by water and/or by water with added salts, The Journal of Organic Chemistry. 1978 Jan 1; 43(1): 138–147. PMID なし DOI: 10.1021/jo00395a032
- 7) Krapcho A. P., Glynn G. A., Grenon B. J. The decarboxylation of geminal dicarbethoxy compounds, Tetrahedron Letters. 1967 Jan; 8(3): 215–217. PMID 6037875 DOI: 10.1016/s0040-4039(00)90519-7