

【目的】 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。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。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。本研究では、効率的かつ温和な条件で進行する新しいインドール合成法を開発し、天然物全合成研究へ展開することを目的とする。

【方法および結果】 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、アレン中間体を經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。最適化した新規インドール合成法では、わずか2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、脱炭酸に続く分子内 aza-Michael 反応により、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 *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經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環構築反応が、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。

アレン中間体を經由する新規インドール合成法

