

Short Step Synthesis of 4-Substituted Indoles and Ergot Alkaloids

| | |
|-------|---|
| メタデータ | 言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属: |
| URL | http://hdl.handle.net/2297/3427 |

短工程による4位置換インドールおよび 麦角アルカロイドの合成研究

染井正徳*

Short Step Synthesis of 4-Substituted Indoles and Ergot Alkaloids.

Masanori SOMEI*

Various new methods for the synthesis of 4-substituted indoles were developed. These involved a) three step synthesis of *N*-methyl-1,3,4,5-tetrahydropyrrolo [4,3,2-*de*] isoquinolines, b) one step synthesis of 4-methylaminomethylindole, c) one pot synthesis of 4-hydroxymethylindole, d) the synthesis *via* 4-indolediazonium salts.

Short step synthesis of ergot alkaloids, (\pm)-6,7-secoagroclavine, was also achieved by 5 routes, utilizing such novel reactions as a) selective mono-alkylation of nitroalkanes with gramines, b) γ -alkylation of allyl alcohol with nitroalkanes, and c) reductive alkylation of nitroalkanes with Grignard reagents.

はじめに

筆者は、合成または全合成において以下の四要素からなる合成哲学を有している。すなわち、1) 標的化合物群に対して普遍的に適用可能な共通合成法を用い、可能な限り短工程で合成する。2) 独創率（独自に開拓した反応工程数およびルートの新規さの総和を所要全工程数プラス1で除した率）または自主開発率（独創率に既存反応を改良したかあるいは新発見を見出し適用した工程数を加えた率）の高い合成を行う。3) サンプル同定の困難さに鑑み、少なくとも二つ以上のルートで合成を行う。4) 諸選択性の高い合成を行う。

これらの理想を実現するために4位置換インドール類は恰好の標的化合物群である。なぜならこれら化合物群の合成は従来より難題とされていること、さらにその多くが顕著な薬理活性を有しており合成過程において新しい薬物を開発し得る可能性を秘めているからである。たとえば、図1に示すようにリゼルグ酸1、クラビシビチックアシッド2、チャノクラビンI3などに代表される麦

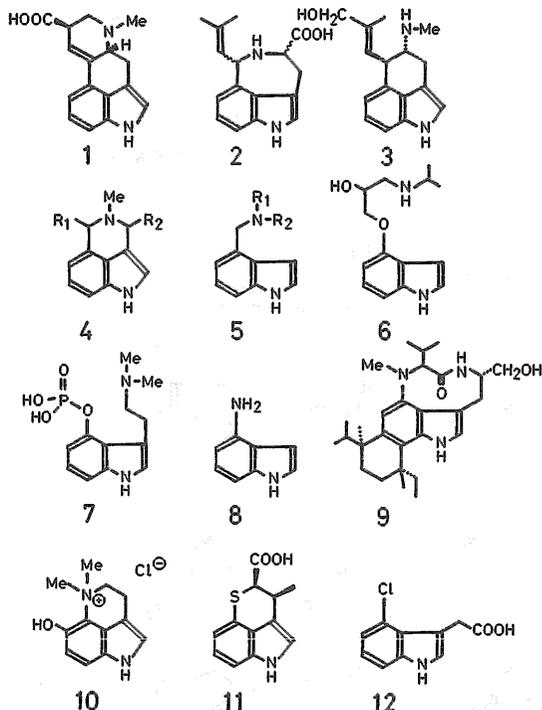


Fig.1

* 金沢大学薬学部 (920 金沢市宝町 13-1)

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kanazawa University (13-1 Takaramachi, Kanazawa 920, Japan)

角アルカロイド群¹⁾は薬理活性物質の宝庫とさえいわれ、その構造を一部修飾することにより毎年続々と新規な薬理活性物質が創製されている。1,3,4,5-テトラヒドロピロロ[4,3,2-*de*]イソキノリン類²⁾4は抗高血圧、抗うつ作用を有し、4-[*N*-アルキルアミノ]メチルインドール³⁾5はレセルピン拮抗剤、モノアミノオキシダーゼ阻害剤として知られる。ピンドロール⁴⁾6、シロシピン⁵⁾7はそれぞれ抗不整脈剤、幻覚剤であり4-アミノインドール⁶⁾8は殺虫、殺菌活性を有し、ジヒドロテレオシジンB⁷⁾9やデヒドロプロホテニン⁸⁾10は強力な毒作用を示す。また抗生物質であるチュアングキシマイシン⁹⁾11、最強のオーキシニンである4-クロロインドール酢酸¹⁰⁾12、なども知られている。

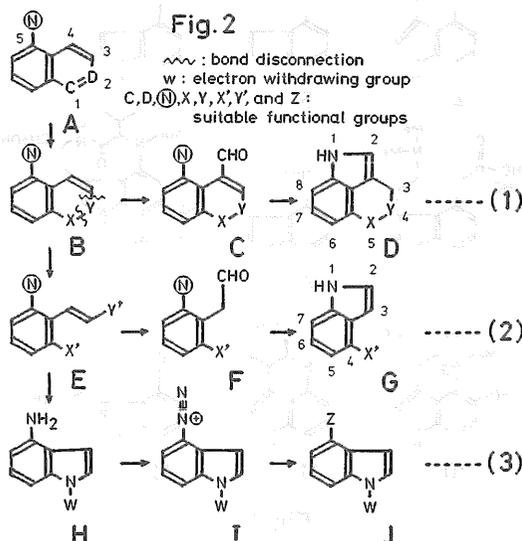
上記の化合物群は、インドール骨格の4位にそれぞれ炭素、酸素、窒素、硫黄、ハロゲンなどの官能基が存在するという構造上の特徴を有している。これらすべての化合物を合成的に供給するためには、究極的には4位置換インドールをいかに簡単かつ収率良く合成するかという命題に直面する。

筆者は4位置換インドール合成法を開発するために、第1, 第2要素を考慮して、三つの基本的な共通合成計画を案出した。すなわち炭素官能基を有する化合物群の集合に対しては式1, 2(図2)に示す一般解を、一方すべての化合物を包含するひとつの集合を標的としてとらえることにより、その最適共通合成中間体として4-インドールジアゾニウム塩を経る式3に示す解を得ることができた。これらの一般解に従って炭素官能基はもとより窒素、酸素、硫黄、ハロゲンなどを自由自在に、しか

も簡便にインドールの4位に導入する新規な合成法を種々開拓することに成功した。この事實は、模式化合物Aが潜在的に4位置換インドールであることを示している。さらにこれらの方法を発展させ、第3, 第4要素を考慮して麦角アルカロイドのひとつである6,7-セコアグロクラビンを五つのルートにより全合成することに成功したのでその経過について我々の研究結果を以下に簡単に紹介したい。

1. 式1に沿った4位置換インドール合成研究

1.1. 1,3,4,5-テトラヒドロピロロ[4,3,2-*de*]イソキノリン(化合物群4)の合成^{20,21)} 式1の模式化合物Bにおいて、X, Yとして可能な組み合わせの中から先ずX=CH₃, Y=NMeを選択し検討した。原料としては安価かつ容易に得られるタール塩基が利用できる上に、一たんD型化合物が合成できれば、化合物群4を合成しながら、4を共通合成中間体としてそれ自身に内蔵するグラミン構造を利用してその3位または5位に各種求核剤を導入して4位置換インドール類を合成し得る。そこで5-ニトロイソキノリンヨードメチラート13を原料として、図3に示す三つのルートにより目的化合物21を合成した。本図での特徴は、プロトン性溶媒中1モルの水素化ホウ素ナトリウムで13を還元して14および15の3:1混合物を収率90.2%で合成し、得られた不安定エナミン体¹²⁾14をVilsmeier反応によりエナミノケトン体16として、13より通算収率48.5%で捕捉し得ることを見出した点である。さらに16をトリエチルホスファイトと還流¹³⁾すると、ホルミル基のC-H結合にナイトレンが挿入するという新しい知見を見出すことができエナミン、エナミド構造を内蔵する興味ある化合物17を合成できた。17は極めて不安定であるが、親電子還元剤であるジボランで還元すれば、18, 19, 20をそれぞれ16より収率28.2%, 2.8%, 9.5%で合成できることがわかった。また16がメタノール中水素化ホウ素ナトリウムにより容易に還元されて23を与える点、20を2モルのメタンスルホニルクロリドと反応することにより24を高収率で与える点、インドリンの酸化に通常常用される二酸化マンガン¹⁴⁾、パラジウム付活性炭酸化¹⁵⁾が19の場合にはうまくいかず、結局N-クロロスクシイミドを用いる工夫により21を合成でき、この際6-クロル体22が副生する点等、興味ある諸事を見出すことができた。以上の如くして13より21を、 α -ルートでは3工程通算収率27%、 β -ルートでは5工程通算収率8.9%、 γ -ルートでは7工程通算収率19.2%で合成できた。



For 21 : \rightarrow α route, 3 steps, overall yield (o.y.) 27.0%.
 \rightarrow β route, 5 steps, o.y. 8.9%. \rightarrow γ route, 7 steps, o.y. 19.2%.

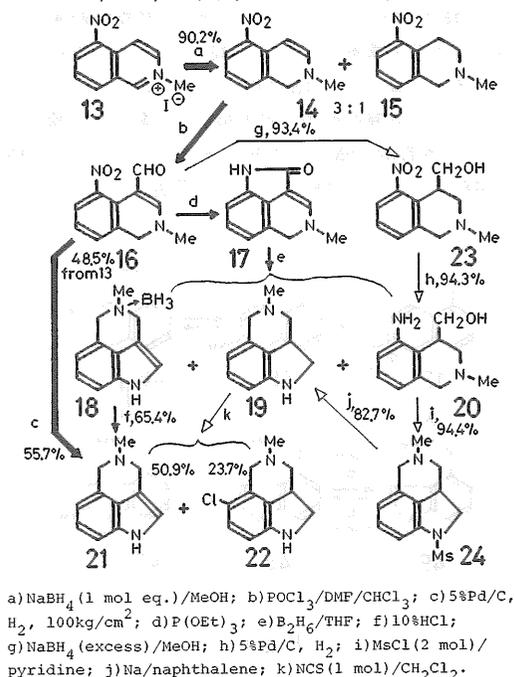


Fig. 3

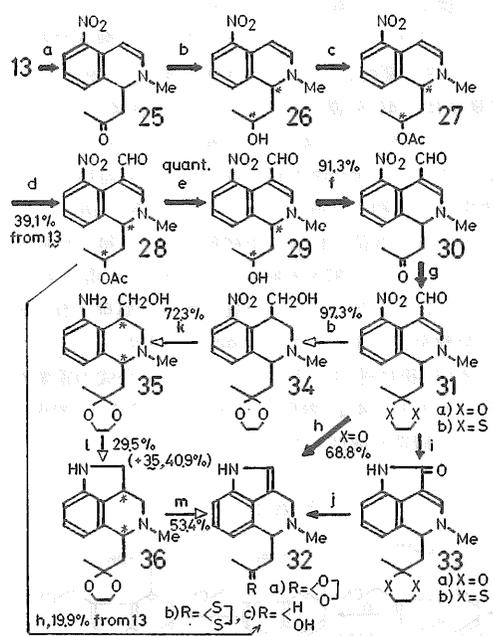
1.2. 5位置換1,3,4,5-テトラヒドロピロロ [4,3,2-de] イソキノリン誘導体の合成¹⁶⁾

模式化合物Bにおいて、 $\text{X}=\text{CHR}$, $\text{Y}=\text{NMe}$ の場合、化合物21の5位に炭素側鎖を有する化合物を合成できる。本目的達成のためには1)原料段階でその1位へ、あるいは2)21の5位へ炭素側鎖の導入をはかるといふ二つの方法が考えられるが、図4に示すような1の方法を検討し、32aを α -ルートでは、13より8工程通算収率14.7%、 β -ルートでは9工程通算収率1.6%、 γ -ルートでは11工程通算収率2.4%で合成できた。また32bは β -ルートに沿って通算収率2.5%で、32cは28を高圧接触還元することにより5工程通算収率19.9%で合成することができた。

ここで13を塩基存在下アセトン還流して得られる25は不安定であり、オキシム化、ケタール化、Vilsmeier反応等を行っても分解が起こり目的物を全く生成しない。結局還元、アセチル化、Vilsmeier反応を順次行うという工夫をすることによって25を安定な誘導体28として捕捉できた。一般的にいって、エナミン部分が他の共役系に組み込まれて安定化するが^{12,17)}Nに電子吸引基が置換している化合物¹⁸⁾では1位アセチル体は安定である

Fig. 4

For 32a : \rightarrow α route, 8 steps, overall yield (o.y.) 14.7%.
 \rightarrow β route, 9 steps, o.y. 1.6%. \rightarrow γ route, 11 steps, o.y. 2.4%.

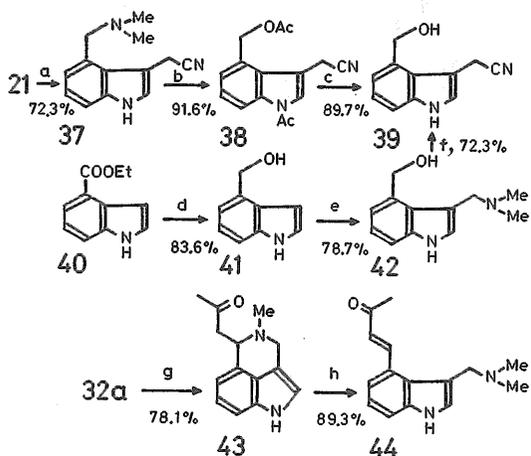


a) $\text{X}=\text{O}$
 b) $\text{X}=\text{S}$

が、25タイプのエナミン体を合成に利用したのは我々が初めてである。26 \rightarrow 29の間ジアステレオアイソマーの混合物を経る点は、後に30に酸化して解消するので問題とはならない。またトリエチルホスファイト処理して得られる33a,bは共に安定な結晶であり、カルボニル吸収もIRスペクトルにて1650 cm^{-1} 付近に認められ、インドール体への変換は水素化アルミニウムリチウムで行うことができた。これに反して、対応する5位非置換体17は極めて不安定でありカルボニル吸収もラクタム領域よりさらに低波数に移動しており好対照をなしている。35より36への変換は3.2倍モルのメタンスルホニルクロリドを用いた時に最も収率良く起こるが、高々30%前後で41%も35を回収する。しかも対応する1位メシル体は全く生成しない。30のケタール化は通常の方法では進行せず、五酸化リン、パラトルエンスルホン酸存在下、相間移動触媒を用いてエチレングリコールと反応させるといふ新しい手法を見出すこと^{16b)}によって初めて達成された。

1.3. 3,4位2置換インドール類の合成 21および32aを原料とする3,4位2置換インドール類の合成を検討した。図5に示す如く21をヨードメチラートとした後、シアン化カリウムと反応させて37とし、無水酢酸と還流して38に変換し、アルカリ加水分解して39を得た。39の構造は、40を還元してアルコール体41となし、Mannich反応を行って42とした後、シアン化カリウムと反応して同一の化合物が得られることから証明した。この事実は、当初の予測通り、ピロロ[4,3,2-de]イソキノリン骨格の3位へ任意の求核剤を導入し得る可能性を示している。一方32aを脱ケタール化して得られる43をヨードメチラートとした後、塩基で処理すればホフマン分解を起こすことができ44を合成することができた。44は後に述べる麦角アルカロイド合成の重要な中間体でもあり(4.2. 参照), 別途合成(2.1.3. 参照)によりその構造を確認した。

Fig. 5



a) i, CH_3I ; ii, $\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}/\text{KCN}$; b) Ac_2O ; c) $2\text{N-NaOH}/\text{MeOH}$
 d) $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$; e) $\text{HCHO}/\text{Me}_2\text{NH}/\text{AcOH}$; f) $\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}/\text{KCN}$;
 g) $2\text{N-HCl}/\text{MeOH}$; h) i, CH_3I ; ii, $\text{KF}/18\text{-crown-6}$.

2. 式2に沿った4位置換インドール合成研究

2.1. 5-ニトロイソキノリンルート

2.1.1. 1工程による4-メチルアミノメチルインドール誘導体の合成¹⁹⁾ 4-メチルアミノメチルインドール48の合成は従来多段階を必要とし、かつ低い通算収率に甘んじている^{3,20)}。しかしながら48は式2に示すA→B→E→F→Gのルートにより合成できると考えられる。具体的には、図6に示す如くニトロ基を還元し、さらにイソキノリウム塩の1,2位二重結合部は還元す

るがエナミン部分は還元せず45を与え、さらに加水分解して46を与える酸性を有し、47に閉環後脱水して生成した3位非置換インドール48を重合させぬ程度の酸性を有する還元剤を13に作用させれば良いことがわかる。そこで各種酸性還元剤を検討した結果、三塩化チタン²¹⁾が本目的に適した試剤であることがわかり、13より48を1工程で合成する方法を開拓することができた。

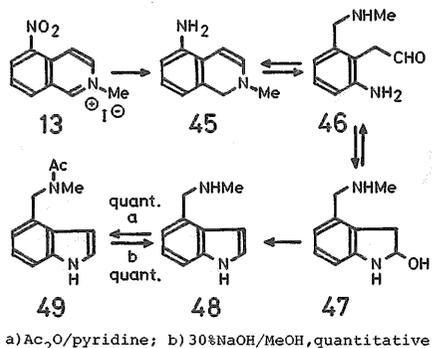


Fig. 6

理論的には13に対しニトロ基の還元にも6モル、1,2位二重結合部の還元にも2モル、合計8モルの三塩化チタンが必要であるが表1に示す如く7.7モル使用した際に最高収量を示し、8.7モルの場合には収率が激減した。そこで最高収量の得られた7.7モルの三塩化チタンを使用して48の収率に対する反応時間の効果を調べた結果が表2に示してある。表から明らかな如く、本反応は速く7分で最高収量に達した。時間が長くなると収率が減少するのは表1における過剰な試薬の使用による収率減少と同じく、生成物48が三塩化チタンの酸性(< pH 1)により重合変化するものと考えられる。そこでpHの効果を調べた結果が表3に示してある。酢酸アンモニウム添加による三塩化チタンのpH変化についてはMcMurryら^{21a)}の報告がある。表3から酸性度が減少するに

Table 1 Effect of the relative ratio of TiCl_3 to 13*

| Entry | TiCl_3 (mol eq.) | Yield (%) of 48 | Reaction time (min) |
|-------|---------------------------|-----------------|---------------------|
| 1 | 3.5 | 0.6 | 5 |
| 2 | 7.0 | 4.9 | 7 |
| 3 | 7.7 | 19.6 | 7 |
| 4 | 8.7 | 3.6 | 7 |

* The reactions were carried out at 19°C.

Table 2 Effect of the reaction time*.

| Entry | Reaction time (min) | Yield (%) of 48 | Reaction temperature (°C) |
|-------|---------------------|-----------------|---------------------------|
| 5 | 3 | 13.8 | 18 |
| 6 | 5 | 16.0 | 20 |
| 3 | 7 | 19.6 | 19 |
| 7 | 10 | 7.9 | 18 |

* 7.7 mol eq. of $TiCl_3$ was used.

Table 3 Effect of the pH*.

| Entry | NH_4OAc (mol eq. to $TiCl_3$) | Yield (%) of 48 | Reaction temperature (°C) |
|-------|----------------------------------|-----------------|---------------------------|
| 3 | 0 | 19.6 | 19 |
| 8 | 1 | 14.1 | 25 |
| 9 | 2 | 14.1 | 24 |
| 10 | 3 | 12.5 | 26 |

* The reaction time was constant for 7 min. and 7.7 mol eq. of $TiCl_3$ was used.

Table 4 Effect of the solvent systems*.

| Entry | Solvent systems | Yield (%) of 48 |
|-------|------------------------|-----------------|
| 11 | $H_2O-AcOH$ (2:1, v/v) | 21.4 |
| 3 | H_2O | 19.6 |
| 12 | $H_2O-MeOH$ (2:1, v/v) | 13.3 |
| 13 | H_2O-THF (2:1, v/v) | 3.9 |

* Reaction time was kept constant for 7 min and 7.7 mol eq. of $TiCl_3$ was used at 19°C.

Table 5 Effect of the temperature*.

| Entry | Reaction temperature (°C) | Yield (%) of 48 |
|-------|---------------------------|-----------------|
| 14 | 0 | 1.6 |
| 3 | 19 | 19.6 |
| 15 | 28 | 19.1 |

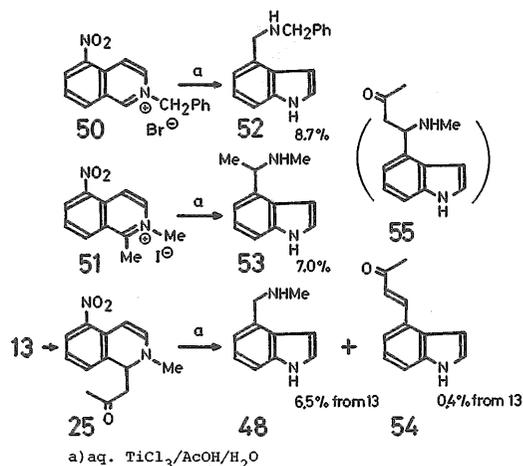
* Reaction time was kept constant for 7 min and 7.7 mol eq. of $TiCl_3$ was used.

つれわずかではあるが48の収率が減少する傾向が認められた。さらに溶媒、温度効果について検討した結果が表4,5である。以上の反応条件検討から13を水または水-酢酸溶媒中7.7モルの三塩化チタンと室温下7分攪拌することによって、48を1工程、収率21.4%で合成できるようになった。しかしながら本操作では48の単離にクロマトグラフィーを用いねばならない欠点が存在するが、反応残渣を無水酢酸、ピリジンを用いてアセチ

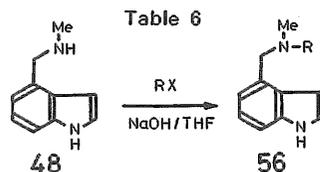
ル化を行う操作を追加することにより、良結晶性であるアミド体49を反応混合物中から再結晶によって収率24%で単離し得ることを見出し大量合成が可能となった^{19b)}。49をアルカリ加水分解すれば定量的に48に戻すことができる。

本反応を化合物50, 51に適用すれば、図7に示す如く低収率ながらも化合物52, 53が得られる²⁰⁾。また不安定中間体25を創製し、本反応を行えば、48, 54が生成する。54の生成は一たん55が生成し、脱メチルアミンしたものと解釈される。また反応操作中不安定な25が一部13に戻るために48が副生するものと思われる。低い収率ではあるが、54を13より一挙に合成し得たことは、適当な原料、反応条件の設定によって、類似化合物を簡単に合成し得る可能性を示唆している。

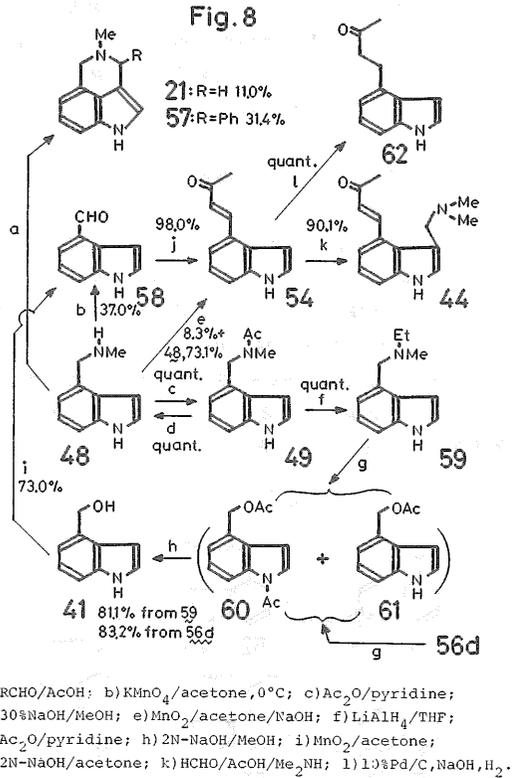
Fig. 7

2.1.2. 48を原料とする化合物群4,5の合成²²⁾

48をテトラヒドロフラン中水酸化ナトリウム存在下、アルキルおよびアリルハライドと反応させることにより56a~dを合成できた。その結果が表6に示してある。こ



| R-X | Yield (%) |
|------------------------|-----------|
| a) $PhCH_2Br$ | 66.5 |
| b) $CH_2=CH-CH_2Br$ | 64.8 |
| c) $CH\equiv C-CH_2Br$ | 55.1 |
| d) CH_3I | 39.2 |



のようにして従来多工程を必要とした5型化合物群は13よりわずか2工程で合成できる。

4型化合物群も同様に13より2工程で合成できる。即ち48を酢酸中ベンズアルデヒドまたはホルマリンと反応することにより、21および57を合成できた(図8)。

2.1.3. 48を原料とする4位置換インドール類の合成^{19b)} 48, 49が容易に入手可能となったので図8に示す如く各種4位置換インドール類への変換を検討した。48をアセトン中、触媒量の塩基共存下二酸化マンガンを酸化すると54を一挙に合成できる。また48を酸化して58を得ることもできるが、これらの反応における収率の問題はさらに検討すべき課題である。54はMannich反応により先に図5の43より導かれた44を与えた。58はまた、49→59→60+61→41→58ルートあるいは56d→60+61→41→58ルートによっても合成が可能である。

2.1.4. ホフマン分解を利用した4位置換インドール類合成 5-ニトロイソキノリンの1-2または2-3結合切断をホフマン分解を利用して行うこともできる。まず13を過剰の水素化ホウ素ナトリウムで還元して15を得、アルキルおよびアリルハライドで4級塩63とした後、1、

4-ジアザビシクロ[2,2,2]オクタン共存下、ノルマルブチルリチウムを作用させたところ、64a~dが図9に示す収率で生成した。さらに64をトリエチルホスファイト¹³⁾で閉環して56型インドール類を合成できた²³⁾。一方13の1位をアセチル化後、還元して65を合成しJones酸化で66とした後、無水酢酸と還流すれば開環体67を合成できる。次いで68, 69を経て62を合成できた^{19b)}。69の環化はまず側鎖のアミン部分がイミンとなった後閉環、脱メチルアミンしているものと考えられる。

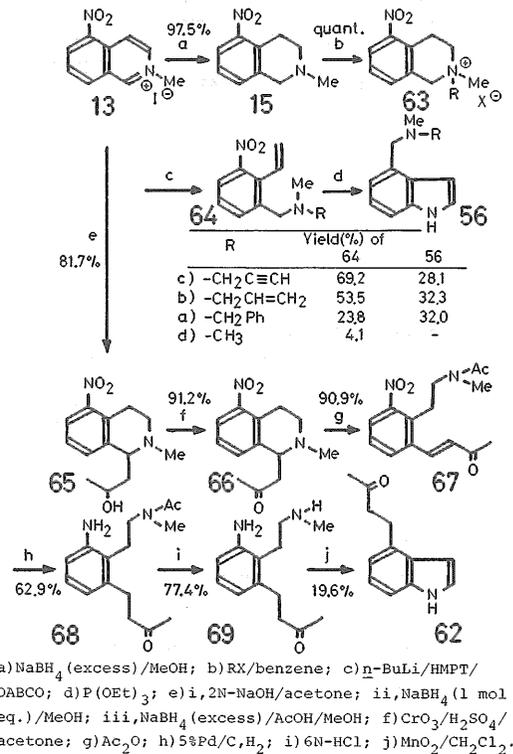


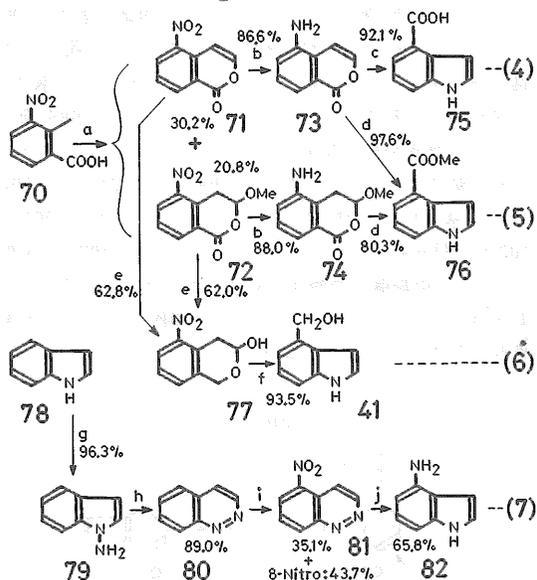
Fig. 9

2.2. イソクマリン, イソクロマン, シンノリンルート^{24a)} 窒素官能基を5位に有するイソクマリン, イソクロマン, シンノリン化合物の良い合成法は知られていないが我々は図10の式4, 5, 6, 7に示すような目的化合物71, 72, 77, 81を簡単に合成する新しい方法を見出すことに成功した。すなわち2-メチル-3-ニトロ安息香酸をジメチルホルムアミドジメチルアセタールと反応して、71, 72を合成した^{24b)}。次いで三塩化チタンで還元して5-アミノ体73^{24c)}、74を得ることができた。さらに71, 72を水素化アルミニウムリチウムで還元して、5-ニトロ

イソクロマン **77** を合成できた²⁵⁾。一方インドール **78** の1位をアミノ化後ニトロベンゼン存在下希酸で処理することにより高収率でシンノリン **80** を合成し²⁶⁾ 次いでニトロ化すれば、8-ニトロシンノリンと共に、**81** を合成できた。

以上の如くして、図2の模式化合物BにおけるX, Yの組み合わせとして1) X=C=O, Y=O, 2) X=CH₂, Y=O, 3) X=N, Y=Nに対応する化合物を合成できたことになる。**73, 74**は水酸化ナトリウムまたはナトリウムメトキシドと反応することにより高収率で**75, 76**を与える。**77**は三塩化チタンと反応することにより**41**を与え、**81**は亜鉛アマルガムと酢酸中反応させることにより**82**を好収率で生成した²⁷⁾。**70**→**41**のルートは途中生成物**71, 72, 77**等を単離することなく連続して反応を行うことが可能で、3操作からなる**41**のワンポット合成法を完成することができた²⁵⁾。

Fig.10



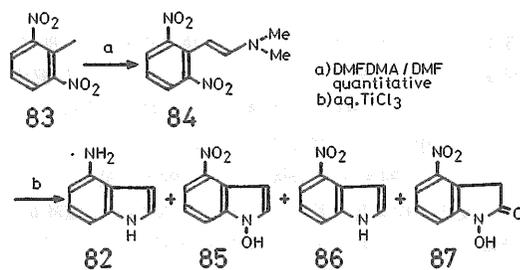
a) Dimethylformamide dimethyl acetal (DMFDMA)/DMF; b) aq. TiCl₃/AcOH/H₂O; c) aq. NaOH; d) NaOMe/MeOH; e) LiAlH₄/THF; f) aq. TiCl₃/MeOH/NH₄OAc; g) NH₂OSO₃H/DMF/KOH; h) 2N-HCl/MeOH/nitrobenzene; i) H₂SO₄/HNO₃; j) Zn(Hg)/AcOH/H₂O.

以上述べた如く、ここに式2に示した合成計画が普遍的に有効であることを実証できた。上述したこれらの反応はすべて簡便な4位置換インドール合成法となったが、未検討であるX, Yの可能な組み合わせについても今後検討する予定である。

3. 式3に沿った4位置換インドール合成研究

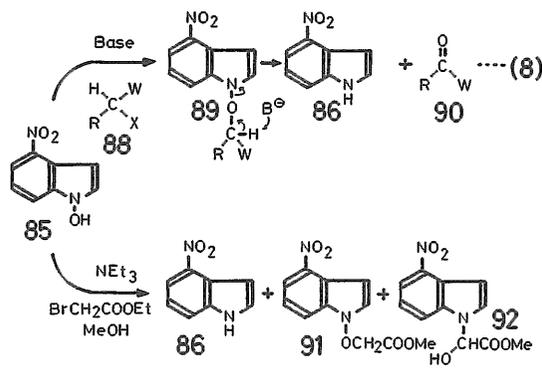
3.1. 4位窒素置換インドール類の合成^{27,28)} 前項で得られた4-アミノインドール **82** を用いジアゾ化反応を検討したがポリマー生成が主であった。そこで式3(図2)のH型化合物を合成するために、4-ニトロインドール **86** の簡便な合成法を開拓することが必要となった。我々は Leimgruber-Batcho 法²⁹⁾ を応用して2,6-ジニトロトルエン **83** をエナミン体 **84** に誘導した。次いで三塩化チタンで還元した結果が表7に示してある。三塩化チタンのモル数, 反応溶媒を変化させることにより**82, 85, 86, 87**の生成比が変動するが、目的の**86**の収率を向上させることはできなかった。そこで**85**より**86**への変換反応を開発することにした²⁹⁾。即ち式8(表8)に示す如く**85**を試薬**88**で塩基存在下アルキル化して模式化合物**89**とすれば、共存する塩基が活性水素を引き抜いて矢印の如く反応して**86**と**90**へと分解するという予測のもとに試薬**88**のR, W, XとしてそれぞれH, COOEt, Brを選びメタノール中トリエチルアミン存在下,**85**と反応を行った結果が表8に示してある。反応時間の経過と共に**86**の生成量が増加し**91**は減少した。また生成するグリオキシル酸メチルエステルが**86**によって捕捉された**92**の生成が認められた。**91, 92**は共に不安定で塩基的作用により**86**を定量的に与えることから、室温下92.5時間反応後、飽和重曹水を加えて5分間還流することによって、**85**を**86**へ収率87.3%で変換するこ

Table 7



| Entry | TiCl ₃ (mol eq.) | Solvent | Yield (%) of | | | |
|-------|--------------------------------|-------------------------------------|--------------|------|------|------|
| | | | 82 | 85 | 86 | 87 |
| 1 | 12 | AcOH-H ₂ O (2:1, v/v) | 83.5 | 0 | 0 | 0 |
| 2 | 8 | " | 41.8 | 21.9 | 6.3 | 1.3 |
| 3 | 6 | " | 5.6 | 36.2 | 7.9 | 8.3 |
| 4 | 4 | " | 2.8 | 56.8 | 13.1 | 15.9 |
| 5 | 4 | MeOH | 3.6 | 47.3 | 31.3 | 5.6 |
| 6 | 6 | " | 15.8 | 27.0 | 25.7 | 1.9 |

Table 8



| Entry | Reaction time (h) | Yield (%) of | | |
|-------|-------------------|--------------|------|------|
| | | 86 | 91 | 92 |
| 1 | 16 | 40.7 | 50.8 | 0 |
| 2 | 43 | 59.2 | 14.4 | 20.0 |
| 3 | 53 | 76.8 | 3.9 | 12.5 |
| 4* | 92.5 | 87.3 | 0 | 0 |

* After stirring for 92.5 h, the reaction mixture was refluxed with sat. aq. NaHCO₃.

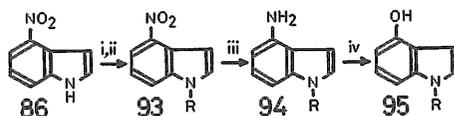
X: Leaving group, W: Electron withdrawing group,

R: Alkyl group.

とができた。したがって、表7のエントリ-5の反応液に直接プロモ酢酸エチルエステル、トリエチルアミンを加えて反応した後、重曹処理することにより、83より86を3工程通算収率66%で合成する簡便法を見出すことができた。

3.2. 4-ハイドロキシインドール類の合成²⁸⁾ 86を合成原料として位置づけることができたので、1位置換4-ニトロインドール93a~cを表9に示す収率で合成した。次いで三塩化チタンで還元することにより対応する4-アミノインドール94a~cを合成した²⁷⁾。94aを使用してジアゾ化反応条件を種々検討したところ、使用する塩酸量、亜硝酸ナトリウム量はそれぞれ10~15倍モル、2.2倍モルが良く、過剰量、不足量の試薬の使用は95aの収率の激減を引き起こすこと、ジアゾ化は水-メタノール混合溶媒中で行い生成したジアゾニウム塩水溶液を一たん有機溶媒で抽出操作を行った後熱分解すると好結果を与えることなどがわかった。ここで見出された最適条件を94a~cに適用したところ、目的とする95a~c³⁰⁾を表9に示す収率で合成できた。また直接4-アミノインドール82に適用しても4-ハイドロキシインドール95dを生成することがわかった。95a, bは加水分解することにより95dを与えた。

Table 9



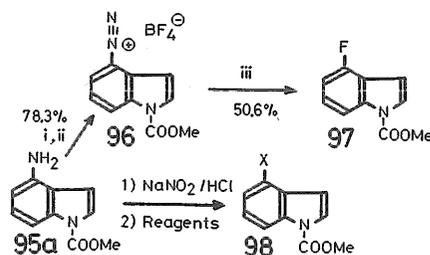
| R | Yield (%) of | | |
|------------------------|--------------|------|------|
| | 93 | 94 | 95 |
| a) -COOMe | 95.1 | 92.5 | 93.7 |
| b) -Ts | 81.8 | 91.8 | 58.0 |
| c) -CH ₂ Ph | 96.8 | 85.0 | 43.9 |
| d) R=H | — | — | 38.8 |

i) NaH/DMF ii) R-X: ClCOOMe, TsCl, and PhCH₂Br

iii) aq. TiCl₃ iv) NaNO₂/HCl/MeOH.

3.3. 4-ハロゲンインドール類の合成²⁸⁾ 95aをジアゾ化後ホウフ化ナトリウムと処理することにより、ジアゾニウム塩96を安定な結晶として単離できた。96をシリカを担体として熱分解すると97を合成し得る。同様にSandmeyer反応を行うことにより、98a~cを表10に示す収率で得ることができた。得られた97, 98を順次アルカリ加水分解、Mannich反応、シアノ化、アルカリ加水分解することにより99a~d, 100a~d, 101a~c, 102a~cを表11に示す収率で合成することができた³¹⁾。101d, 102dはHanschら³²⁾により合成されており、102dは天然オーキシ中最強の植物生長促進作用を有していることが見出されており¹⁰⁾、102a~cなどの薬理作用について大変興味を持たれるところである。

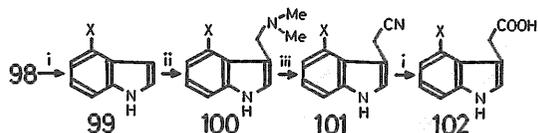
Table 10



| HX | Reagents | X | Yield (%) |
|--------|----------|----|-----------|
| a) HCl | CuCl | Cl | 77.9 |
| b) HBr | CuBr | Br | 82.6 |
| c) HCl | KI | I | 76.2 |

i) NaNO₂/HCl ii) NaBF₄/H₂O iii) pyrolysis

Table 11

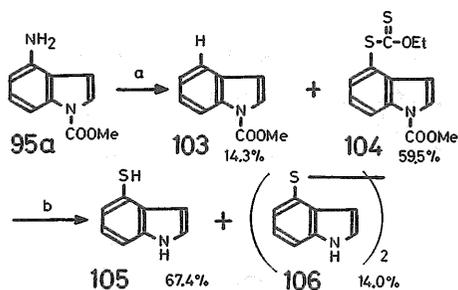


| X | Yield (%) of | | | |
|-------|--------------|------|------|------|
| | 99 | 100 | 101 | 102 |
| a) F | 94.2 | 81.6 | 81.8 | 87.6 |
| b) Br | 82.6 | 74.5 | 89.1 | 77.7 |
| c) I | 92.7 | 70.9 | 93.5 | 99.0 |
| d) Cl | 79.0 | 59.9 | — | — |

i) 20% NaOH/MeOH ii) HCHO/AcOH/Me₂NH
iii) DMF/H₂O/KCN.

3.4. 4-メルカプトインドールの合成³³⁾ 4-メルカプトインドールの効率的な合成法は知られていない³⁴⁾。そこで **95a** のジアゾニウム塩水溶液をエチルキサンテン酸カリウムと反応させたところ、**103** と共に **104** を得ることができた (図 11)。**104** を加水分解すれば、**105** およびその二量体 **106** が得られる。**105** は不安定で空气中に放置することにより徐々に **106** に変化した。ここに親化合物 **105** が簡便に合成できたので、各種 4-メルカプト類縁体の合成を可能とすることができた。

Fig.11

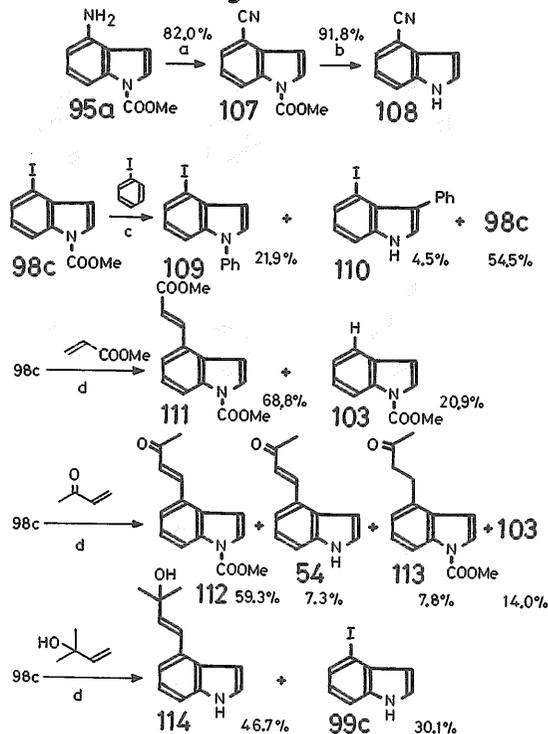


a) i, NaNO₂/HCl; ii, KSC(=S)OEt; b) 20% NaOH/MeOH.

3.5. 4位への炭素側鎖の導入^{28,33)} **95a** のシアン化第一銅を用いる Sandmeyer 反応も収率良く進行した (図 12)。次に各種炭素側鎖を導入する試みとして、ヨードベンゼンを用い Ullmann 反応を行ったところ **109**, **110** が生成するのみで 4位のヨードは全く反応に関与しないことがわかった³³⁾。一方酢酸パラジウムを用いる Heck 反応³⁵⁾ はアクリル酸メチルエステル、メチルビニルケトン、2-メチル-3-ブテン-2-オールと目的通りに反

応が起こり図 12 に示す結果を与えた。特に Heck 反応は起こらないとされているメチルビニルケトンでも収率良く反応が進行して **112**, **54** および α , β -不飽和ケトン部分が還元された **113** が得られるという興味ある結果が得られた³³⁾。**114** は後の麦角アルカロイド合成中間体のひとつである (図 15 参照)。

Fig.12

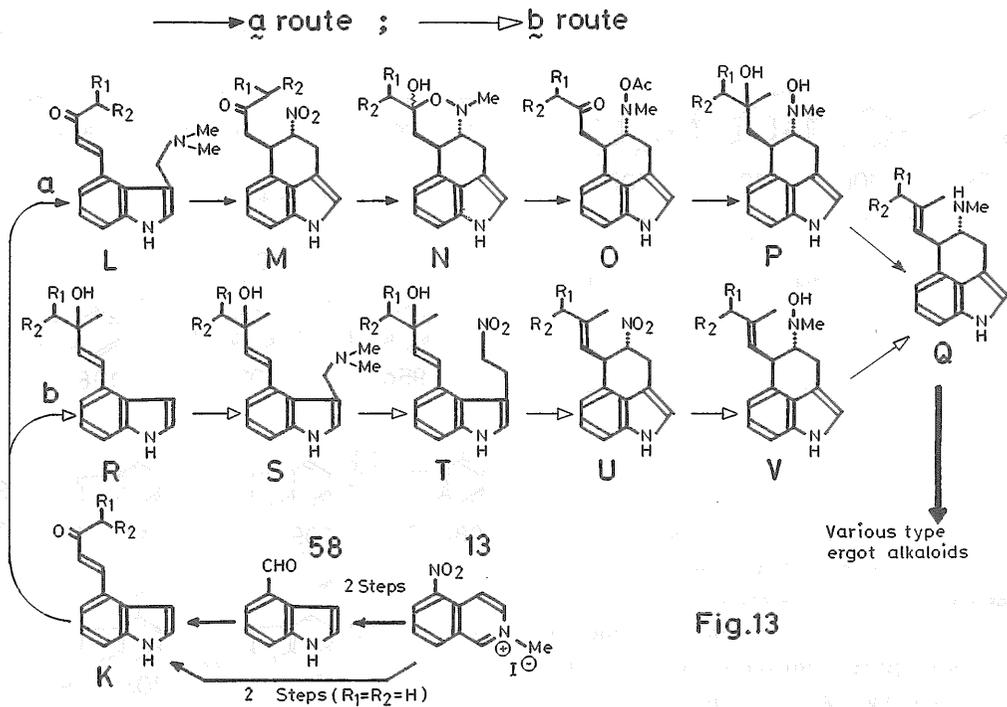


a) i, NaNO₂/HCl; ii, CuCN/NaCN; b) 20% NaOH/MeOH; c) Cu/DMF; d) Pd(OAc)₂ (cat. amount)/NET₃/CH₃CN.

以上、式 3 (図 2) に基づく 4-インドールジアゾニウム塩の反応性は、普通の芳香族ジアゾニウム塩の反応性と良い一致を示すことが判明し、4-インドールジアゾニウム塩を経る多種多様な 4 位置換インドール合成が可能である事を見出した。

4. 麦角アルカロイドの合成研究^{28,36)}

4.1. 普遍的に応用可能な全合成計画 筆者は、種々の麦角アルカロイド合成に共通して応用し得る可能性を有する二つの短工程による全合成ルートを出した³⁷⁾。すなわち、図 13 に示す K→L→M→N→O→P→Q の a ルートと K→R→S→T→U→V→Q の b ルートである。模式化合物 K は **58** への C3 単位のアドール縮合で達成さ

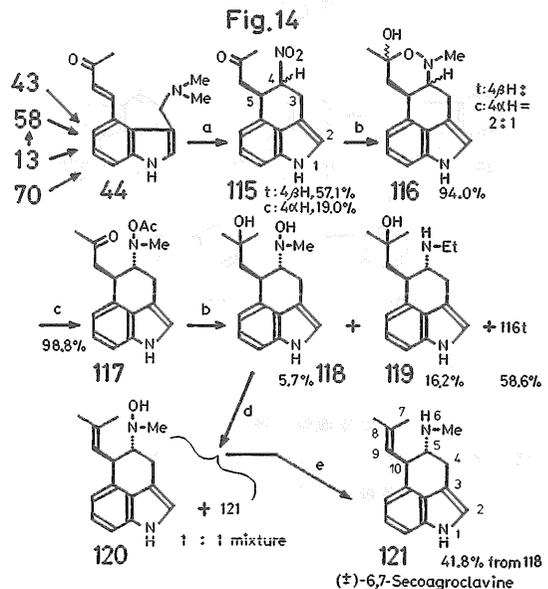


れるが、両ルートを実現するためには、L→M、S→T 段階でグラミン部分へニトロメタンを収率良く導入し得るか否か、T→U 段階でアリルアルコールのγ位アルキル化反応を立体選択的に起こすことができるか、M→N、U→V の如く脂肪族ニトロ化合物で1個増炭すると同時にヒドロキシルアミンへ収率良く還元できるか、P→Q、V→Q への還元が予想通り進行するか等諸問題点を解決しなければならない。

4.2. (±)-6,7-セコアグロクラビンの全合成³⁸⁾

まず簡単な $R_1=R_2=H$ を選択して検討を行った。aルートにしたがい、44の3位へニトロメタンを付加すべく各種既知反応を試みたが、目的を達し得なかった。そこで、3価のリンの配位子場を利用する意図を持って反応を種々検討し、トリノルマルブチルホスフィンを触媒とするニトロアルカン類の選択的モノアルキル化反応を見出すことができた³⁹⁾。本法を44に適用し、ニトロメタンを3位へ導入すると同時に分子内マイケル付加反応を好収率で起こさせることができ、トランス体115_t、シス体115_cを3:1の生成比で得ることができた(図14)。これら化合物の立体化学は一義的に決定し得なかったが、115_tはケタール化により127を与えるが115_cはケタール体を生成しないこと、強塩基による4位プロトンの引き抜きと酸による後処理で、115_tが115_cに変化する事

実等により115_tがトランス、115_cがシス体と予測された。



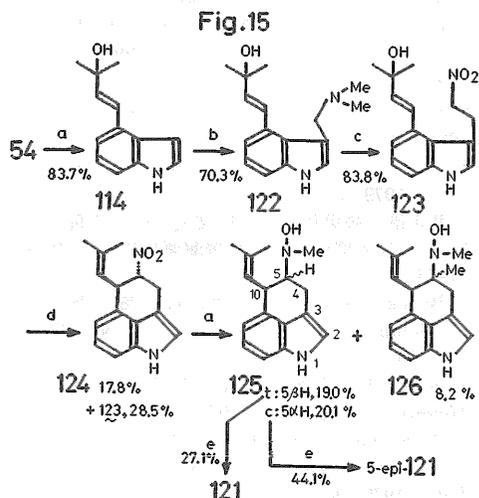
a) $CH_3NO_2/CH_3CN/(n-Bu)_3P$; b) $MeMgI/THF/Et_2O$; c) $Ac_2O/pyridine$; d) $p-TsOH/benzene$; e) aq. $TiCl_3/MeOH/NH_4OAc$.

Grignard 試薬の還元性を考慮すると、脂肪族ニトロパラフィンからN置換ヒドロキシルアミンの生成が予測されるが合成的に応用された例は3例しか無い⁴⁰⁾。そこで115tを過剰のGrignard試薬と反応させたところ期待通りに116を高収率で得る事ができた。116はトランス、シスの2:1混合物であるが、運良くトランス体116tが良結晶性であった。またこの反応の際に、118の副生が認められたが極めて低収率であったので、116tをアセチル体117へ誘導した後、過剰のGrignard試薬を作用させたところ、目的物118が得られた。この際116tが回収されることから116tをリサイクルして合成を行ったが、一部N-エチル体119となり原料の損失がみられた³⁶⁾。118を酸により脱水すると120と121の1:1混合物となった。すでに我々は三塩化チタンがヒドロキシルアミン系化合物をアミンに変換できるという知見を得ており²⁷⁾、本法をさらに適用したところ、(±)-6,7-セオグロクラビン121を118より41.8%の収率で全合成することができた^{36,38)}。

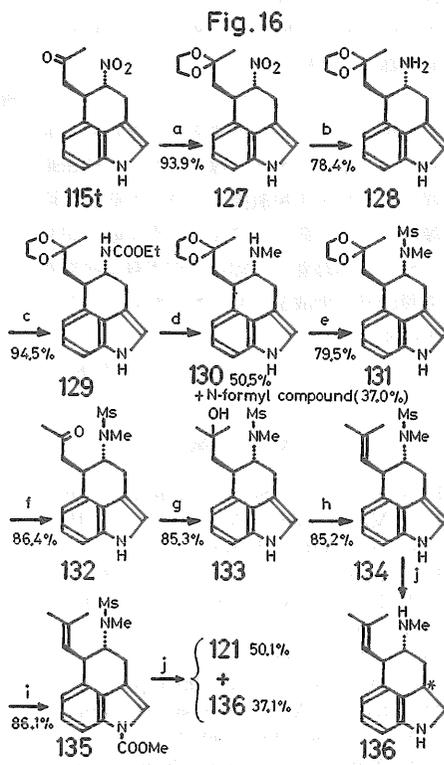
b ルートではやはり122→123の工程が難問であったが、上述の我々の方法³⁹⁾を適用することにより高収率で解決することができた(図15)。次いでニトロアルカンによるアリルアルコールのγ位アルキル化反応を起こすべく種々検討を加えた結果、現在の所18%の収率で目的の閉環体124を合成することが可能である。124はNMRスペクトルにおいて5位プロトンが4位プロトンと9.5 Hzでカップリングしていることからトランス体

と決定できた。しかしながら、次にGrignard反応を行うと、aルートとは異なり、残念なことに立体選択性は全く失われて、トランス体125t、シス体125cが1:1で生成することがわかった。なお4位にメチル基が導入された126も少量副生した。さらに、125t、125cを三塩化チタンで還元することにより121および121の5位エピ体を合成することができた³⁶⁾。

すでに述べたように54、58は我々の方法により13より2工程で合成しうる。したがってここに13より121の9工程合成法(図14)、8工程合成法(図15)が完成したことになる。ちなみに両法の独創率は、それぞれ40%、56%であり、自主開発率はそれぞれ60%、78%である。一方44は32aより(図5)、114は83より(図7-10、12)別途に合成できたのでこれらのルートによっても121の全合成が完成したことになる。また127を用いて図16に示すような14工程を経るルートによっても121を全合成することができた(独創率20%、自主開発率27%)。本ルートでは134のメシル基を除去する際に工夫が必要であった。すなわち直接134をBirch選



a) MeMgI/THF/Et₂O; b) (Me)₂N⁺=CH₂ Cl⁻; c) CH₃NO₂/CH₃CN/(n-Bu)₃P; d) ZnCl₂/NEt₃/THF; e) aq. TiCl₃/MeOH/NH₄OAc.



a) p-TsOH/ethylene glycol; b) 5%Pd/C, H₂, 100kg/cm²; c) ClCOEt/NEt₃; d) LiAlH₄/Et₂O; e) MsCl/pyridine; f) 1N-HCl/acetone; g) MeMgI/Et₂O/THF; h) p-TsOH/benzene; i) NaH, DMF/ClCOOMe; j) Na/liq. NH₃.

元するとインドール骨格が還元された 136 が生成するという興味ある知見が得られた。結局 1 位を電子吸引基で保護して 135 とした後 Birch 還元を行うことにより目的を達成することができた。

尚現在図 13 の a ルート, b ルートの合成法が当初のプラン通りに種々の麦角アルカロイド合成に共通して適用し得る普遍的合成法として機能するか否かを $R_1 = \text{OMe}$, $R_2 = \text{H}$; $R_1 = R_2 = \text{OMe}$ について研究進行中であり⁴¹⁾, さらに修飾 a, b 両ルートについても検討中である。

おわりに

4 位置換インドールおよび麦角アルカロイドの合成はその顕著な薬理活性の故に, 昔から数多くの研究がなされてきているが, 特に近年この領域では急速な進展がみられるので, 4 位炭素置換インドール合成に限って若干の文献を記載する⁴²⁾。麦角アルカロイド合成に関しては⁴³⁾, 二宮⁴⁴⁾, 夏目⁴⁵⁾, Woodward⁴⁶⁾, Plieninger⁴⁷⁾, Julia⁴⁸⁾, Trost⁴⁹⁾, Kozikowski⁵⁰⁾, Rebek⁵¹⁾, Oppolzer⁵²⁾, Ramage⁵³⁾, 等による多くの素晴らしい研究が報告されているので参照されたい。なお我々は 1-ハイドロキシインドール誘導体の合成と反応に関しても興味ある結果を得つつあるが紙面の都合で省略した。

謝辞 (±)-6, 7-セコアグロクラビンおよびその機器データをご恵与下さった乙卯研究所・夏目充隆博士に深甚の謝意を表します。本研究遂行にあたり終始暖かいご激励を賜った金子主税教授ならびに本研究に協力された修士課程および卒研生の諸氏(引用文献に記載)に感謝いたします。尚経費の一部は文部省科学研究費および薬学研究奨励財団助成金より支弁いたしました。厚くお礼申し上げます。

(昭和 57 年 2 月 8 日受理)

文 献

- 1a) P. A. Stadler, P. Stutz, "The Alkaloids" (R. H. F. Manske ed.), Vol. XV. p. 1 (1975) and references cited therein.
- b) H. G. Floss, *Tetrahedron*, **32**, 873 (1976)
- 2a) A. H. Philipp, C. A. Demerson, L. G. Humber, *USP* 3,900,477 (1975)
- b) *idem*, *USP* 3,950,343 (1976)
- c) C. A. Demerson, A. H. Philipp, L. G. Humber, M. J. Kraml, M. P. Charest, H. Tom, I. Vavra, *J. Med. Chem.*, **17**, 1140 (1974)
- d) S. N. Pastogi, N. Anand, *Indian J. Chem.*, **12**, 207 (1974)
- 3a) C. V. Ananthanarayanan, S. N. Rastogi, G. K. Patnaik, N. Anand, *ibid.*, **15B**, 710 (1977)
- b) Sandoz Ltd., *Neth. P* 6,406,049 (1964)
- 4) F. Troxler, *Swiss P* 469,002 (1969); F. Troxler, *Swiss P* 472,404 (1969)
- 5) A. Hofmann, "Drugs Affecting the Central Nervous System", (A. Burger ed.)(1968); D. F. Downing, *Quart. Rev.*, **16**, 133 (1962)
- 6) H. E. Johnson, *USP* 3,226,396 (1965)
- 7) H. Nakata, H. Harada, Y. Hirata, *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 2515; N. Sakabe, H. Harada, Y. Hirata, Y. Tomiie, I. Nitta, *ibid.*, **1966**, 2523
- 8) W. F. Cannon, J. D. Benigni, J. Suzuki, J. W. Daly, *ibid.*, **1967**, 1531; F. Marki, A. V. Robertson, B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 3341 (1961)
- 9) A. P. Kozikowski, M. N. Greco, *ibid.*, **102**, 1165 (1980) and references cited therein.
- 10) H. Hattori, S. Marumo, *Planta*, **102**, 85 (1972); S. Marumo, H. Abe, H. Hattori, K. Muratake, *Agr. Biol. Chem.*, **32**, 117 (1968)
- 11) M. Somei, K. Hashiba, F. Yamada, T. Maekawa, T. Kimata, C. Kaneko, *Chem. Lett.*, **1978**, 1245
- 12a) S. F. Dyke, "Advances in Heterocyclic Chemistry", (A. R. Katritzky ed.), Vol. 14, p. 279 (1972)
- b) T. -K. Chen, C. K. Bradsher, *Tetrahedron*, **29**, 2951 (1973)
- c) S. Naruto, H. Kaniko, *Yakugaku Zasshi*, **92**, 1017 (1972)
- 13) P. K. Brooke, R. B. Herbert, E. G. Holliman, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 761; J. I. G. Cadgan, *Quart. Rev.*, **22**, 222 (1972)
- 14) A. B. A. Jansen, J. M. Johnson, J. R. Surtees, *J. Chem. Soc.*, (C), **1964**, 5573; E. F. Pratt, T. P. McGovern, *J. Org. Chem.*, **29**, 1540 (1964)
- 15) R. R. Hunt, R. L. Rickard, *J. Chem. Soc.*, (C), **1966**, 344
- 16a) M. Somei, F. Yamada, C. Kaneko, *Chem. Lett.*, **1979**, 123
- b) 染井正徳, 橋場和彦, 山田文夫, 金子主税, 第 11 回複素環化学討論会講演要旨集, p. 46 (1978)
- 17) F. Bruckhausen, *Arch. Pharm.*, **261**, 28 (1922); E. Schmidt, R. Gaze, *ibid.*, **228**, 604 (1890); see also reference 12a.
- 18) T. Shiraishi, T. Sakamoto, H. Yamanaka, *Heterocycles*, **6**, 1716 (1977); T. Shiraishi, H. Yamanaka, *ibid.*, **6**, 535 (1977)
- 19a) M. Somei, F. Yamada, C. Kaneko, *Chem. Lett.*, **1979**, 943
- b) M. Somei, Y. Karasawa, C. Kaneko, *ibid.*, **1980**, 813
- 20) F. C. Uhre, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 761 (1949)

- ; Sandoz Ltd., *Neth. P* 6,406,049 (1964)
- 21a) J. E. McMurry, *Acc. Chem. Res.*, **7**, 281 (1974), J. E. McMurry, M. Silvestri, *J. Org. Chem.*, **40**, 1502 (1975)
- b) M. Somei, K. Kato, S. Inoue, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 2515 (1980)
- 22) 染井正徳, 山田文夫, 金子主税, 第12回複素環化学討論会講演要旨集, p. 91 (1979)
- 23) M. Somei, F. Yamada, C. Kaneko, *Chem. Lett.*, **1978**, 1249
- 24a) 染井正徳, 山田文夫, 唐沢良夫, 金子主税, 第39回有機合成化学総合研究発表講演会講演要旨集, p. 9 (1981)
- b) M. Somei, Y. Karasawa, T. Shoda, C. Kaneko, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 249 (1981)
- c) C. Kaneko, A. Yamamoto, M. Hashiba, *ibid.*, **27**, 946 (1979)
- 25) M. Somei, T. Shoda, *Heterocycles*, **17** (1982) in press
- 26a) M. Somei, M. Natsume, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 461
- b) M. Somei, M. Matsubara, Y. Kanda, M. Natsume, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 2522 (1978)
- c) M. Somei, Y. Kurizuka, *Chem. Lett.*, **1979**, 127; M. Somei, K. Ura, *ibid.*, **1978**, 707
- 27a) M. Somei, S. Inoue, S. Tokutake, F. Yamada, C. Kaneko, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 726 (1981)
- b) 金子主税, 加藤恵子, 藤井春恵, 日本薬学会第101年会講演要旨集, p. 377 (1981)
- 28) M. Somei, M. Tsuchiya, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 3145 (1981)
- 29) W. Leimgruber, A. D. Batcho, *USP* 3,976,639 (1976); H. Bredereck, *Pharm. Ztg.*, **116**, 780 (1971)
- 30) C. Kaneko, W. Okuda, Y. Karasawa, M. Somei, *Chem. Lett.*, **1980**, 547
- 31) 染井正徳, 木津紀代美, 日本薬学会第102年会, 1982年4月発表予定。
- 32) F. C. Uhre, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 761 (1949); C. Hansch, J. C. Godfrey, *ibid.*, **73**, 3518 (1951)
- 33) 染井正徳, 土屋操, 第40回有機合成化学総合研究発表講演会講演要旨集 p. 90 (1981)
- 34) E. Piers, V. B. Haarstad, R. J. Cushley, R. K. Brown, *Canad. J. Chem.*, **40**, 511 (1962)
- 35) R. F. Heck, *Acc. Chem. Res.*, **12**, 146 (1979)
- 36) M. Somei, F. Yamada, Y. Karasawa, C. Kaneko, *Chem. Lett.*, **1981**, 615
- 37) 染井正徳, 唐沢良夫, 徳武昌一, 庄田敏哉, 山田文夫, 金子主税, 第13回複素環化学討論会講演要旨集, p. 33 (1980)
- 38a) 本アルカロイドの最初の全合成は夏目らにより完成された。M. Natsume, H. Muratake, *Heterocycles*, **14**, 1101 (1980)
- b) D. C. Horwell, J. P. Verge, *Phytochemistry*, **18**, 519 (1979)
- 39) M. Somei, Y. Karasawa, C. Kaneko, *Heterocycles*, **16**, 941 (1981)
- 40) J. Beward, *Chem. Ber.*, **40**, 3065 (1907); F. Klages, R. Heinle, H. Sitz, E. Specht, *ibid.*, **96**, 2387 (1963)
- 41) 染井正徳, 山田文夫, 藤井美津子, 金子主税, 日本薬学会第102年会, 1982年4月発表予定
- 42) H. Plieninger, M. Höbel, V. Liede, *Chem. Ber.*, **96**, 1618 (1963); E. Winterfeldt, *ibid.*, **97**, 2463 (1964); T. Watanabe, F. Hamaguchi, S. Ohki, *Chem. Pharm. Bull.*, **20**, 2123 (1972); S. Naruto, O. Yonemitsu, *ibid.*, **20**, 2272 (1972); M. Somei, M. Natsume, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 2451; N. G. Anderson, R. G. Lawton, *ibid.*, **1977**, 1843; A. P. Kozikowski, M. P. Kuniak, *J. Org. Chem.*, **43**, 2083 (1978); B. M. Trost, M. Reiffen, M. Crimmin, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 257 (1979); G. S. Ponticello, J. J. Baldwin, *J. Org. Chem.*, **44**, 4003 (1979); M. Natsume, H. Muratake, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 3477; C. Kaneko, H. Fujii, S. Kawai, A. Yamamoto, K. Hashiba, T. Kimata, R. Hayashi, M. Somei, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 1157 (1980); H. Maehr, J. M. Smallheer, *J. Org. Chem.*, **46**, 1752 (1981); L. I. Cruise, *Heterocycles*, **16**, 1119 (1981); M. Semmelhack, G. R. Clark, J. L. Garcia, J. J. Harrison, Y. Thebtaranonth, W. Wulff, A. Yamashita, *Tetrahedron*, **37**, 3957 (1981); S. Nakatsuka, H. Miyazaki, T. Goto, *Chem. Lett.*, **1981**, 407.
- 43) Review: a) A. P. Kozikowski, *Heterocycles*, **16**, 267 (1981); b) D. C. Horwell, *Tetrahedron*, **36**, 3123 (1980); see also reference lb.
- 44) I. Ninomiya, T. Kiguchi, T. Naito, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1980**, 208
- 45) M. Natsume, H. Muratake, *Heterocycles*, **16**, 1481 (1981) and references cited therein
- 46) E. C. Kornfeld, E. J. Fornfeld, G. B. Kline, M. J. Mann, D. E. Morrisone, R. G. Jones, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 3087 (1956)
- 47) H. Plieninger, D. Schmalz, *Chem. Ber.*, **109**, 2140 (1976) and references cited therein
- 48) M. Julia, F. LeGoffic, J. Igolen, M. Baillarge, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 1569
- 49) B. M. Trost, M. Reiffen, M. Crimmin, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 257 (1979)
- 50) A. P. Kozikowski, H. Ishida, *ibid.*, **102**, 4265
- 38a) 本アルカロイドの最初の全合成は夏目らにより完

(1980)

51) J. Rebek, Jr., Y. K. Shue, *ibid.*, **102**, 5427

(1980)

52) W. Oppolzer, E. Francotte, K. Battig, *Helv.*

Chim. Acta, **64**, 478 (1981) and references cited therein.

53) R. Ramage, V. W. Armstrong, S. Coulton, *Tetrahedron*, **37**, 157 (1981)