

Synthetic Study Directed toward Ergot Alkaloids and 4-Substituted Indoles

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/2297/6662

エルゴットアルカロイド及び4位置換インドール化合物の合成研究

染井正徳

金沢大学薬学部

Synthetic Study Directed toward Ergot Alkaloids and 4-Substituted Indoles

MASANORI SOMEI

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kanazawa University,

13-1 Takara-machi, Kanazawa 920, Japan

Thallation of 3-acylindoles was examined and proved unequivocally to occur at the 4-position with high regio-selectivity. Utilizing these results, facile one pot synthetic methods for 3-formyl-4-halogenindoles and 4-alkoxy-3-formylindoles were developed. A short, preparative method for 4-halogenindoles was also elaborated.

Introduction of carbon side chains into the 4-position was successfully attained by the newly developed thallation-palladation method. Regio-selectivity of this method and mercuration-palladation method was investigated by changing the substituent on the 5-membered ring of the indole nucleus. Based on these results, a practical seven step synthetic method for ergot alkaloid, (±)-6,7-secoagroclavine, was developed having a 36% overall yield, high regio- and stereo-selectivity, and using no protecting groups.

1. はじめに

筆者は有機合成においては、標的化合物群に対して普遍的に適用可能であり、可能な限り短工程である共通合成法の確立を理想としている。ここで共通合成法とは、或る標的集合に対して用いられた合成法において、使用する反応の型式は全く変化させずに単に試薬のみを変化させるだけで別の標的集合に対しても適用可能となる合成法である。したがって本法で産生する合成中間体群は、必然的に共通合成中間体としての質を備えることになる。さらに本法が、独創率¹⁾ 自主開発率¹⁾ も高く、位置、立体および化学選択性を具備した合成法であれば申し分ない。

以上の如き合成哲学の実践と、新しい薬物の開発を目的として筆者は4位置換インドールおよび麦角アルカロイド化合物群を標的化合物群として選択しこれまで研究を遂行してきたが、最近金属の配位能力を利用するタレーション-パラデーション法を用いる簡単な4位置換インドール合成法を確立し、麦角アルカロイド化合物群に対する実用的な短工程共通合成法の開拓に成功した²⁾ のでその経過について紹介したい。なおこの領域におけるこれまでの我々の研究成果については、別に総説¹⁾ としてまとめてあるので参照していただきたい。

ところで麦角アルカロイド化合物群³⁾ は、化学構造上5つの集合に分類することが出来る。すなわち、6,7-secoergolenes [例えば chanoclavine (1)], 4^{8,9}-ergolenes [例えば agroclavine (2)], 4^{9,10}-ergolenes [例えば LSD (3)], ergolines [例えば festuclavine (4)], その他 [例えば aurantioclavine (5)]である (Fig. 1)。ここで注目すべきことはそれぞれの構造の中には、dopamine (6), adrenalin 類 (7, R=H, Me), serotonin (8), histamine (9), amphetamine 類 (10, R=H, Me), morphine (11), procaine (12), 等々数多くの薬理活性物質の部分化学構造がマスクされた形で包含されている事実である。この神経ホルモン、鎮痛剤、麻酔剤等との類似分子構造の存在こそ、麦角アルカロイドが同時に複数の薬理作用を示し、化学構造を一部修飾すれば、その中の或る特定の薬理作用のみを増強させ、或いは減少させ得るという構造活性相関上特異な興味あるアルカロイドのひとつとなっている理由である。

さらに4-クロルインドール酢酸 (13c), ピンドロール (14), methoxatin⁴⁾ (15), CC-1065⁵⁾ (16), penitremis⁶⁾ (17, R=Cl, H; R'=H, OH), eudistomins E⁷⁾ (18), SF 2140⁸⁾ (19), olivoretin A⁹⁾ (20), メラニン¹⁰⁾ 等々強い薬理活性を持つ化合物が4位置換インドール化合物群の中にも数多く存在している。したがって、4位置換インドール類または麦角アルカロイド、さらにその誘導体、構造類縁体を合成することにより、新規な

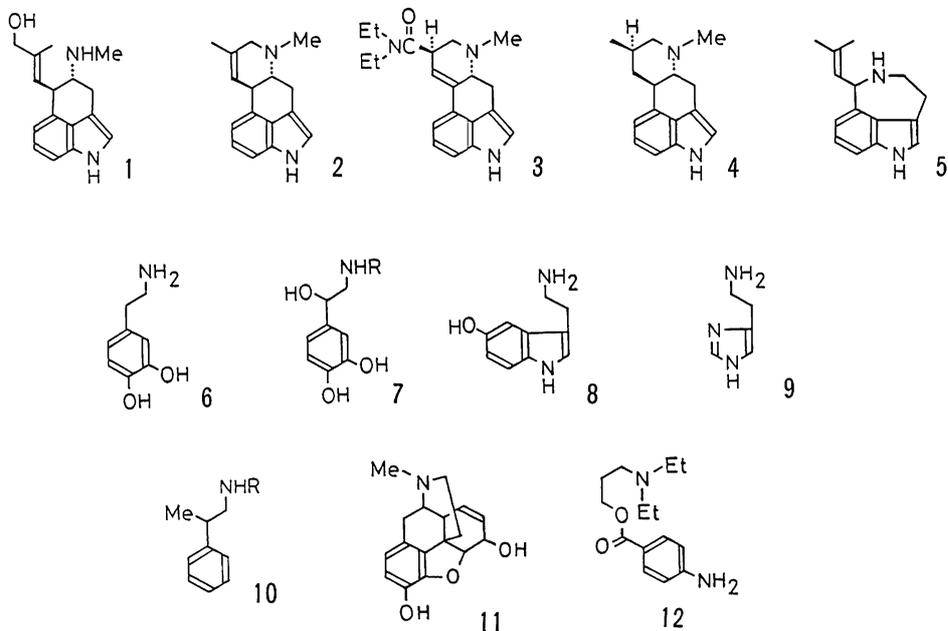


Fig. 1

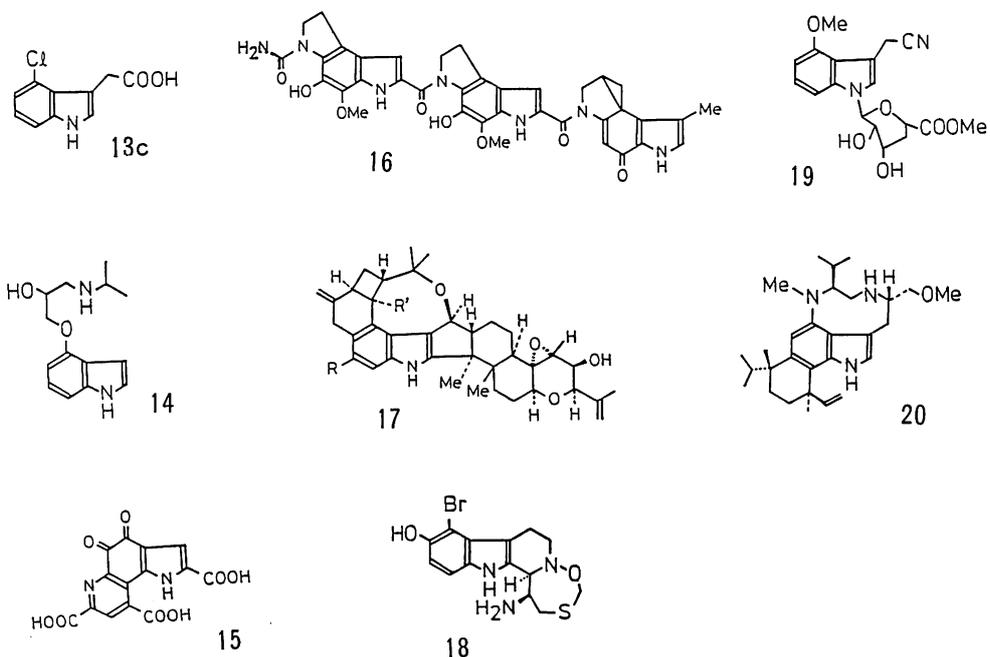


Fig. 2.

薬理活性物質を創製し得る可能性が極めて高い。このような理由から、この数年のうちに急速に世界中で多くの有機合成化学者により、4位置換インドールおよび麦角アルカロイド合成が研究対象としてとりあげられるようになってきている。¹¹⁾

2. 4-ハロゲノインドール類の簡便合成法の開拓

筆者は金属の配位効果を利用して、位置選択的に4位置換インドールを得るべく、グラミン、Nb-アセチルトリプトファン等を用いてリチウム化、パラジウム化を検討していたが目的化合物を得ることが出来なかった。ところが4-2で述べる如く、3-ホルミルインドール(21)を用いたマーキュレーション-パラデーション反応では、対応する目的物が得られるがその位置選択性および収率がかなり低いことを見出した。同じ頃 Hollins ら¹²⁾は、21をタリウム化し、3-ホルミルインドール-4-イルタリウムビストリフルオロアセテート(22)を得た後、ヨウ化カリウムと反応すると、3-ホルミル-4-ヨードインドール(23a)が好収率で生成すると報告した。しかしながら当時4位置換インドール化合物の合成が難かしく、しかも23aが還元で消失し易いヨウ素を含んでいたため、別途合成もされず、その構造は核磁気共鳴スペクトル(¹H-NMR)から推定されているにすぎなかった(Chart 1)。

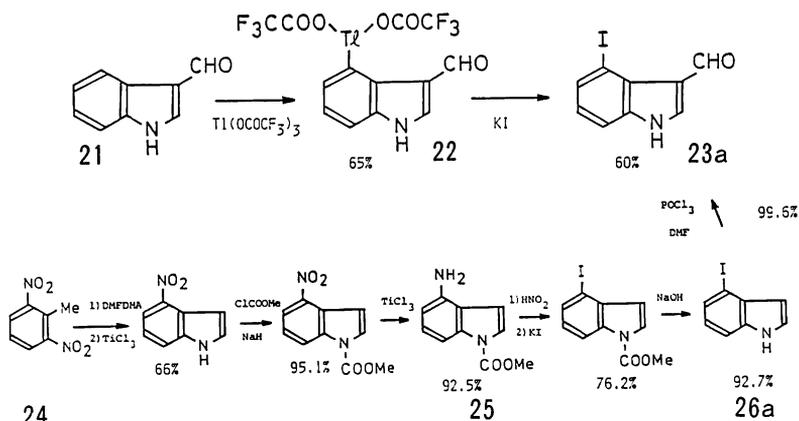


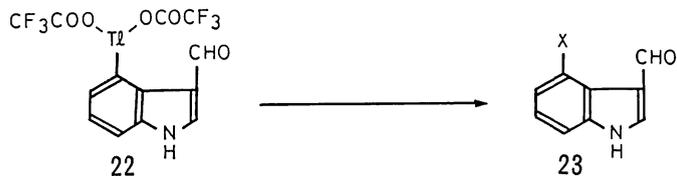
Chart 1

筆者は、本報告に注目しこれら化合物の構造を明確にするために、Chart 1に示すような2,6-ジニトロトルエン(24)よりジメチルホルムアミドジメチルアセテート(DMFDMA)と三塩化チタン(TiCl₃)を用いる改良Leimgruber-Batcho法¹³⁾を用いてインドール合成を行なった後、4-アミノ-1-メトキシカルボニルインドール(25)を得、4-インドールジアゾニウム塩を経る信頼出来る4位ハロゲン置換インドール合成法を案出し開拓した。¹⁴⁾ 本法にしたがって得られた4-ヨードインドール(26a)をVilsmeier反応により3-ホルミル体に誘導したところ、本物質はタリウム化を経て得られた化合物(23a)と完全に一致した。¹⁵⁾ したがって22および23aが確実に4位置換体であることが証明された。

そこで次に22を用いて各種ハロゲン化を検討したところ、対応する4-ブロム体(23b)、4-クロル体(23c)もTable Iに示す如く良好な収率で合成出来ることがわかった。¹⁶⁾ 一般的にタリウム化合物は有毒であると報告されているので、中間のタリウム化合物(22)を単離することなく、21をトリフルオロ酢酸(TFA)中、タリウムトリストリフルオロアセテート(TTFA)と反応後、溶媒を留去して得られる残渣に直接ハロゲン化剤を導入するという簡単なワンポット操作でも、22a、23bをそれぞれ72%、58%で合成出来ることが判明した。またブロム化では、Table Iから明らかな如く、II価の銅塩の方がI価の銅塩よりも好結果を与え、ヨウ素化では、タリウム塩はヨウ素とは反応しないという報告¹⁷⁾があるにもかかわらず、我々の条件では反応し、さらにヨウ素とヨウ化第一銅(Cu-I)の組み合わせ剤を使用すれば、ヨウ化カリウムと反応する場合¹²⁾よりも良い結果を与えるという興味ある事実を見出した。

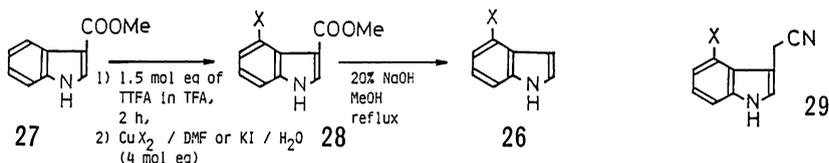
このワンポット法を3-メトキシカルボニルインドール(27)を基質として適用すればTable IIに示す如く対応する4位ハロゲン体(28a-c)を良好な収率で得ることが出来た。¹⁶⁾ さらにこれら化合物をアルカリで煮沸したところ、対応する4-ハロゲノインドール(26a-c)を高収率で合成出来、従来極めて合成困難であったこれら化合物群を簡単に入手可能にすることに成功した。¹⁶⁾ 我々は既にこれら化合物より4-ハロゲノインドール-3-

TABLE I. Preparation of 3-Formyl-4-halogenoindoles



	X	Halogenating Reagent (mol eq)	Solvent	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%) 23
a)	I	I ₂ (3)	DMF	r. t.	1	32
		CuI (2)	DMF	r. t.	1	32
		I ₂ (3)-CuI (2)	DMF	r. t.	1	94
		KI (excess)	H ₂ O	r. t.	3	60 ¹²⁾
b)	Br	CuBr (3)	DMF	120	1	46
		CuBr ₂ (3)	DMF	115	1	67
c)	Cl	CuCl ₂ (2.3)	DMF	130	0.5	48

TABLE II. Preparation of 4-Halogenoindoles



	X	Yield (%) 28	Yield (%) 26
a)	I	65	89
b)	Br	59	61
c)	Cl	66	62

アセトニトリル (29a-c), 4-ハロゲノインドール-3-酢酸 (13a-c) への誘導¹⁾に成功しており, これら化合物が強力なオキシ作用, 抗エチレン作用等を示すこと,¹⁸⁾ 3-ホルミル-4-ヨードインドール (23a) の特筆すべき薬理作用等¹⁸⁾ が明らかにされつつある。

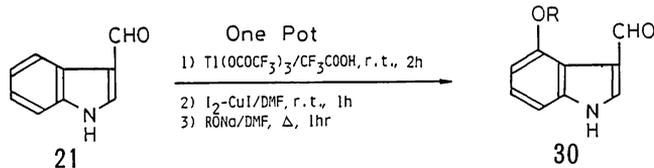
3. 4-アルコキシインドール誘導体の簡易合成法¹⁵⁾

4位に酸素官能基を有するインドールアルカロイド群が存在する。これら化合物群の共通合成中間体として4-アルコキシインドール誘導体の効率良い合成法を見出す目的で, 化合物 (23a) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) 中 CuI 存在下ナトリウムメトキシドと還流したところ, 収率83%で3-ホルミル-4-メトキシインドール (30) が生成することがわかった。この事実にもとづき, 3つの操作をワンポットで行なう簡便法を開発した。すなわち Table III に示すように, 先ず21を1.5モル当量の TTFA と TFA 中室温下2時間反応した後, TFA を留去し得られた残渣に DMF を加え3モル当量のヨウ素と4モル当量の CuI を加えて室温下1時間攪拌する。反応液に38モル当量のナトリウムメトキシドを加えて1時間加熱するという3操作により30aを好収率かつ容易に合成出来るようになった。アルコキシの種類をベンジルオキシド, エトキシドに変化させれば, それぞれ対応する4位アルコキシ体 (30b, c) を好収率で与えた。

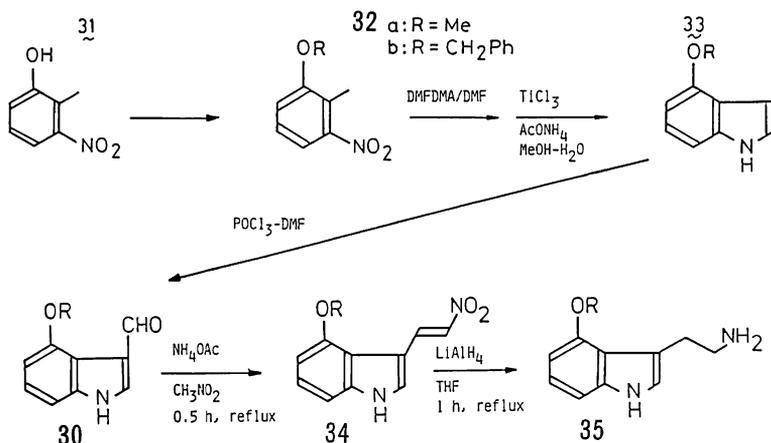
これら化合物の構造は, Chart 2 に示すように, 2-メチル-3-ニトロフェノール (31) のメチルエーテル体 (32a), ベンジルエーテル体 (32b) をそれぞれ TiCl₃ を用いる改良 Leimgruber-Batcho 法にかけて 33a, b を合成し, その Vilsmeier 反応による 30a, b への誘導により4位置換体であることを確実に証明した。

ここで得られた3種の4-アルコキシ-3-ホルミルインドール (30a-c) は, ニトロメタンとアルドール縮合す

TABLE III. One Pot Synthesis of 3-Formyl-4-alkoxyindoles



	R	Tl (OCOCF ₃) ₃ (mol eq)	I ₂ -CuI (mol eq)	R'ONa (mol eq)	Temp. (°C)	Yield (%) 30	
a)	Me	1.5	3	4	38	100—110	86
b)	CH ₂ Ph	1.5	3	4	37	120—130	58
c)	Et	1.5	3	4	36	105—110	50



	R	NH ₄ OAc (mol eq)	Yield (%) 34	Yield (%) 35
a)	Me	2.5	92	100
b)	CH ₂ Ph	2	97	100
c)	Et	2	78	99

Chart 2

れば、対応するニトロビニル体 (34 a-c) を好収率で与え、さらに水素化アルミニウムリチウム (LiAlH₄) で還元すれば、対応する 4-アルコキシトリプタミン (35 a-c) へ高収率で誘導出来る¹⁹⁾ ことから、入手容易な天然物合成原料としてこれら化合物を位置づけることに成功した。

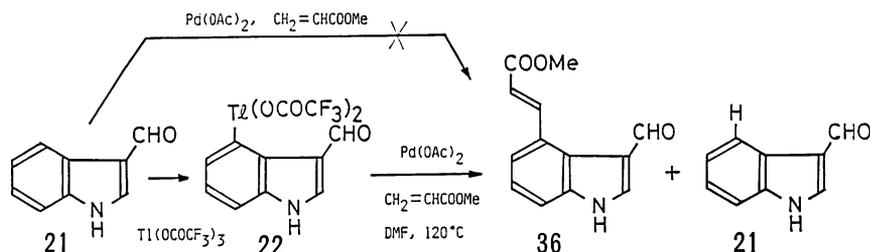
本反応を利用して直接インドール核 4 位への硫黄または窒素官能基、ピンドロール側鎖の導入等に関しては現在検討中である。

4. 炭素側鎖を 4 位に有するインドール化合物の合成

4-1. タレーション-パラデーション法 C-Tl 結合を C-C 結合に変換する例²⁰⁾ がわづかに知られていたが、これらの方法は高価なパラジウム塩を化学量論量必要とする点、ビスアリル体の多量の副生、目的物の収率の低さ等の欠点を有し、実用的な効率良い C-C 結合生成法の開拓が望まれていた。

筆者は、4-2 で述べるマーキュレーション-パラデーション法の結果をもとに、種々反応条件検討中、単にタリウム塩 (22) をオレフィンと、DMF を溶媒として触媒量の酢酸パラジウム [Pd(OAc)₂] 存在下加熱するだけで目的を達成出来ることを見出した。²¹⁾ 一般的に必要とされるリン配位子や不活性ガスを使用することもなく、水の存在も気にかける必要はなく、単蒸留の DMF を使用出来るので簡便かつ実用的な 4 位置換インドール合成

TABLE IV. Preparation of Methyl 3-(3-Formylindol-4-yl)acrylate



Run	CH ₂ =CHCOOMe (mol eq)	Pd(OAc) ₂ (mol eq)	Reaction time (h)	Yield (%)	
				36	21
1	1.5	0.015	4	53	25
2	3	0.03	2	70	20
3	3	0.07	2	97	0
4	3	0.07	0.5	87	Trace

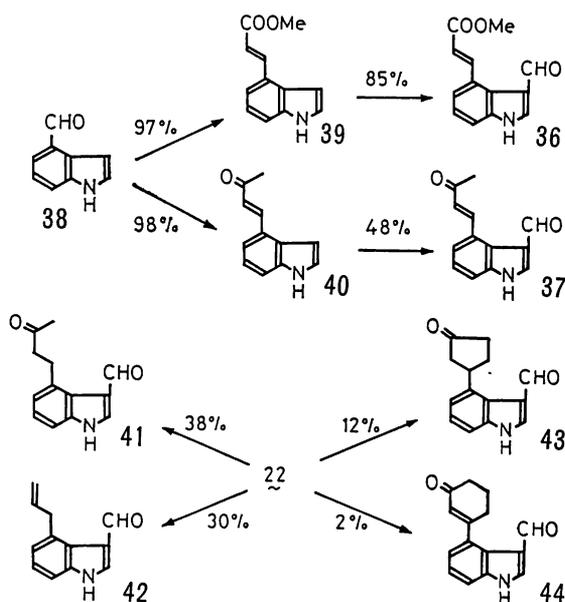


Chart 3

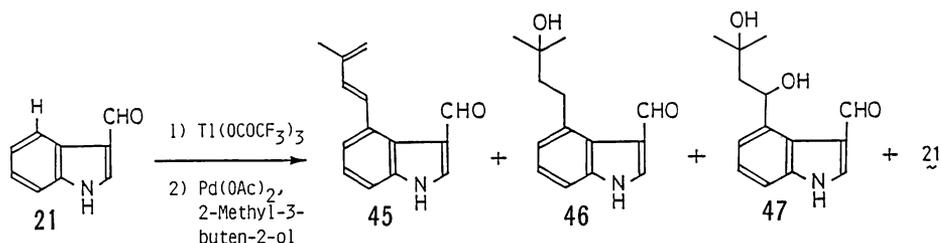
法となった。

Table IV には、アクリル酸メチルエステルと **22** を反応して化合物 **36** を得た結果が示してある。なお **21** を Pd(OAc)₂ のみとオレフィン存在下反応しても **36** は得られなかった。同様にメチルビニルケトンを用いれば、化合物 (**37**) を 80% の収率で合成出来た。このタレーション-パラデーション法もまた中間のタリウム体 (**22**) を単離することなくワンポットで大量合成を行なうことが可能であり、簡単に **21** より **36**, **37** をそれぞれ 70%, 80% で得られるようになった。

化合物 (**36**), (**37**) の構造は Chart 3 に示すように、4-ホルミルインドール (**38**) を Wittig 反応またはアセトンとアルドール縮合反応によって **39**, **40** をそれぞれ得た後、Vilsmeier 反応を行なって、**36**, **37** が得られたことから確実である。

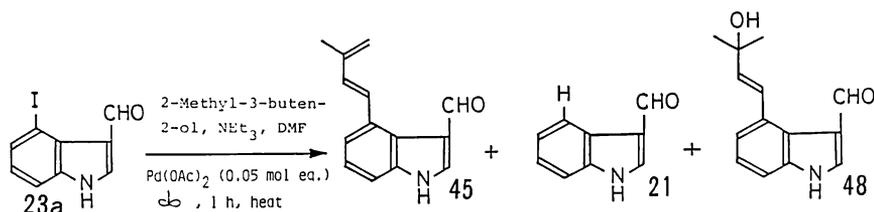
オレフィン成分として、3-ブテン-2-オール、アリルブロミド、シクロペンテン、シクロヘキセン等と **22** との反応²²⁾ を行なえば、Chart 3 に示すようにそれぞれ対応する化合物 (**41**), (**42**), (**43**), (**44**) が得られたがそ

TABLE V. Thallation-Palladation Reaction of 3-Formylindole with 2-Methyl-3-buten-2-ol by the One Pot Procedure



Run	Reaction Time (min)	Additives	Yield (%)			
			45	46	47	21
1	30	—	Major	9	11	19
2	30	H ₂ O	23	13	32	Trace
3	10	—	18	19	39	Trace
4	5	—	11	15	34	6

TABLE VI. Preparation of 4-(3-Formylindol-4-yl)-2-methyl-3-buten-2-ol



Run	2-Methyl-3-buten-2-ol (mol eq)	Reaction Temp. (°C)	Yield (%) of		
			45	21	48
1	4	160—170	36	0	0
2	2	120—130	16	26	28
3	4	110—120	13	21	57
4	4	100—110	3	Trace	83
5	4	90—100	Quantitative recovery		

の収率は α , β -不飽和カルボニル化合物に比較して低かった。また 43 に対応する α , β -不飽和カルボニル体は生成しなかった。

3-ホルミルインドール (21) と 2-メチル-3-ブテン-2-オールとのワンポットタレーション-パラデーション反応を行なうと、Table V に示した結果を与え目的とする 48 の生成は全く認められなかった。²³⁾ 47 の収率が run 1 と同一反応条件下系内に水を添加することにより (run 2) 上昇すること、45 の収率が、反応時間を長くすると良くなるという諸事実は、いったんは 48 が系内に生成しているのだが、共存する TFA の作用により水が付加して 47 を与え、あるいは脱水して 45 を与えていると考えられた。しかしながら、反応系内にトリエチルアミンを塩基として共存させたところ反応は全く進行しなくなってしまった。

そこで Heck 反応²³⁾ を利用するべく、3-ホルミル-4-ヨードインドール (23a) を用いて 2-メチル-3-ブテン-2-オールとトリエチルアミン、触媒量の Pd(OAc)₂ 存在下 DMF 中反応させたところ、今度は目的物 (48) を得ることが出来た。同一オレフィンを用いた Heck らによる報告²⁴⁾ に反し、このようにリン配位子を共存させなくとも、DMF を使用すれば反応が目的通りに起こる改良法を見出した。本反応では、45 と 48 の生成が認められるが、Table VI にみられるように、反応温度を低くすることにより 45 の生成を抑制出来た。100—110°C で加熱したときに好結果が得られるという微妙な温度コントロールが必要とされる理由は、48 が 135°C に分解点を有していること、反応温度を 100°C 以下にすると反応が起こらなくなるという 2 つの事実から理解することが出来

る。

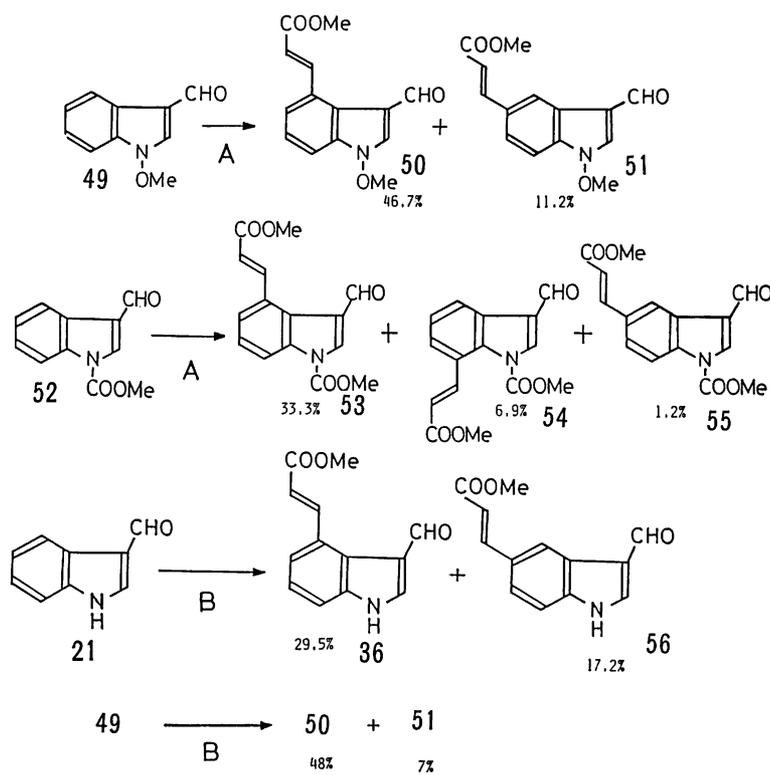
4-2. タレーション-パラデーション法の位置選択性に関する検討¹⁶⁾ タレーション-パラデーション法 (**A**法) はインドール環の4位に高い位置選択性を持って炭素側鎖を導入し得るすぐれた簡便な方法であることがわかった。そこで次にインドール環5員環部分の修飾の効果を検討した。オレフィン成分はアクリル酸メチルエステルに固定してワンポット法を用いた。

3-ホルミル-1-メトキシインドール (**49**) では、4位置換体 (**50**) が主として生成するが5位置換体 (**51**) がかなり副生した。3-ホルミル-1-メトキシカルボニルインドール (**52**) では、4位置換体 (**53**)、5位置換体 (**55**) の他に7位置換体 (**54**) がかなりの収率で生成した(Chart 4)。

一方既に述べたようにマーキュリービストリフルオロアセテートをタリウムトリストリフルオロアセテートのかわりにメタル化剤として使用した場合 (**B**法) には、生成するパラジウムをリサイクルするために酸化剤として銅塩の存在が必須となる。本反応もワンポットで行ない **49** を反応にかけたところ、**50**、**51** が生成したがその生成比はタリウム化の場合のそれと比較して差はなかった。ところが3-ホルミルインドール (**21**) との反応では5位置換体 (**56**) がかなり高い収率で生成した。**A**法では4位置換体 (**36**) のみが得られた結果と好対照をなしている。

これら生成物の構造は、それぞれを置換ニトロトルエン類から改良 Leimgruber-Batcho 法を用いて別途合成して、炭素側鎖の置換位置を厳格に決定したがその詳細については紙面の都合で省略する。

ここで得られた結果は、インドール核5員環部分に適当な修飾基を導入することにより、あるいは適当なメタ



A: 1) $\text{Tl}(\text{OCOCF}_3)_3$

2) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$
 $\text{CH}_2=\text{CHCOOMe}$

B: 1) $\text{Hg}(\text{OCOCF}_3)_2$
 $\text{In CF}_3\text{COOH}$ (1.5 mol eq), r.t., 4 h

2) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.06 mol eq),
 CuCl_2 [2 mol eq to Indole, 34 mol eq to $\text{Pd}(\text{OAc})_2$]
 $\text{CH}_2=\text{CHCOOMe}$ (3 mol eq) DMF, 120°C, 30 min

Chart 4

ルを選択することにより、随意にインドール環上の位置を選んで官能基を導入し得る可能性を示唆しておりさらに検討を必要とする興味ある課題である。

4-3. 反応メカニズム タレーション-パラデーション法の反応メカニズムは、この分野の知識の蓄積²⁵⁾ から、Chart 5 に示したように考えることが出来る。先ず3位アシル基のカルボニル酸素が三価のタリウムに配位してインドール核4位の近傍にタリウム塩を配置させ **57** となる。次いでトリフルオロ酢酸 (HY) の脱離をともなる親電子置換反応が4位で起こりタリウム化合物 (**58**) となる。インドール核の2位で親電子置換反応が起こらぬのは、遷移状態で5員環となりイオン半径の大なるタリウムには不適であること、3-アシルインドールでは2位の電子密度が小さいという2つの理由により理解される。次いでII価のパラジウム塩が存在すると、速やかな金属-遷移金属交換反応が起こってタリウムが TlY_2X として脱離し **59** の如きアリルパラジウム化合物が形成される。オレフィンが共存すると、溶媒を追い出して平面4配位のパラジウムに配位して **60** となる。次いでクロスカップリングが起こりインドール核4位炭素がオレフィン末端炭素に付加してパラジウム化合物 (**61**) を生成する。**61** から HPdX が脱離して4位置換インドール (**62**) を与える。脱離した HPdX は H-X を放出してパラジウム金属となるが、共存するタリウム塩 (例えば TlY_2X または TlX_3) が酸化剤として働き PdX_2 または $PdXY$ を再生する。この再生過程があるために、触媒量のパラジウム塩の使用で済むのである。マーキュリービストリフルオロアセテートを用いた場合には、水銀塩が金属パラジウムを酸化する能力を有しないために、再酸化剤としてII価の銅塩を意図的に加えなければならない。

環状オレフィン、例えばシクロヘキセンやシクロペンテンとの反応では、目的物の収率が極めて低かつ

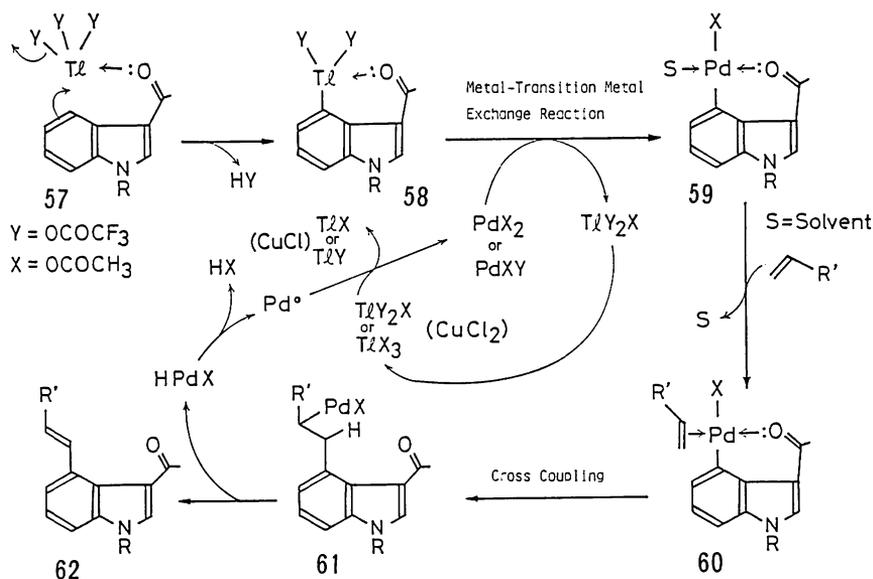


Chart 5

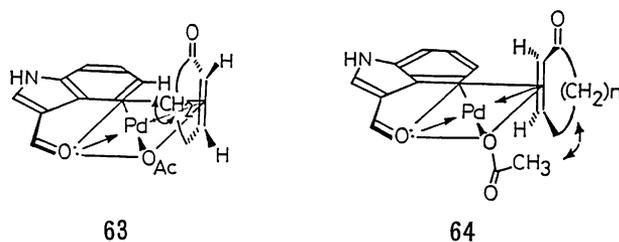


Fig. 3.

た. さらに短工程麦角アルカロイド合成実現の期待をいだかせたテトラヒドロピリジン誘導体との反応はほとんど起こらなかった. その理由は遷移状態 (60) の立体構造が Fig. 3 に示す 63 または 64 であるためと考えられる. 一般的にオレフィンがパラジウムの平面 4 配位錯体において, その平面に対して直交して配位することは X 線解析結果²⁶⁾ から知られている. したがって 63 においてはオレフィンのメチレン部分とインドール環 5 位のプロトンとの立体反発があり, 64 では大きなアセトキシル基との立体反発があるために結局遷移状態 (60) をとりにくいためであると考えている.

5. 麦角アルカロイド, (±)-6, 7-セコアグロクラビンの短工程実用合成法の開発²⁾

筆者の麦角アルカロイド合成の基本方針は最も単純な構造を有する 6,7-セコアグロクラビン (65) を化学修飾することにより, より酸化の進んだ複雑な構造を有する各種麦角アルカロイドへの誘導が可能であるし, さらに aurantioclavine (5) 型はその合成中間体より合成可能であるという考えにたち, 65 を麦角アルカロイドに共通した合成中間体のひとつとして位置づけ, 本アルカロイドを入手容易な原料から, 簡単かつ位置および立体選択的に, 高通算収率で独創率の高い合成法を開発するべく努力してきた. 可能な限り短工程で行なうためには, 保護基の着脱は必然的に 2 工程の損をするので避けるように合成デザインしなければならない. その結果これまでに 5 つのルートによる (±)-6,7-セコアグロクラビンの全合成法を見出してきた.¹⁾ しかしながらいずれの方法も最適条件確立のための検討要件を保留したままではあるが, 通算収率が低く実用的な合成法ではなかった. そこで 4 項で得られた結果を利用して先ずより良い 65 の合成法確立を目指した.

4-1 項で得た化合物 (36) をニトロメタンとアルドール縮合して 82% の収率でニトロビニル体 (66) とした後 (Chart 6), メタノール中水素化ホウ素ナトリウム (NaBH₄) と反応し, 反応液を数分加熱すると, ニトロビニル基の還元と同時に閉環反応を一挙に達成出来て, 4,5-シス-1,3,4,5-テトラヒドロベンツ [cd] インドール化合物 (67c) のみを立体選択的に 79% の収率で合成出来た. 天然物と同一の立体配置を有する 4,5-トランス体 (67t) の生成は全く認められなかったので, 67c をベンゼン中トリエチルアミン (NEt₃) と還流したところ, 67c と 67t がそれぞれ単離収率 33%, 65% で生成することがわかった. 67t を同一条件下反応しても, 67c と 67t の単離収率は 30%, 67% であり, 67c からの結果と同一であった.

67c, 67t の構造は, 次の別途合成により確認した. すなわち 4-ホルミルインドール (38) より得た 39 を

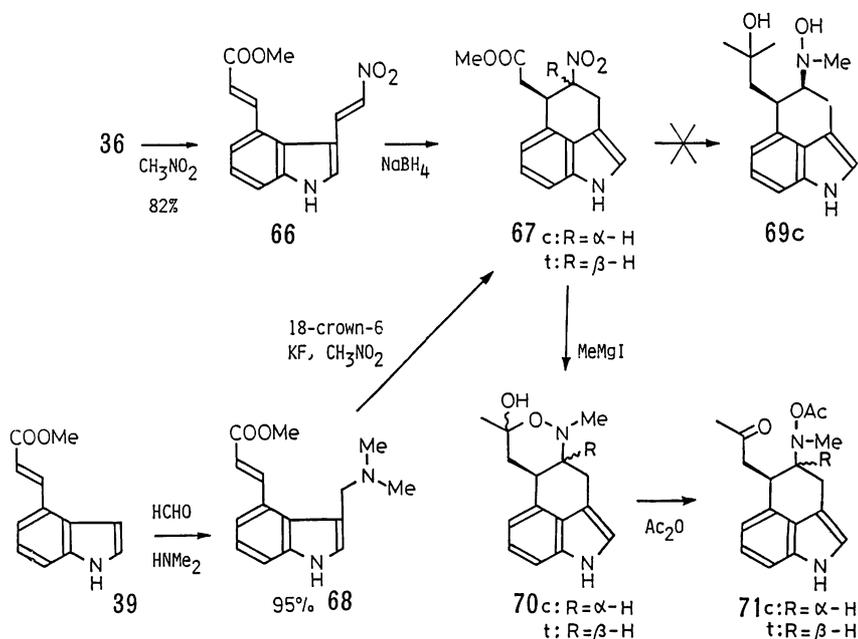


Chart 6

Mannich 反応により対応するグラミン体 (68) へ収率 95% で誘導した。次いで 18-クラウン-6, フッ化カリウム 共存下ニトロメタンと反応させると 67c, 67t をそれぞれ 16%, 71% の収率で単離出来たことから 4 位置換体であることを証明した。立体化学の帰属は, 我々がこれまでに得ている一連の 1,3,4,5-テトラヒドロベンツ [cd] インドール系化合物群においては, ¹H-NMR において, 4-5 位プロトンのカップリング定数が, シス体では 4 Hz, トランス体では 6 Hz 近辺である事実にもとづき決定した。ところで, シス体およびトランス体の生成比は上述の如く, 使用する溶媒組成, 塩基の種類により変動することが判明したので, トランス体のみをより選択性良く生成する反応条件を確立するべく現在検討している。

次にシス体 (67c) に過剰のヨウ化メチルマグネシウムを反応させたところ, 目的とした 4,5-シスメチルヒドロキシルアミン体 (69c) は生成せず, 側鎖カルボニルと分子内ヘミケタール環を形成した 4,5-シス体 (70c) のみを立体選択的に, 単一の生成物として 69% の収率で合成出来た。70c を無水酢酸でアセチル化すれば, 対応する 4,5-シスアセトキシケトン体 (71c) が 93% の収率で生成した。以上の知見にもとづき, 67t を同様に Grignard 反応した後, 対応する 4,5-トランスヘミアセタール体 (70t) を単離することなくアセチル化することにより, 4,5-トランスアセトキシケトン体 (71t) が 69% の収率で得られた。化合物 (71t) は既に我々が見出した 65 合成ルートの中 の 5-ニトロイソキノリンヨードメチラート (72) を出発物質とする Chart 7 に示したルートにおけるひとつの合成中間体であるので 3-ホルミルインドール (21) より 36→66→67c→67t→71t→

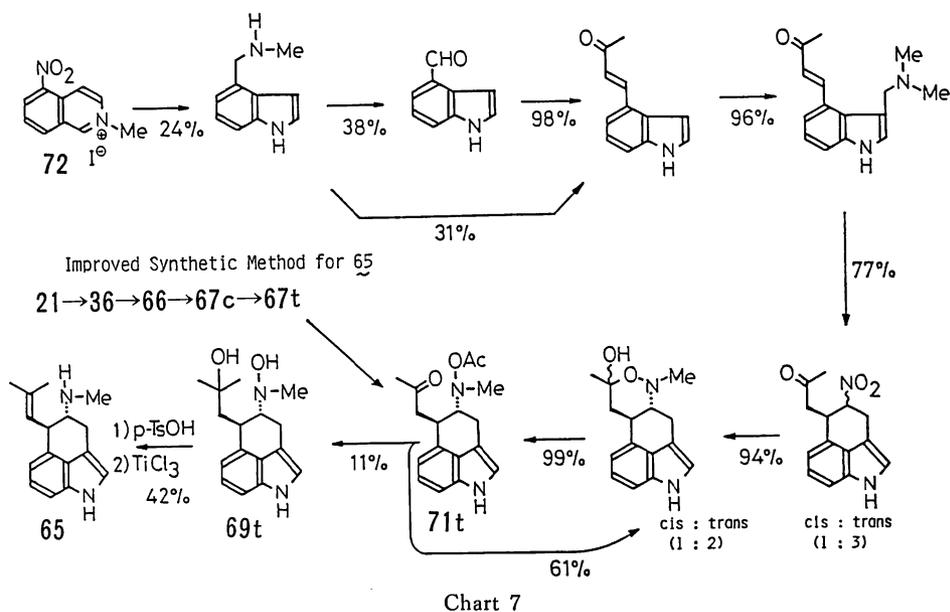


TABLE VII. Preparation of 2-Methyl-4-[3-(2-nitrovinyl)indol-4-yl]-3-buten-2-ol

Run	Reaction time (h)	Reaction temp. (°C)	Yield (%)	
			74	73
1	20	105—110	12	2
2	2	110	35	9

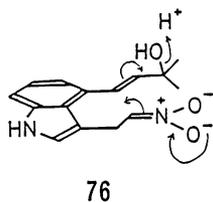
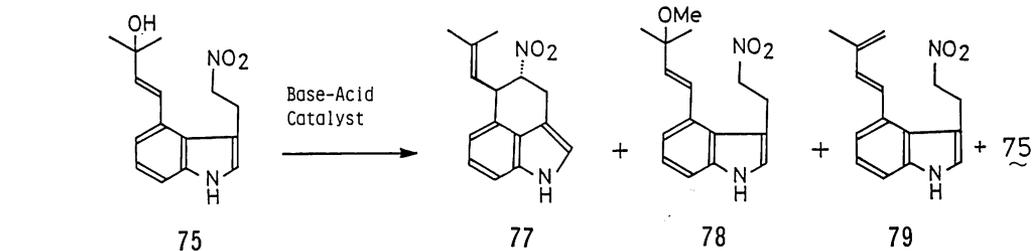
69 t → 65 のルートによる 8 工程通算収率 2% (72 からの通算収率の 20 倍) による 65 の改良合成法を見出したことになる。本法は薬理学的に興味あるヒドロキシルアミン体 (69 t) を合成し得る利点があるが、現在のところ 71 t より 69 t への最適反応条件の確立に成功していない。

一方、3-ホルミル-4-ヨードインドール (23 a) をニトロメタンと縮合させて、ニトロビニル体 (73) を 96% の収率で得た。73 を用いて改良 Heck 反応条件下 2-メチル-3-ブテン-2-オールと反応させたところ目的とする化合物 (74) を得ることが出来たがその収率は Table VII に示すように満足出来る結果ではなかった。しかしながら、化合物 (48) をニトロメタンとアルドール縮合することにより 74 を 98% の収率で合成出来た。さらに 74 をメタノール中 NaBH₄ で還元すると 89% の収率で対応する飽和ニトロ体 (75) が得られた。

我々の目的を達成するためには、75 の分子内閉環を起こさなければならない。一般的にアサイクリックな系におけるこのタイプの 2 級アリルアルコールとニトロネート²⁸⁾ やエノレート等²⁹⁾ との C-C 結合形成反応にはパラジウムが有効であることが知られている。しかしながら我々の系ではパラジウムは無効であった。

理論的には、閉環を起こすには 76 の如きニトロネートアニオンを形成したのち、酸による脱水反応にもなって生成するベンジル位カチオンを求核的に攻撃させればよいことがわかる。以上の考察にもとずき、塩基と酸を組み合わせた触媒検討を広範に行なった。その結果の一部を Table VIII に示した。アミン-カルボン酸系では全く反応は起こらず、ルイス酸系では、亜鉛塩が最も良い結果を与えた。またその場合でも使用する溶媒は、エーテル系よりもハロゲン化炭化水素系溶媒の方が好結果を与えた。それでも目的物 (77) の収率は高々 40% 止まりであった (run 2-4)。

TABLE VIII. New Intramolecular Cyclization



Run	Catalyst	Solvent	Yield (%)		
			77	78	79
1	NH ₄ OAc	CH ₃ NO ₂	0	0	100
2	Zn(OAc) ₂ /NEt ₃	1,2-Dicloethane ^{a)}	20	0	62
3	ZnBr ₂ /NEt ₃	"	23	0	12
4	ZnCl ₂ /NEt ₃	"	41	0	9
5	NaBH ₄ /2N-HCl	MeOH	29	13	0
6	"	H ₂ O	73	0	0

a) 1,2-Dicloethane=1,2-Dichloroethane.

一方ニトロネートをシリルエーテルとして一担トラップする手法³⁰⁾ も最近用いられているが、余分な試薬は使わない我々の方針上、同様な効果を期待して NaBH₄ を用いてニトロネートアニオンを形成した。次いで反応液を塩酸で酸性にしたところ、77 が 29%、メトキシ置換体 (78) が 13% で生成する事実を見出した (run 5)。そこでニトロネート体を水溶液として、2N-塩酸中へ滴下する方法をとることにより、77 を 73% という好収率で、しかも 4,5-トランス体のみを立体選択的に合成出来るようになった (run 6)。

ここで NaBH₄ を塩基触媒として用いた点は極めて好都合であった。何故なら 74 をメタノール中 NaBH₄ 還元後、75 を単離することなく生成しているニトロネートアニオン体を、Table VIII の run 6 条件下反応することにより一挙に 77 を収率 71% で合成出来たからである (Chart 8)。この事実は、上述の如きアリルアルコールとニトロアルカンを使用する新閉環法を発見したことを意味する。ところで既に我々は Chart 8 に示すように、77 からヨウ化メチルマグネシウムとの反応、TiCl₃ による還元反応を用いて、65 およびそのエピ体 (80) の合

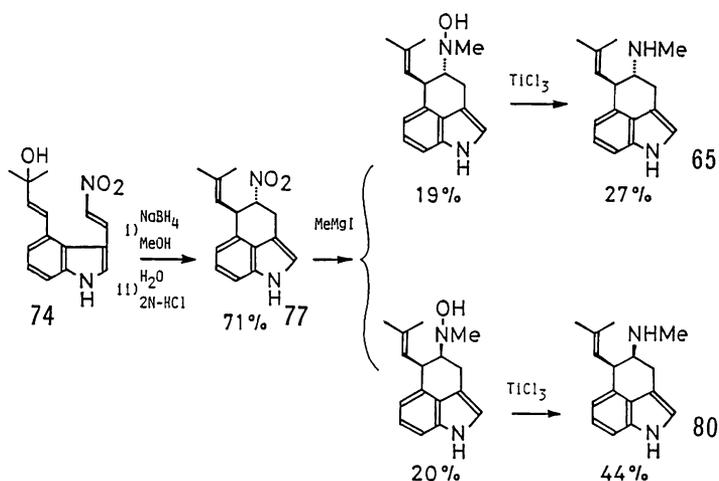


Chart 8

成に成功しているのです、新たに **21** より **23 a**、**48**、**77** を経由する **65** の 6 工程通算収率 2% による全合成ルートを見出したことになる。しかしながら、最後の 2 工程の収率が低い点、**77** の Grignard 反応の際に立体選択性がなく、かなりの量のエピ体が生成するという欠点を有している。

そこで次に **77** のニトロ基の還元を試みた。亜鉛-塩酸または水素化アルミニウムリチウム (LiAlH_4) を用いて還元すると、対応するアミン体が高収率で得られはしたが、その $^1\text{H-NMR}$ スペクトルはシス体およびトランス体の約 1:1 混合物であることを示していた。しかるに亜鉛アマルガムを用いて 2N-塩酸中還流したところ、4, 5-トランスアミン体 (**81**) のみが 96% という高い収率で生成した (Chart 9)。このように高い立体選択性が達成された理由は、亜鉛アマルガムがニトロ基を瞬時にヒドロキシルアミンにまで還元するのに反し、亜鉛や LiAlH_4 では長時間かかることから、ニトロ基、ニトロソ基の段階で立体配置の異性化が起こるものと考えられる。さらにアミン体 (**81**) をクロル炭酸メチルエステルと反応すると、対応するカルバミン酸誘導体 (**82**) を 93% の収率で生成した。次いで **82** を LiAlH_4 で還元したところ、収率 98% で (±)-6,7-セコアグロクラビン (**65**) を得ることに成功した。

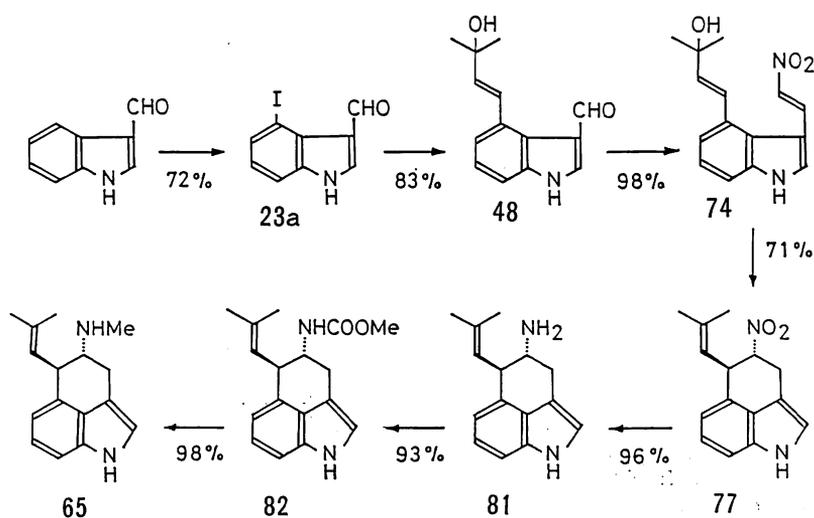


Chart 9

6. おわりに

以上述べた如く、今回我々は Chart 9 に示す如き通常試薬を用いた保護基を全く必要としない7工程通算収率36%による、最短工程高通算収率かつ位置および立体選択的な(±)-6,7-セコアグロクラビン(65)の実用的な全合成法の開拓に成功した。本法は独創率38%、自主開発率63%であり、我々の当初の目的通りに65およびそれにいたる6コの合成中間体(23a, 48, 74, 77, 81, 82)を容易に入手可能な合成原料として位置づけることに成功した。

7. 将来の展望

6コの合成中間体はそれぞれが共通合成中間体としての性質を具備している。例えば、化合物(23a)は、オレフィンユニットを変えて改良 Heck 反応を行ない Chart 9 の合成ルートにのせればそのまま chanoclavine (1)等の合成が可能と考えられるし、不斉原子を有するオレフィンの導入による光学活性物質の合成も可能であろう。ピリジン誘導体との反応は特に興味が持たれる。さらに化合物(74)を用いて aurantioclavine (5)への変換も出来るであろう。また化合物(77)や(82)の側鎖を細工することにより、4環性麦角アルカロイドへの変換も容易と思われ、それぞれの化合物から各種誘導体、類縁体の合成が実現出来よう。その結果として本合成ルートが麦角アルカロイド化合物群に対する共通合成法となるものと筆者は信じようするべく努力している。

謝辞 本研究に協力された当研究室助手山田文夫修士および修士課程、卒研生の諸氏(引用文献に記載)に感謝いたします。尚、薬学研究奨励財団助成金のおかげで、初期における4位置換インドールおよび麦角アルカロイド合成研究が飛躍的に促進されたことを記して厚く御礼申し上げます。

引用文献

- 1) 染井正徳, 有機合成化学協会誌, **40**, 387 (1982).
- 2) a) 山田文夫, 長谷川俊文, 大西浩之, 斉田義弘, 卷田吉彦, 鈴木朋子, 染井正徳, 第11回反応と合成の進歩シンポジウム講演要旨集, 長崎, 1984年11月, p. 116.
b) M. Somei, F. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 5064 (1984).
- 3) a) A. Stoll, A. Hofmann, "The Alkaloids," Vol. VIII, ed. by R.H.F. Manske, Academic Press, New York, 1965, p. 725; b) P. Stadler, P. Stütz, "The Alkaloids," Vol. XV, ed. by R.H.F. Manske, Academic Press, New York, 1975, p. 1; c) H.G. Floss, *Tetrahedron*, **32**, 873 (1976).
- 4) J.D. Windass, M.J. Worsley, E.M. Pioli, D. Pioli, P.T. Barth, K.T. Atherton, E.C. Dart, D. Byrom, K. Powell, P.J. Senior, *Nature (London)*, **287**, 396 (1980).
- 5) D.G. Martin, C.G. Chidester, D.J. Duchamp, S.A. Mizoak, *J. Antibiot.*, **33**, 902 (1980).
- 6) A.E. DeJesus, P.S. Steyn, F.R. VanHeerden, R. Vleggaar, P.L. Wessels, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1981**, 289.
- 7) K.L. Rinehart, Jr., J. Kobayashi, G.C. Harbour, R.G. Hughes, Jr., S.A. Mizesak, T.A. Scahill, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 1524 (1984).
- 8) T. Ito, K. Ohba, M. Koyama, M. Sezaki, H. Tohyama, T. Shomura, H. Fukuyasu, Y. Kazuno, T. Niwa, M. Kojima, T. Niida, *J. Antibiot.*, **37**, 931 (1984).
- 9) Y. Hitotsuyanagi, H. Fujiki, M. Suganuma, N. Aimi, S. Sakai, Y. Endo, K. Shudo, T. Sugimura, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 4233 (1984).
- 10) R.M.B. Deibel, M.R. Chedekel, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 5884 (1984).
- 11) 文献1)の“おわりに”の欄に記載したグループ以外によるこの領域における主なる研究グループと文献
a) Y. Endo, K. Shudo, K. Furuhashi, H. Ogura, S. Sakai, N. Aimi, Y. Hitotsuyanagi, Y. Koyama, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 358 (1984); b) T. Sakamoto, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Heterocycles*, **22**, 1347 (1984); c) M. Matsumoto, N. Watanabe, *ibid.*, **22**, 2313 (1984); d) P. Magnus, T. Gallagher, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1984**, 389; e) D.L. Boger, R.S. Coleman, *J. Org. Chem.*, **49**, 2240 (1984); f) P.J. Harrington, L.S. Hegedus, *ibid.*, **49**, 2657 (1984); g) M.D. Meyer, L.I. Kruse, *ibid.*, **49**, 3195 (1984); h) S.J. Danishefsky, G.B. Phillips, *Tetrahedron Letters*, **25**, 3159 (1984); i) J.G. Cannon, J. Lukszo, G.A. Max, *J. Heterocyclic Chem.*, **20**, 149 (1983); j) R.D. Clark, *ibid.*, **20**, 1393 (1983); k) C.J. Moody, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1983**, 1129; l) W. Haeflinger, H. Knecht, *Tetrahedron Letters*, **25**, 285 (1983); m) P.S. Anderson, J.J. Baldwin, D.E. McClure, G.F. Lundell, J.H. Jones, W.C. Randall, G.E. Martin, M. Williams, J.M. Hirshfield, B.V. Clineschmidt, P.K. Lumma, D.C. Remy, *J. Med. Chem.*, **26**, 363 (1983); n) J. Bergman, P.

- Sand, U. Tilstam, *Tetrahedron Letters*, **24**, 3665 (1983); *o*) L. Nedelec, A. Pierdet, P. Fanveau, C. Euvrard, L.P. Ferland, C. Dumont, F. Labrie, J.R. Boissier, *J. Med. Chem.*, **26**, 522 (1983); *p*) D.C. Horwell, D.E. Tupper, W.H. Hunter, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1**, **1983**, 1545; *q*) W.F. Huffman, R.F. Hall, J.A. Grant, J.W. Wilson, J.P. Hieble, R.A. Hahn, *J. Med. Chem.*, **26**, 935 (1983); *r*) R.E. Bowman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1**, **1983**, 897; *s*) R.D. Titus, E.C. Kornfeld, N.D. Jones, J.A. Clemens, E.B. Smalstig, R.W. Fuller, R.A. Hahn, M.D. Hynes, N.R. Mason, D.T. Wong, M.M. Foreman, *J. Med. Chem.*, **26**, 1112 (1983); *t*) D.B. Repke, W.J. Ferguson, *J. Heterocycl. Chem.*, **19**, 845 (1982); *u*) J.A. Gainor, S.M. Weinreb, *J. Org. Chem.*, **47**, 2833 (1982).
- 12) R.A. Hollins, L.A. Colnago, V.M. Salim, M.C. Seidl, *J. Heterocycl. Chem.*, **16**, 993 (1979).
- 13) *a*) R.D. Clark, D.B. Repke, *Heterocycles*, **22**, 195 (1984); *b*) D.H. Lloyd, D.E. Nichols, *Tetrahedron Letters*, **24**, 4561 (1983).
- 14) *a*) M. Somei, M. Tsuchiya, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 3145 (1981); *b*) 染井正徳, 木津紀代美, 日本薬学会第 102 年会講演要旨集, 大阪, 1982 年 4 月, p. 490.
- 15) M. Somei, F. Yamada, M. Kunimoto, C. Kaneko, *Heterocycles*, **22**, 797 (1984).
- 16) 染井正徳, 山田文夫, 長谷川俊文, 斉田義弘, 国本正子, 香村尚子, 金子主税, 第 45 回有機合成シンポジウム講演要旨集, 東京, 1984 年 6 月, p. 117.
- 17) N. Ishikawa, A. Sekiya, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **47**, 1680 (1974).
- 18) 平井康市, 藤井清一, 禿 泰雄, 植物化学調節研究会研究発表記録集, 東京, 1984 年 10 月, p. 18.
- 19) 染井正徳, 山田文夫, 国本正子, 金子主税, 日本薬学会第 104 年会講演要旨集, 仙台, 1984 年 3 月, p. 314.
- 20) *a*) T. Spencer, F.G. Thorpe, *J. Organomet. Chem.*, **99**, C 8 (1975); *b*) R.C. Rarock, C.A. Fellows, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 1900 (1982); *c*) R.A. Kjonaas, J.C. Shubert, *J. Org. Chem.*, **48**, 1924 (1984).
- 21) *a*) M. Somei, T. Hasegawa, C. Kaneko, *Heterocycles*, **20**, 1983 (1983); *b*) 我々に遅れること約 1 年で我々と同様条件下, ベンゼン環上の同様な反応が展開されている. R.C. Larock, S. Varaprath, H. H. Lau, C.A. Fellows, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 5274 (1984).
- 22) 染井正徳, 長谷川俊文, 山田文夫, 金子主税, 日本薬学会第 104 年会講演要旨集, 仙台, 1984 年 3 月, p. 315.
- 23) R.F. Heck, "Organic Reactions," Vol. 27, ed. by W.G. Dauben, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1982, p. 345.
- 24) J.B. Melpolder, R.F. Heck, *J. Org. Chem.*, **41**, 265 (1976).
- 25) *a*) R. Scheffold(ed.), "Modern Synthetic Method," Vol. 3, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1983; *b*) A. Mckillop, E.C. Taylor, "Comprehensive Organometallic Chemistry," Vol. 7, ed. by Sir G. Wilkinson, Pergamon Press, Oxford, 1982, p. 465; *c*) B.M. Trost, T.R. Verhoeven, "Comprehensive Organometallic Chemistry," Vol. 8, ed. by Sir G. Wilkinson, Pergamon Press, Oxford, 1982, p. 799.
- 26) J.N. Dempsey, N.C. Baenziger, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 4984 (1955).
- 27) M. Somei, F. Yamada, Y. Karasawa, C. Kaneko, *Chemistry Letters*, **1981**, 615
- 28) *a*) P. Aleksandrowicz, H. Piotrowska, W. Sas, *Tetrahedron*, **38**, 1321 (1982); *b*) J.P. Genet, D. Ferroud, *Tetrahedron Letters*, **25**, 3579 (1984).
- 29) *a*) B.M. Trost, P.E. Strege, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 1649 (1977); *b*) B.M. Trost, *Acc. Chem. Res.*, **13**, 385 (1980).
- 30) E.W. Colvin, A.K. Beck, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta*, **64**, 2264 (1981). (59.11.30 受領)