

薬 学 雑 誌  
YAKUGAKU ZASSHI  
108 (5) 361-380 (1988)

麦角アルカロイド化合物群を対象とする究極の合成を目指して<sup>1)</sup>

染井正徳

金沢大学薬学部, 〒920 金沢市宝町 13-1

Studies Directed toward the Ultimate Synthesis for Ergot Alkaloids<sup>1)</sup>

MASANORI SOMEI

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kanazawa University,  
Takara-machi, Kanazawa, 920, Japan

The ultimate synthesis is defined as an ideal one step synthesis satisfying the first to the third element of our synthetic philosophy as shown in Fig. 1. The fourth element is a necessary process for accessing to the ultimate synthesis. One pot synthesis is the second best.

In our continuing studies directed toward the ultimate synthesis for ergot alkaloids, simple and practical methods for the preparation of various 4-substituted indoles were elaborated starting from indole-3-carboxaldehyde (**1**). A common synthetic method, shown in Chart 4, was also elaborated and total syntheses of (±)-6,7-secoagroclavine, (±)-isochanoclavine-I and II, (±)-norchanoclavine-I, (±)-chanoclavine-I and II, (±)-isochanoclavine-I and II, (±)-agroclavine, (±)-agroclavine-I, and (±)-aurantioclavine were achieved by changing only olefin component at the second step with the same common procedures for other steps. Basic concept of thallation-palladation reaction (in the broad sense) is illustrated and in the process of its generalization, thallation-palladation (in the narrow sense), boronation-thallation, and tin-thall reactions were discovered as desired new cross coupling reactions which work directly at the 4-position of the indole nucleus.

By employing tin-thall reaction, 4-(3-pyridyl)indole-3-carboxaldehyde (**104**) and methyl 5-(3-formylindol-4-yl)nicotinate (**120**) become readily available in one pot operation from **1**.

**Keywords**—4-substituted indole; ergot alkaloid; (±)-chanoclavine; (±)-agroclavine; (±)-aurantioclavine; thallation-palladation method; boronation-thallation method; tin-thall reaction; ultimate synthesis; synthetic philosophy

1. はじめに

筆者は, Fig. 1 に示す 4 要素から成る合成哲学を提唱している.<sup>2)</sup> 第 2 要素の共通合成法の定義は, 前総説に詳述した.<sup>1)</sup> 究極の合成とは, 第 1, 第 2 要素を兼備しかつ第 3 要素で定義する独創率 (originality rate) が 100% の 1 工程合成法であり, 理想の合成法である. ワンポット合成法は次善の方法であり, 究極の合成を目指す必然の過程が, 第 4 要素である.

筆者には, 食糧増産薬, 老人性痴呆症治療薬, 循環器系薬剤, 抗ガン剤, 抗ウイルス薬を創製したいという願望があり, その先には構造活性相関, 生命現象の解明等の大きな夢がある.<sup>3)</sup> これらの願望や夢に近づく手段として, 究極の合成という概念が湧出してくる. そしてインドール化合物群, 特に麦角アルカロイド化合物群が上述の願望や夢を満足させてくれる可能性が極めて高い.

麦角アルカロイド化合物群を対象とする究極の合成という命題に対して, 筆者は Chart 1 のごとき合成法を 1 つの解として得た. しかしながらこの理想を実現するためには, 1) インドール骨格 4 位への位置選択的官能基化による **A** 又は **B** の合成, 2) **C** 又は **D** に相当するピリジン誘導体とインドール骨格 4 位との位置選択的クロスカップリング反応, 3) 官能基化された **C** 又は **D** の合成という難問を解決する合目的的な新反応を開拓しなければならない. しかもその反応は, 熟練した腕を必要としない, 水分や空気存在下でも進行する再現性のあるものが望ましい.

1. The best is the shortest synthetic method with high regio-, stereo-, chemo-selectivity, and high overall yield.
2. Common synthetic method applicable for preparing target compounds only by changing reagents without changing the route or type of reactions required for the synthesis.
3. The synthetic method with the highest following rate.

$$\text{originality rate} = \frac{\text{number of newly developed steps} + 1 \left( \frac{\text{novelty of synthetic route}}{\text{total number of synthetic steps} + 1} \right)}{\text{total number of synthetic steps} + 1} \times 100$$

independent developing rate

$$= \frac{\text{number of newly developed steps} + 1 \left( \frac{\text{novelty of synthetic route}}{\text{total number of synthetic steps} + 1} \right) + \text{number of improved reaction steps}}{\text{total number of synthetic steps} + 1} \times 100$$

4. Total synthesis by more than two routes.

Fig. 1. Synthetic Philosophy

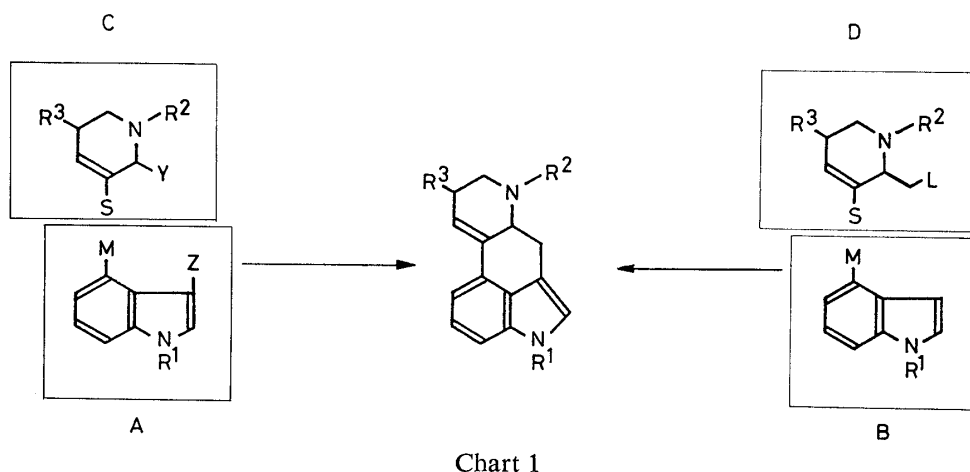


Chart 1

一挙にこれらの問題を解決することは不可能である。そこでまず第1関門の4位置換インドール化合物群の合成問題に取り組み、これまでに各種の戦略を編み出して、様々な新合成法を開拓してきたが、<sup>1,2)</sup> この問題に対するその後の研究成果について以下にまとめて記述する。また第2の関門であるインドール骨格4位とピリジン誘導体とのクロスカップリングという難問を解決する合目的な新反応の開拓にも成功し、Chart 1の理想に近づきつつあるのでその経過についても簡単に紹介したい。

## 2. 実用的な4位置換インドール合成法

**2-1. 4位にハロゲン及びC-1側鎖を有するインドール類の合成** 4位置換インドール及び麦角アルカロイド合成を効果的に行うには、Chart 2に示す3位が適当に修飾されたあるいは未修飾の4位置換インドール化合物群(5-16)がbuilding blocksとして必要となる。しかしながらこれら化合物群の入手は依然として困難であり、個々の化合物を合成対象として、それぞれの合成自体が研究テーマとなっている現状である。例えば indole-4-carboxaldehyde<sup>4)</sup> (16)は2-methyl-3-nitrobenzoic acidを出発原料とする5工程合成法が数ある合成法の中でも最も良いとされている。しかし本合成法の最大の欠点は、高価な反応試剤と無水反応を必須とし、再現性を確保する熟練した腕を必要とする工程が含まれていることである。

既に我々は安価かつ大量に供給される indole-3-carboxaldehyde (1) 又は methyl indole-3-carboxylate (2) を thallium tris(trifluoroacetate) (TTFA) と反応させて、それぞれ位置選択的に4-タリウム体 (3, 4) を得、更にハロゲン化剤と反応させて、対応する4-ハロゲン体 (7a-c, 13a-c) の合成に成功している。<sup>1)</sup> 今回更に3及び7aの大量合成法を実現すべく種々検討を行った。その結果腕の巧拙の影響のない、1kg規模でも実施出来る実験操作上のノウハウを確立することに成功した。本実験操作法により、水や空気の存在下、再現性良く高収率で3及び7aを合成出来るようになった。

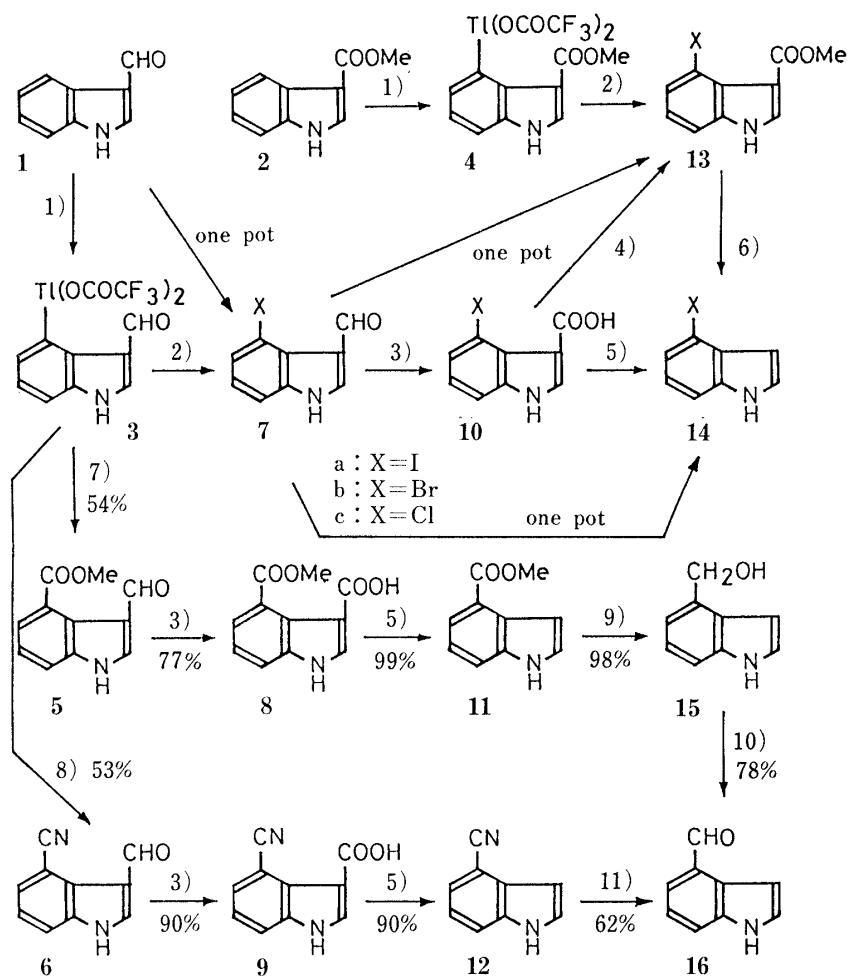


Chart 2

1) TTFA-trifluoroacetic acid; 2) a: KI, b: CuBr<sub>2</sub>, c: CuCl<sub>2</sub>; 3) NaClO<sub>2</sub>-NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-2-methyl-2-butene; 4) CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>; 5) pyridine; 6) aq. NaOH; 7) CO-Pd(OAc)<sub>2</sub>-MeOH; 8) CuCN; 9) LiAlH<sub>4</sub>; 10) active MnO<sub>2</sub>; 11) DIBAL-H.

共通原料としての **3** 及び **7a** の大量供給法が完成したので、これらを用いて前述の各種 building blocks の合成を試みた。<sup>5)</sup> まず **3** をメタノール (MeOH) 中、触媒量の酢酸パラジウム (Pd(OAc)<sub>2</sub>) 存在下、一酸化炭素<sup>6)</sup> と反応させて 4-エステル体 (**5**) を好収率で合成した。4-シアノ体 (**6**) は、**3** を *N,N*-dimethylformamide (DMF) 中シアニ化第一銅 (CuCN) と還流して合成した。<sup>7)</sup>

4-ヨード体 (**7a**) の 3 位アルデヒド基は酸化に抵抗し、クロム (VI) 塩、マンガン (VII) 塩を用いても 3-カルボン酸体 (**10a**) は収率良く生成しなかった。Corey ら<sup>8)</sup> による二酸化マンガン (MnO<sub>2</sub>)-シアニ化ナトリウム法でも原料回収が主で目的のエステル体 (**13a**) の収率は 24% を超えることはなかった。ところが Bal ら<sup>9)</sup> の亜塩素酸ナトリウム (NaClO<sub>2</sub>) を用いる方法は好適に実施出来ることが判明した。本法により **7a-c** から **10a-c** をそれぞれ 73%, 86%, 93% で合成出来た。**10a-c** はジアゾメタン (CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>) でメチル化すると、定量的に 3 位エステル体 (**13a-c**) を与えた。この 2 段階の反応は、途中 **10a-c** を単離せず、酸化反応液に CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> を加えるワンポット操作でも行うことが出来、**7** から **13a-c** をそれぞれ 78%, 81%, 93% の高収率で合成出来た。3-カルボン酸体はピリジン中加熱することにより容易に脱炭酸し、**10a** から 4-iodoindole (**14a**) を 89% で合成出来た。更に **7** は **1** から、また **14** は **7** からワンポット反応できれいに収率良く得られる。また **13a-c** をアルカリ加水分解すれば、**14a-c** を高収率で合成出来た。<sup>10)</sup>

4-エステル体 (**5**) 及び 4-シアノ体 (**6**) も同様に NaClO<sub>2</sub> で酸化すれば、3-カルボン酸体 (**8, 9**) を与えた。更に **8, 9** 共にピリジン中加熱することにより、それぞれ 4-methoxycarbonylindole (**11**), 4-cyanoindole (**12**) を高収

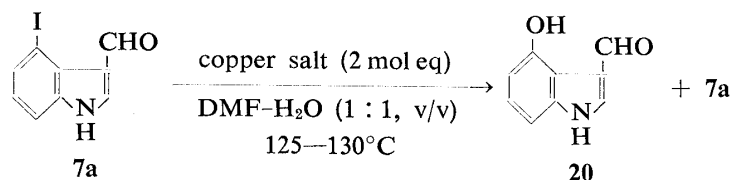
率で生成した。11 は lithium aluminum hydride (LiAlH<sub>4</sub>) 還元により 15 を与え、15 を活性 MnO<sub>2</sub> 酸化すれば、16 へ誘導出来た。また 12 を diisobutylaluminum hydride (DIBAL-H) で還元すれば 16 が得られた。

以上のごとくして、4 位のハロゲン置換及び 4 位に C-1 側鎖を有するインドール化合物群に好適な 1 からの簡便な大量合成法を確立出来た。したがってこれら化合物群は、最早標的化合物群ではなく、合成原料として位置づけられる。

**2-2. 4 位に酸素置換基を有するインドール類の合成** 最近 mepindolo<sup>[11]</sup> (17), DPI 201-106<sup>[12]</sup> (18) など pindolol 誘導体が、強力な冠血管拡張作用や心筋壊死治療効果を有することが報告された。筆者の願望に近づく 1 つのルートとして、その類縁体群例えば 19 の合成を 4-hydroxyindole-3-carboxaldehyde (20) を共通合成中間体に設定して企画した (Chart 3).<sup>[13]</sup>

これまでにタリウム化合物の C-Tl 結合を C-OH 結合に変換する方法は、2 例<sup>[14]</sup>知られているが、いずれの方法もボランや四酢酸鉛を反応試薬とする無水反応を必須として含む低収率な数工程を必要としている。ところでタリウム又はハロゲンと銅イオンの親和性に着目すれば、銅イオンの配位子場に存在する水分子を攻撃試薬とするタリウムと水酸基との置換反応を空想することが出来る。

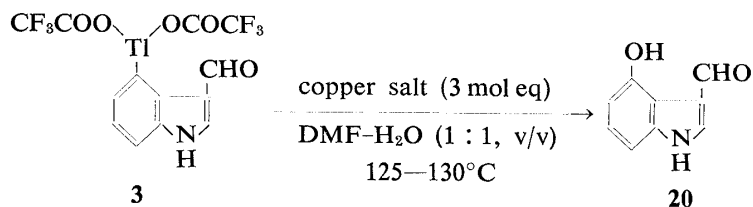
TABLE I. Preparation of 4-Hydroxyindole-3-carboxaldehyde from 4-Iodoindole-3-carboxaldehyde



Entry	Reagent copper salt	Reaction conditions		Yield (%) of	
		Additives	Time (h)	20	7a
1	CuI	20% NaOH <sup>a)</sup>	6	2	6
2	CuO	—	6	0	24
3	CuF <sub>2</sub>	—	12.5	10	55
4	Cu(OAc) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	—	6	27	9
5	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O	—	12	22	14
6	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O	28% NH <sub>4</sub> OH (excess)	6	0	0
7	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O	( <i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>4</sub> NBr (0.2 mol eq)	12	7	58
8	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O	—	24	40	9

a) DMF: 20% NaOH=1:1, v/v.

TABLE II. Preparation of 4-Hydroxyindole-3-carboxaldehyde from (3-Formylindole-4-yl)thallium Bis(trifluoroacetate)



Entry	Reagent copper salt	Reaction conditions		Yield (%) of
		Additives	Time (h)	20
1	CuF <sub>2</sub>	—	1	21
2	CuF <sub>2</sub>	Bipyridine (6 mol eq)	1	0
3	Cu(OAc) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	—	12	19
4	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O	—	12	73

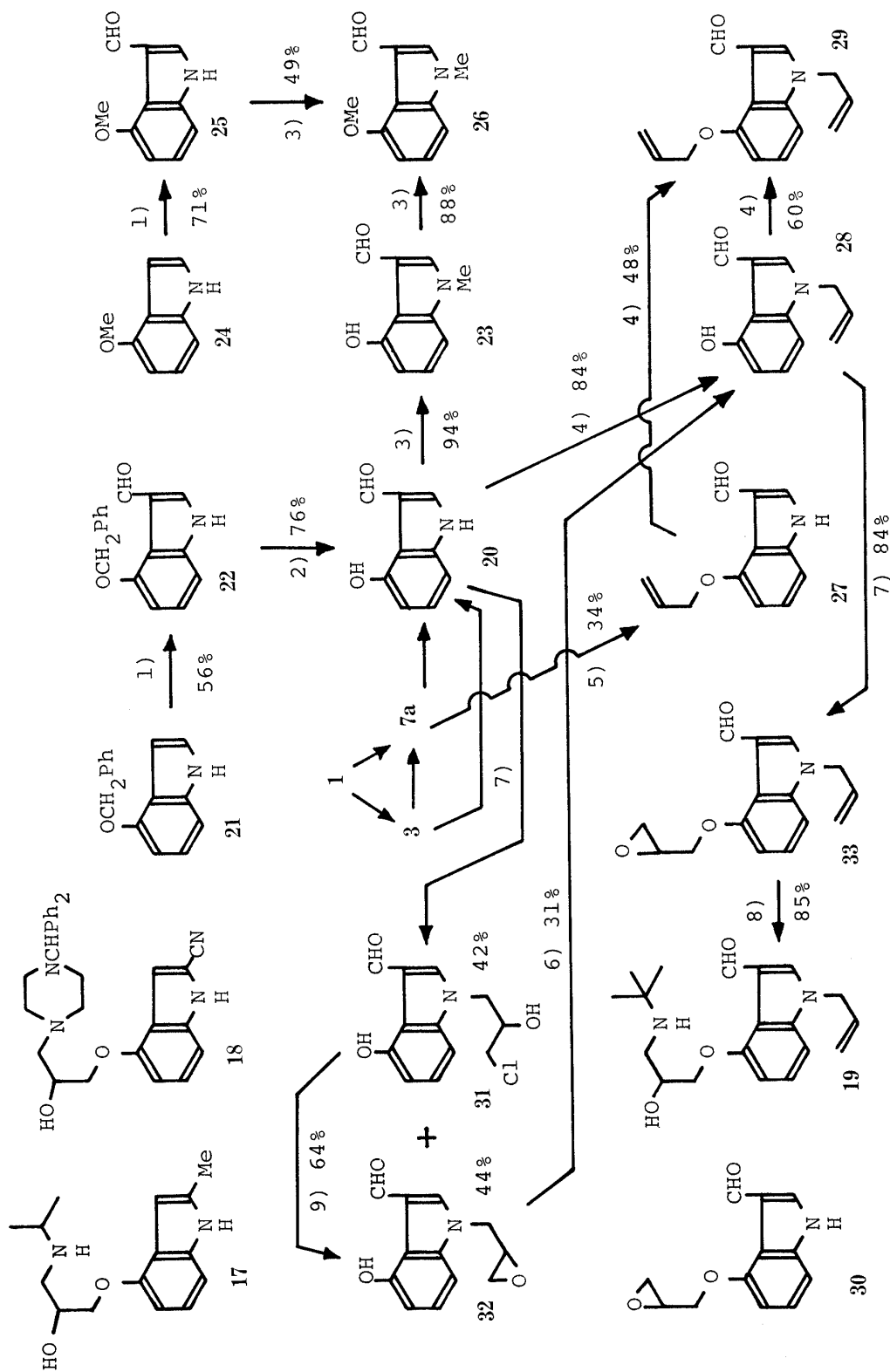


Chart 3

1)  $\text{POCl}_3$ -DMF; 2) 10% Pd-C/ $\text{H}_2$ ; 3) MeI- $\text{K}_2\text{CO}_3$ ; 4) allyl bromide- $\text{K}_2\text{CO}_3$ ; 5) CuI-Na-allyl alcohol; 6)  $\text{PPh}_3$ -DMF; 7) epichlorohydrin; 8) *tert*-butyl amine; 9) NaOEt-EtOH.

そこで4-ヒドロキシ体 (20) の合成を目指して、4-ヨード体 (7a) 及び4-タリウム体 (3) と各種銅塩との反応条件検討を重ねた。その結果の一部がそれぞれ Table I, II に示してある。反応はすべて DMF-水 (1:1, v/v) 混合溶媒を用い、銅塩は基質に対して2又は3モル当量を加え油浴上 125—130°C に加熱攪拌した。Table I から明らかごとく 20 の収率は銅塩がヨウ化第一銅 (CuI), 酸化銅, フッ化銅, 酢酸銅一水和物, 硫酸銅五水和物 (CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O) と変化するにつれて上昇した。CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O を用いても系内にアンモニア水を加えると、20 が全く生成しなくなる事実 (entry 6) 及び結晶水を多く含む銅塩の方が良い収率を与える事実は、先の空想の妥当性を示唆している。

同様の傾向が4-タリウム体 (3) との反応 (Table II) でも見られ、二座配位子の bipyridine を共存させると反応は完全にストップした。4-ヨード体 (7a) との反応と比較し、4-タリウム体 (3) との反応はきれいに進行し、従来多工程を要し低通算収率でしか合成出来なかった 20 を、単に DMF-水中 CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O と 3 を 125—130°C で加熱するだけという簡単な一工程により 73% で得られるようになった。20 の構造は、標品の 4-benzyloxy-indole (21) を Vilsmeier 反応して得られた 3-ホルミル体 (22) を 10% パラジウム炭素上接触還元し脱ベンジル化して別途合成した化合物 (20) と一致することから確実に証明した (Chart 3)。

20 を炭酸カリウム (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) 存在下ヨウ化メチル (MeI) と反応させると、1-メチル体 (23) が生成した。23 が4-メトキシ体 (25) でないことは、標品の 4-methoxyindole (24) を Vilsmeier 反応して得られた 25 が 23 と一致しないことから証明した。更に 23 と 25 がメチル基の位置異性体であることは、それぞれを過剰の MeI と K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 存在下反応させると同一のジメチル体 (26) が生成することから確実である。

一方4-ヨード体 (7a) をアリルアルコールのナトリウム塩と CuI 存在下反応すれば、4-アリルオキシ体 (27) が生成した。ところが、20 をアリルブロミドと K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 存在下反応させると、メチル化の場合と同様に、位置選択的に1-アリル体 (28) が生成した。27 及び 28 は、過剰のアリルブロミドと反応して同一のジアリル体 (29) を生成した。更に 27 を無水酢酸 (Ac<sub>2</sub>O)-ピリジンと反応して得られる1-アセチル体の核磁気共鳴スペクトル (<sup>1</sup>H-NMR) において、C-7 位プロトンは 27 のそれと比較して約 1 ppm 低磁場シフトした。一方 28 を Ac<sub>2</sub>O-ピリジン処理して得られた4-アセトキシ体の芳香族プロトンは、28 と比較してアノトロピー効果を受けていない。これらの結果から、27 が4-アリルオキシ体、28 が1-アリル体であることが証明された。

以上の事実は、20 のアルキル化が1位に位置選択的に起こることを示している。一方 Helmut ら<sup>15)</sup>は、20 を epichlorohydrin と反応させると、化合物 (30) が 50% で生成すると報告している。この結果は上述の反応性と矛盾している。そこで彼等の報告通りエタノール中ナトリウムエチラート (NaOEt) 存在下 20 と epichlorohydrin との反応を追試したところ、化合物 (31) 及び (32) が生成することが分かった。31 は NaOEt と反応すれば 32 に誘導されること、32 をトリフェニルホスフィンで脱エポキシ化すると 28 を与えることから、これら化合物の構造を確実に証明し、Helmut らの化合物は 32 であることが分かった。次に 28 を K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 共存下 epichlorohydrin と反応して 33 を合成し、更に *tert*-butylamine と加熱することにより目的とする pindolol 類縁体 (19) の合成に成功した。これら化合物の薬理試験と各種アルコキシ側鎖の4位への一挙導入、諸誘導体の合成については検討中である。

### 3. 麦角アルカロイドに対する短工程共通全合成法の確立<sup>16)</sup>

麦角アルカロイド誘導体が、bleomycin, adriamycin, daunomycin に匹敵する抗ガン作用を有する事が見出され、<sup>17)</sup> 老人性脳機能不全治療薬、循環器系薬としての可能性に加えて、医薬資源としての麦角アルカロイドの重要性が高まってきた。麦角アルカロイド化合物群に対する短工程共通全合成法として案出した Chart 4 の一般式で示す合成法は、(±)-6,7-secoagroclavine (34, Chart 8) の全合成に威力を発揮して、34 の大量合成を実現可能とした。本合成法が定義通りの共通性を有するならば、<sup>1)</sup> 例えば第2ステップにおけるオレフィン成分を変化させるだけで、あとは同一の共通反応操作を行えば、各種麦角アルカロイドが入手可能となる筈である。

3-1. インドール骨格4位への各種オレフィン側鎖の導入 (±)-6,7-Secoagroclavine (34) 合成の際には、第2ステップにおけるオレフィン成分として 2-methyl-3-buten-2-ol を使用し、7a から 35 を合成した (Chart 5)。そこでオレフィンを 2-methoxy-2-methyl-3-buten-1-ol (36) に変更して 7a との反応を tetra-*n*-butylammonium bromide 共存下の改良 Heck 反応<sup>18)</sup>を行ったところ、再現性良く高収率で目的のオレフィン体 (37) を合成出来た。次いで 37 をニトロメタン (CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>) と酢酸アンモニウム (NH<sub>4</sub>OAc) を触媒として反応させることにより

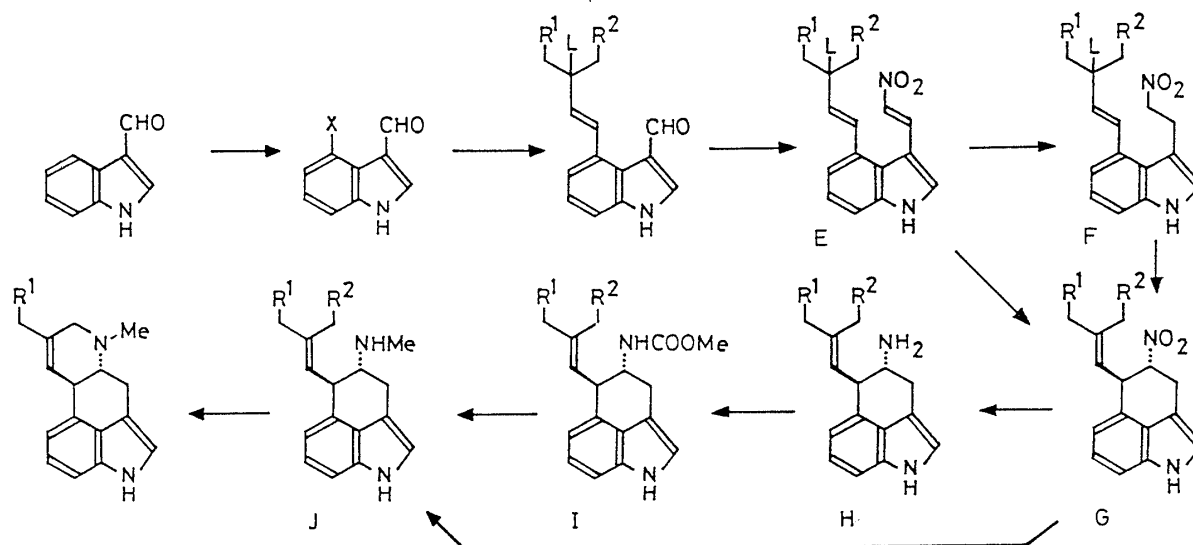


Chart 4

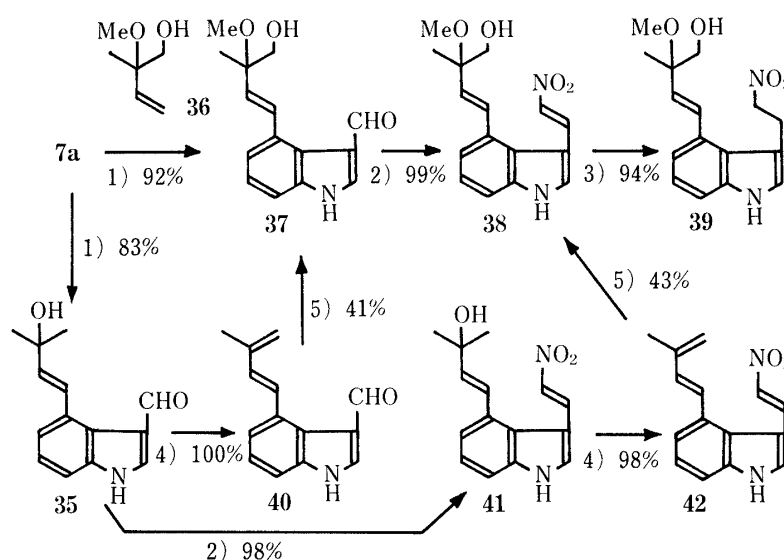


Chart 5

1)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -olefin; 2)  $\text{NH}_4\text{OAc}-\text{CH}_3\text{NO}_2$ ; 3)  $\text{NaBH}_4$ ; 4)  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ; 5)  $\text{MCPBA}-\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

ニトロビニル体 (38) を合成した. 更に 38 を  $\text{MeOH}$  中水素化ホウ素ナトリウム ( $\text{NaBH}_4$ ) で還元してニトロエチル体 (39) を高収率で合成した.

化合物 (37) 及び (38) は, 構造証明も兼ねて化合物 (35) から下記のごとき別途合成によっても得られた. すなわち, 35 を  $\text{DMF}$  中塩化アンモニウム ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ ) と加熱して定量的に 1,3-ブタジエン体 (40) へ導いた. 次いで 40 を  $\text{MeOH}$  共存下 *m*-クロロ過安息香酸 ( $\text{MCPBA}$ ) と反応させて 37 を合成した. 同様に 35 をまず  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  とアルドール縮合して得られたニトロビニル体 (41) を  $\text{DMF}$  中  $\text{NH}_4\text{Cl}$  で脱水して 1,3-ブタジエン体 (42) に誘導した後,  $\text{MeOH}$  共存下  $\text{MCPBA}$  と反応して 38 を合成した. これらの反応から 37 及び 38 の構造を確実に証明すると同時に, 1,3-ブタジエン体 (40) は溶液中極めて不安定で急速にポリメリゼーションを起こすが, 結晶状態では長期間の保存に耐えること, 対応するニトロビニル体 (42) はかなり安定であるという興味ある知見を得, 合成原料として使える可能性を見出した.

オレフィンを 2-methoxymethyl-3-buten-2-ol に変更しても, 7a との改良 Heck 反応は好収率で進行して 43 を生成した (Chart 6). 次いで  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  との縮合により 44 を, 更に  $\text{NaBH}_4$  還元により 45 を合成出来た. 45

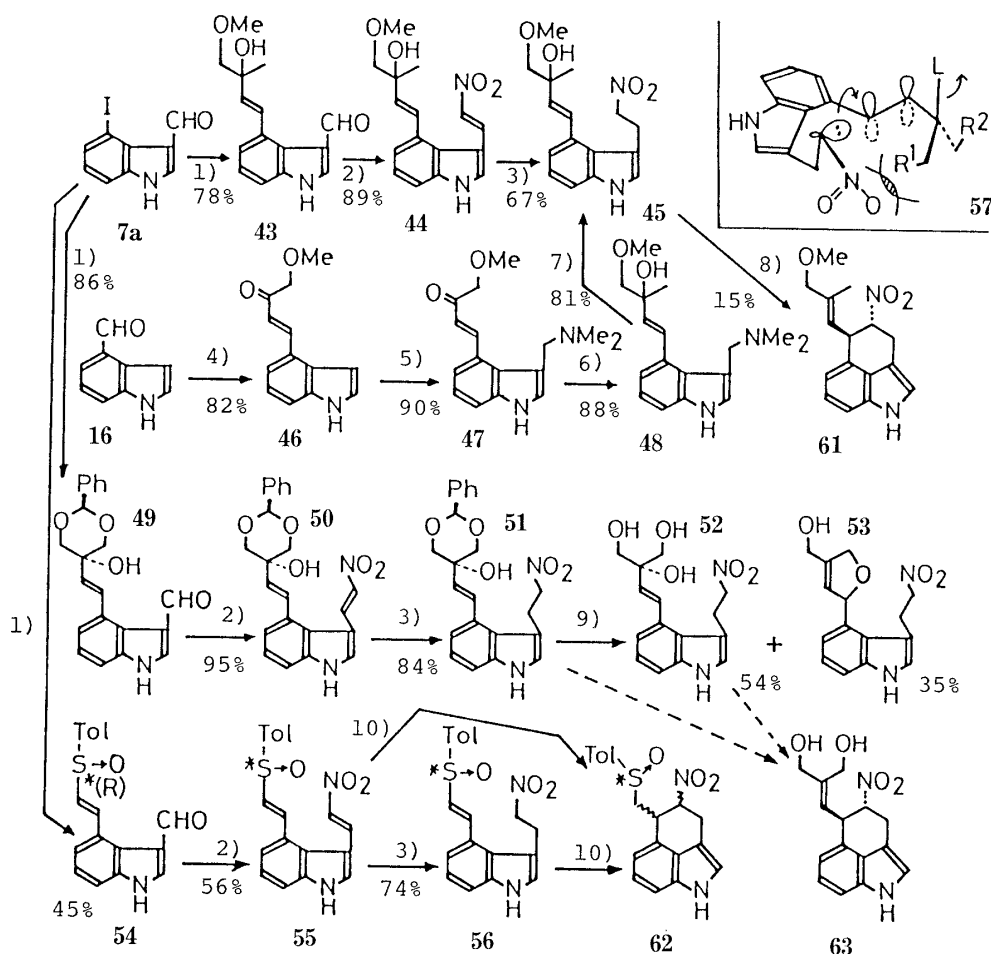


Chart 6

1)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -DMF-olefin; 2)  $\text{NH}_4\text{OAc}$ - $\text{CH}_3\text{NO}_2$ ; 3)  $\text{NaBH}_4$ ; 4)  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOCH}_2\text{OMe}$ ; 5)  $\text{HCHO}$ - $\text{Me}_2\text{NH}$ - $\text{AcOH}$ ; 6)  $\text{MeMgI}$ ; 7)  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ - $(n\text{-Bu})_3\text{P}$ ; 8)  $\text{NaBH}_4$ ,  $2\text{N HCl}$ ; 9)  $2\text{N HCl}$ ; 10)  $\text{NaBH}_4$ - $\text{CHCl}_3$ - $\text{MeOH}$ .

の構造は indole-4-carboxaldehyde (16) からの別途合成で確認した。すなわち methoxymethylcarbonylmethylenetriphenylphosphorane との Wittig 反応により得られる 46 を Mannich 反応により 47 へ誘導し、次いで methyl magnesium iodide ( $\text{MeMgI}$ ) と Grignard 反応して 48 を合成した。更に tri-*n*-butylphosphine を触媒とする  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  との置換反応<sup>19)</sup>を行うことにより 45 を高収率で得ることが出来た。

更に高度に官能基化された側鎖導入を目的として、2,5-*trans*-2-phenyl-5-vinyl-1,3-dioxan-5-ol<sup>20)</sup> を合成した。本化合物と 7a との改良 Heck 反応も高収率で進行して 49 を生成した。更に  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  との縮合反応により 50 を、次いで  $\text{NaBH}_4$  還元により 51 に誘導した。51 はテトラヒドロフラン (THF) 中塩酸 (HCl) と反応させることにより、トリオール体 (52) 及びジヒドロフラン体 (53) へと誘導出来た。

一方光学活性な (+)-(*R*)-tolylvinyl sulfoxide<sup>21)</sup> をオレフィン成分として 7a との改良 Heck 反応を行うと、光学活性なオレフィン体 (54) を合成出来た。本化合物もまた  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  との縮合反応、次いで  $\text{NaBH}_4$  還元によりそれぞれ好収率で光学活性な 55 及び 56 へと誘導出来た。

**3-2. 4-Nitro-1,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indole 化合物群の合成<sup>22)</sup>** Chart 4 の E 又は F に相当する各種化合物を上述のごとく得ることが出来たので、(±)-6,7-*seco*agroclavine (34) 合成の際に見出した新閉環法、すなわち E 又は F を  $\text{MeOH}$  中  $\text{NaBH}_4$  と反応させてニトロネートアニオンを形成させ、次いで  $\text{HCl}$  により分子内閉環する方法を適用して、4-nitro-1,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indoles (G) の合成を検討した。

本閉環反応の最も安定な遷移状態は、ニトロ基が擬エカトリアル配座をとった 57 のごとき立体構造をとって



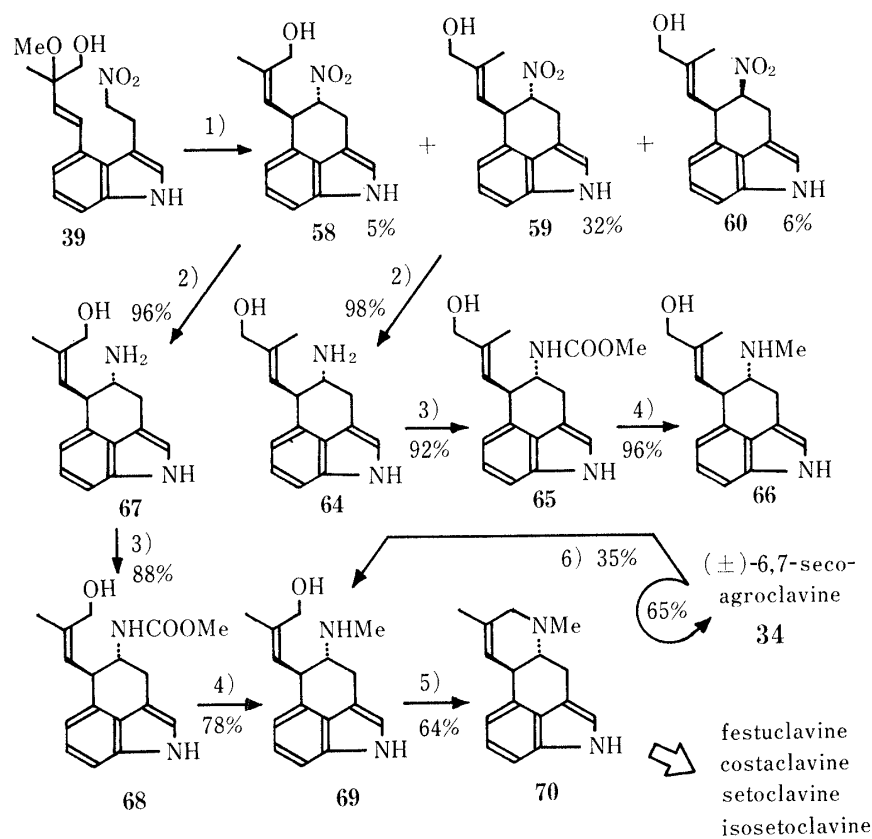


Chart 7

1)  $\text{NaBH}_4$ , 2)  $\text{HCl-MeOH}$ ; 2)  $\text{Zn(Hg)-HCl}$ ; 3)  $\text{ClCOOMe-NEt}_3$ ; 4)  $\text{LiAlH}_4$ ; 5)  $\text{SOCl}_2$ ; 6)  $\text{SeO}_2$ .

TABLE III. Preparation of Optically Active Nitrosulfoxide (62)

Starting material	Reaction conditions		Yield (%) of nitrosulfoxide			
			I	II	III	IV
55	$\text{NaBH}_4$	$\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$	36	46	6	12
56	$\text{NaBH}_4$	$\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$	23	60	<1	17

いると考えられる。今化合物 (39) の閉環を考えると、 $\text{L}=\text{OMe}$ ,  $\text{R}=\text{OH}$  であり、 $\text{R}^1=\text{OH}$  の場合にはニトロ基との立体障害のため不安定となり、 $\text{R}^2=\text{OH}$  のコンホメーションが優先して、*E-4,5-trans* 体が主として生成すると予想される。化合物 (45) では、 $\text{R}$  が  $\text{OMe}$  と更に嵩高い基となるので、立体障害効果がより強く効いてその結果、*E-4,5-trans* 体の生成比の向上が期待される。

化合物 (39) は、本閉環法により、閉環体を 43% で与え、クロマトグラフィー溶出順に *Z-4,5-trans* 体 (58), *E-4,5-trans* 体 (59), *E-4,5-cis* 体 (60) を 1 : 5.6 : 1 の比で生成した (Chart 7)。一方化合物 (45) では閉環収率が 19% と低下してしまったが、3 種の閉環体が立体異性体混合物 (1 : 6.5 : 1) として得られ、主成績体がスペクトルデータから *E-4,5-trans* 体 (61) であることが判明した。この結果は、先の予測通りではあったが、期待程には 61 の生成比はあがっておらず更に嵩高い置換基の導入について検討する余地がある。

光学活性ビニルスルホキシド体 (55) 及び (56) をクロロホルム- $\text{MeOH}$  中  $\text{NaBH}_4$  による閉環反応に付したところ高収率で光学活性な閉環体 (62) を合成出来た。62 は可能な 4 種のジアステレオマーの混合物で、クロマトグラフィー溶出順にニトロスルホキシド I, II, III, IV と命名した。その収量関係が Table III に示してある。主成績体 I 又は II を閉環条件に放置すると、それぞれから I 及び II の約 2 : 3 の混合物となった。この事実は I 及び II がニトロ基の付根の C-4 位エピマーであることを証明している。同様に III と IV も C-4 位エピマー対

である。一方, (±)-tolylvinyl sulfoxide をオレフィン成分として (±)-**56** を合成した。次いで上述の閉環反応により合成した (±)-ニトロスルホキシド **II** について, 400 MHz  $^1\text{H-NMR}$  により, (+)-tris[di(perfluoro-2-propoxypropionyl)methanato]europium (**III**) をソフト試薬として用い, (+) 体, (-) 体のシグナルが分離する条件を求めた。同一条件下, 光学活性ニトロスルホキシド **II** を測定したところ, 全く鏡像異性体の混在が認められなかった。したがって本閉環反応は, スルホキシドの不斉を利用して, C-5 位への不斉誘起が 82–83% (**I** と **II** の合計収率) で起こり, また 64% *de* で進行していることが分かった。ニトロスルホキシド **I–IV** のそれぞれの絶対構造については検討中であるが, 不斉源を有するオレフィンを Chart 4 の第 2 ステップに導入するだけで, 光学活性な麦角アルカロイドも合成出来る可能性が強く示唆された。尚 **51** 又は **52** から **63** への閉環も検討中である。

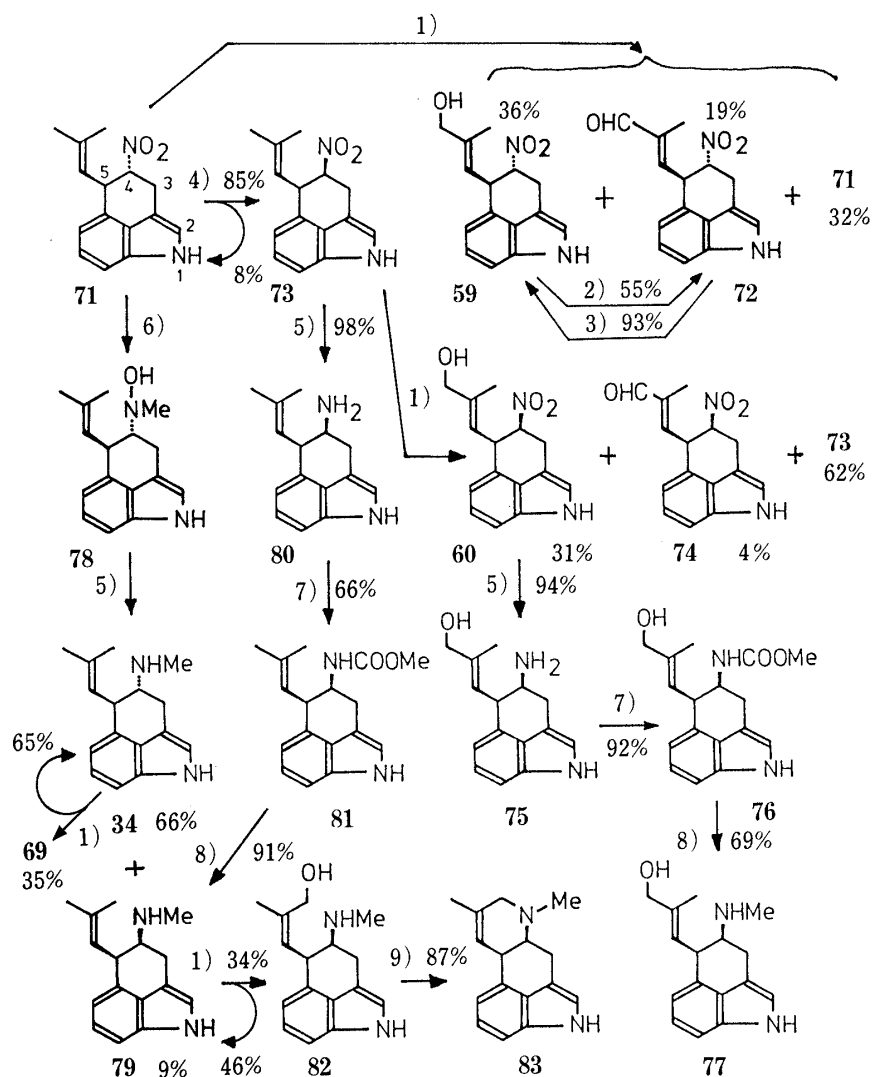
**3-3. 各種麦角アルカロイドの全合成** *E-4,5-trans-5-(2-Hydroxymethyl-1-propenyl)-4-nitro-1,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indole* (**59**) を 2 N HCl 中亜鉛アマルガム (Zn(Hg)) と還元すれば, 高収率で (±)-norchanoclavine-I (**64**) が得られた (Chart 7)。更に THF 中クロル炭酸メチルと反応させて得られたカルバメート体 (**65**) を  $\text{LiAlH}_4$  で還元することにより, indole-3-carboxaldehyde (**1**) から 7 工程, 通算収率 19% という効率良い (±)-chanoclavine-I<sup>23)</sup> (**66**) の全合成を達成出来た。同様に化合物 (**58**) を 2 N HCl 中 Zn(Hg) 還元して, (±)-norisochanoclavine-I (**67**) を得, カルバメート体 (**68**) へ導き, 次いで  $\text{LiAlH}_4$  還元することにより (±)-isochanoclavine-I (**69**) を合成し得た。更に **69** をジオキササン中チオニルクロリド ( $\text{SOCl}_2$ ) と反応させて (±)-agroclavine (**70**) を全合成出来た。**70** からは festuclavine, costaclavine, isosetoclavine, setoclavine 等への誘導<sup>24)</sup>が既に成されているので, これらの麦角アルカロイドの形式全合成も達成されたことになる。

Chart 4 の合成法の共通性の高さは, 更に **G** ( $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$ ) に相当する大量合成の確立した **71** の以下に述べる共通合成中間体としての機能からも証明される (Chart 8)。すなわち **71** をジオキササン中二酸化セレン ( $\text{SeO}_2$ ) と反応すれば, アルデヒド体 (**72**) 及び chanoclavine 系への誘導原料となるアルコール体 (**59**) が得られる。**59** 及び **72** は pyridinium chlorochromate (PCC) 酸化,  $\text{NaBH}_4$  還元により容易に相互変換される。更に化合物 (**71**) を MeOH 中 NaOMe と還元後, 10% 酢酸-水でプロトネーションすることにより, 4 位ニトロ基の立体配置を逆転させることが出来て, 4,5-*cis* 体 (**73**) を合成出来た。次いで **73** をジオキササン-水中  $\text{SeO}_2$  と還元すれば, 原料回収が主であるがアルデヒド体 (**74**) 及びアルコール体 (**60**) が得られた。**60** は前述の **39** からの閉環の際得られたマイナー体 (**60**) と一致した。更に **60** を用いて共通反応操作, すなわち Zn(Hg)-2 N HCl 還元, クロル炭酸メチルとの反応,  $\text{LiAlH}_4$  還元を行うことにより, (±)-norchanoclavine-II (**75**), カルバメート体 (**76**), (±)-chanoclavine-II (**77**) の最初の全合成に成功した。

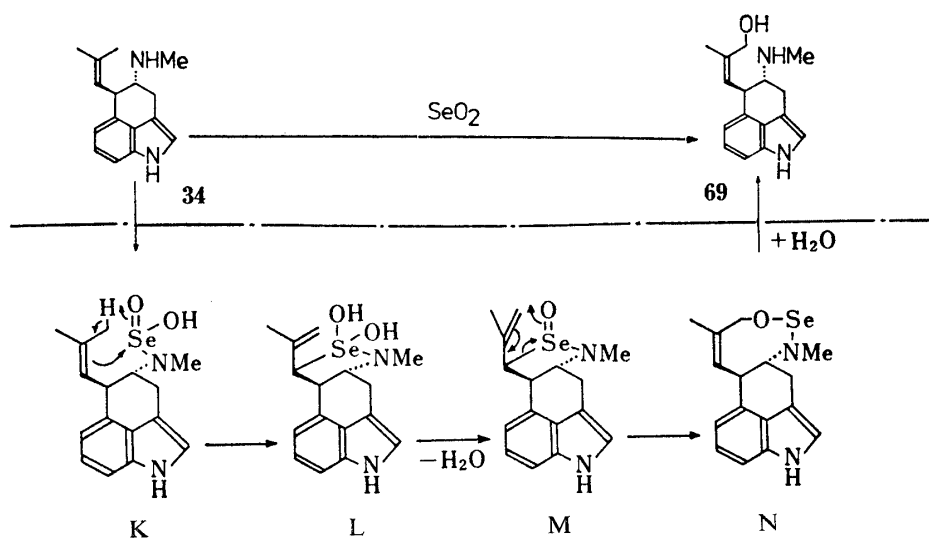
ところで Chart 4 の共通合成法において, **G** から **H**, **I** を経て **J** を得る方法は, 誘導体合成の見地からは望ましいが, 筆者の哲学第 1 要素を考慮する時不満足であり, **G** から **J** を得るべきである。この戦略に基づき, **71** を過剰の  $\text{MeMgI}$  と反応させてニトロ基を還元しながら同時に窒素上にメチル基を導入して, ヒドロキシルアミン体 (**78**) へと誘導する合成ルートを開拓した。<sup>25)</sup> しかしながら **78** が不安定なため及び 4 位の立体配置が失われ, 4,5-*cis*, *trans* 体の 1:1 混合物となってしまうため本反応は生きなかった。その後の検討で氷冷下  $\text{MeMgI}$  との反応を行いかつ不安定な **78** を単離せずワンポットで Zn(Hg)-HCl で還元すれば 4 位の立体配置も保持され, 有効な合成法となることが判明した。かくして **71** から (±)-6,7-secoagroclavine (**34**) 及びその 4-エピ体 (**79**) を 66%, 9% で合成出来るようになり, 本法を適用することにより Chart 4 の共通合成法を更に 2 工程短縮することに成功した。4-エピ体 (**79**) を収率良く合成するには, **73** を出発原料とする共通反応操作により, アミノ体 (**80**), カルバメート体 (**81**) を得た後, **81** を  $\text{LiAlH}_4$  還元すれば良い。

こうして得られた **34** 及び **79** をジオキササン中  $\text{SeO}_2$  で酸化すると, *Z*-メチル基が位置選択的に酸化され, **34** からは原料回収が 65% あるが, (±)-isochanoclavine-I (**69**) が 35% で生成するという興味ある事実が見出された。同条件下 **79** は (±)-isochanoclavine-II (**82**) を 34% で生成した。次いで **82** を  $\text{K}_2\text{CO}_3$  存在下  $\text{SOCl}_2$ <sup>26)</sup> で閉環すれば, 高収率で (±)-agroclavine-I<sup>27)</sup> (**83**) を合成出来た。 $\text{SeO}_2$  による位置選択的な *Z*-メチル基の酸化反応メカニズムは, Chart 9 に示すように, まず塩基性窒素が Se に対する配位子として働き **K** を生成して, *Z*-メチル基側に Se を固定した後,  $\text{L} \rightarrow \text{M} \rightarrow \text{N} \rightarrow \text{69}$  と進行するためと考えられる。

ところで Chart 10 の **O** で示すような分子内にニトロ基とオレフィンを有する化合物を酸性条件下還元すれ



1)  $\text{SeO}_2$ ; 2) PCC; 3)  $\text{NaBH}_4$ ; 4)  $\text{NaOMe}$ , 10%  $\text{AcOH-H}_2\text{O}$ ; 5)  $\text{Zn(Hg)/HCl}$ ; 6)  $\text{MeMgI}$ ; 7)  $\text{ClCOOMe/NEt}_3$ ; 8)  $\text{LiAlH}_4$ ; 9)  $\text{SOCl}_2/\text{K}_2\text{CO}_3$ .



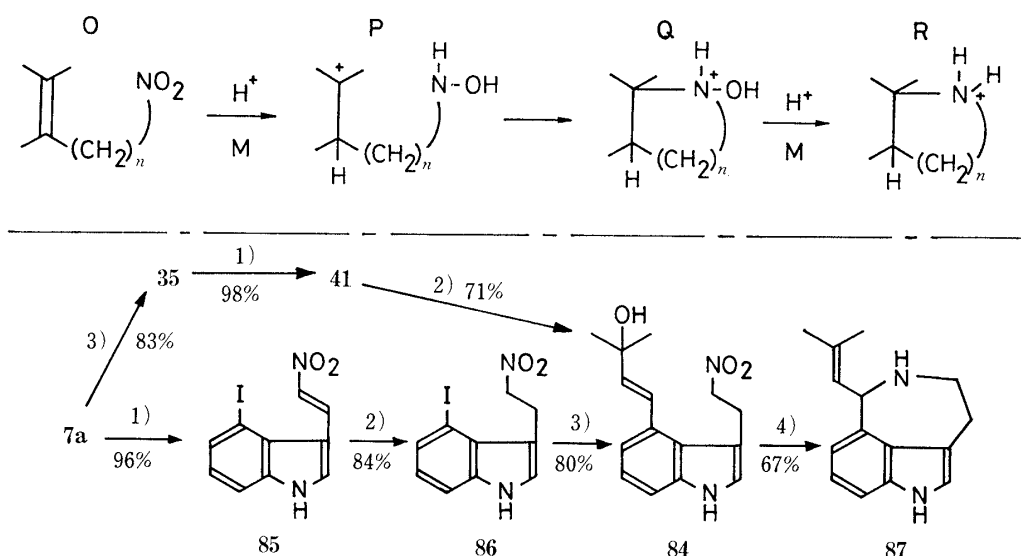


Chart 10

1)  $\text{NH}_4\text{OAc}-\text{CH}_3\text{NO}_2$ ; 2)  $\text{NaBH}_4$ ; 3)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -2-methyl-3-buten-2-ol; 4)  $\text{Zn}(\text{Hg})$ -2 N HCl.

ば、適度な酸度では中間体のヒドロキシルアミン (P) の段階で窒素原子は電子吸引性の酸素原子が結合しているため、完全にはプロトン化を起さないので近傍にカチオンが発生してさえいれば、求核反応を起こして Q となり、更に還元されて R を生成し、みかけ上オレフィンに対するアミンの酸性条件下における C-N 結合形成法の発見が期待出来る。そこで安定なベンジルアルルカチオンを発生し得る化合物 (84) を合成した。84 は Chart 4 の共通合成法により 7a から 35, 41 を経て合成出来るが、先に 7a からニトロビニル体 (85) を得、 $\text{NaBH}_4$  還元して 86 を得た後、2-methyl-3-buten-2-ol と改良 Heck 反応する別ルートでも好通算収率で得られる (Chart 10). 次いで 84 を 2 N HCl,  $\text{Zn}(\text{Hg})$  を用いて MeOH 中還流したところ、予想通りに環化を起こすことが出来、収率 67% で (±)-aurantioclavine (87)<sup>28)</sup> の最初の全合成を達成出来た。この新閉環法は、イソキノリン骨格合成<sup>29)</sup>や  $\alpha$ -cyclopiiazonic acid 合成中間体<sup>30)</sup>の短工程合成<sup>29)</sup>などにも適用出来、今後の幅広い展開が期待出来る。

#### 4. インドール骨格 4 位での環状化合物とのクロスカップリング反応の開拓

三環性麦角アルカロイドについては Chart 4 の共通合成法により実用的合成が可能となった。四環性麦角アルカロイド合成を目指す場合には、第 2 ステップにおいて環状ピリジン誘導体を適用出来れば、Chart 4 の共通合成法は一挙に Chart 1 の理想的な究極の合成法へと結晶化する筈である。この基本的な発想から、これまで Chart 1 の A 又は B としての候補化合物、例えば 7, 14 などを用いてハロゲン化ピリジン、ピリジノン類、各種複素環との Ullmann 反応、改良 Heck 反応等を種々検討してきたが目的化合物を収率良く得ることが出来なかった。すなわち改良 Heck 反応は、鎖状末端オレフィンとの反応には有効であるが環状オレフィン、例えばピリジン誘導体 (88), cyclopentenone, cyclohexenone と 7a との反応では目的物の 89, 90, 91 はそれぞれ 12%, 33%, 11% でしか得られなかった (Chart 11).

Thallation-palladation 法<sup>31)</sup>とは、パラジウム (Pd) を触媒とするタリウム化合物と他の基質との反応に対して命名した総称である。狭義の thallation-palladation 法であるオレフィンを基質とした反応<sup>31)</sup>もまた鎖状  $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物を基質とする場合には威力を発揮するが、環状化合物との反応では、改良 Heck 反応と同程度の収率しか達成出来なかった。反応性は Heck 反応と酷似しているが、両法の違いは、Heck 反応が塩基性で進行するのに反し、thallation-palladation 法は酸性で進行する点にある。いずれにしても Chart 1 の合成を実現するためには、インドール骨格 4 位へ環状化合物を導入する合目的な反応を新たに開拓しなければならない。

広義の thallation-palladation 法の推定反応メカニズムは Chart 12 のごとく考えることが出来る。ここで鍵となるアイデアは、Pd がタリウム (Tl<sup>II</sup>) により酸化されてリサイクルする点及び水分、空気存在下でも腕の巧

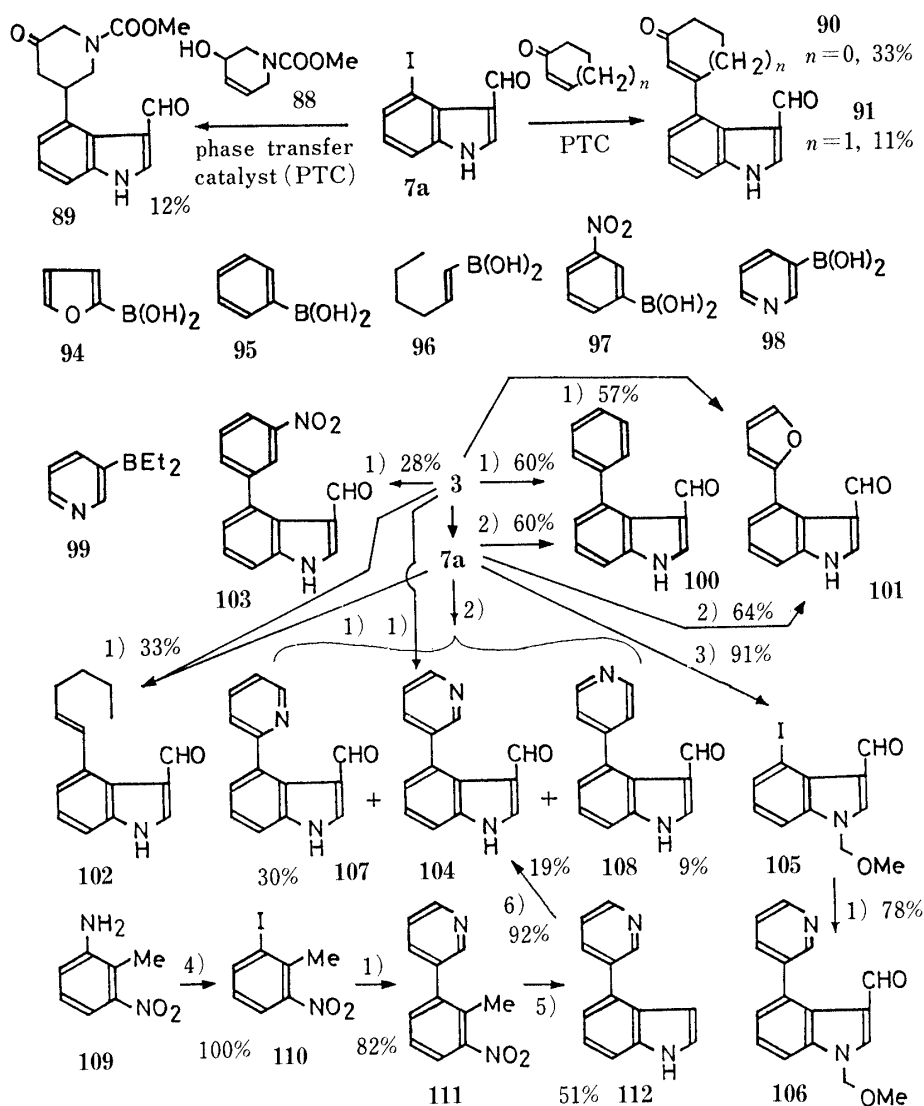


Chart 11

1)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -DMF-boronic acid or borane; 2)  $h\nu$  irradiation; 3) NaH,  $\text{ClCH}_2\text{OMe}$ ; 4)  $\text{NaNO}_2$ , KI; 5) DMF dimethyl acetal,  $\text{TiCl}_3$ ; 6) DMF- $\text{POCl}_3$ .

拙なく進行させる点であった。更にアイデアを展開すれば、基質 (M-S) の M に要求される条件は、Pd と相互作用して S を Pd 上へ移し 92 を生成する能力又は TI と相互作用して S を TI 上へ移し 93 を生成する能力 (又はその逆の能力) があることであり、本条件を満たす元素すべてについて、広義の thallation-palladation 法は成立すると考えられる。後者の能力をより強く持つ基質の方が、ホモカップリングを極少にして、クロスカップリングを優先的に起こすためには都合が良いと考えられる。

**4-1. Boronation-Thallation (ホータル反応) 法の開拓<sup>32)</sup>** 上記の仮説に基づき M-S としてホウ素-炭素 (B-C) の組み合わせを選び、ホータル反応の開拓を計画した。文献を精査すると、ホウ素化合物 (B-C) がタリウム化合物 (TI-O) と反応して、炭素側鎖を TI 上へ移し TI-C 結合を形成する例<sup>33)</sup>が報告されている。またホウ素の酸化状態が変化することにより色々な B-C 化合物を想定することが出来るが、まずボロン酸を選定した。

電子過剰環の代表として 2-furylboronic acid (94), 芳香環として benzeneboronic acid (95), 直鎖オレフィンとして 1-hexenylboronic acid (96), 電子不足環として m-nitrobenzeneboronic acid (97), 目的とする 3-pyridylboronic acid (98) 及び diethyl(3-pyridyl)borane (99) を代表的な基質として選び合成した (Chart 11)。

4-タリウム体 (3) と 1.2 モル当量の 95 とを 0.1 モル当量の  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  存在下, DMF 中  $120^\circ\text{C}$ , 1 h 加熱した

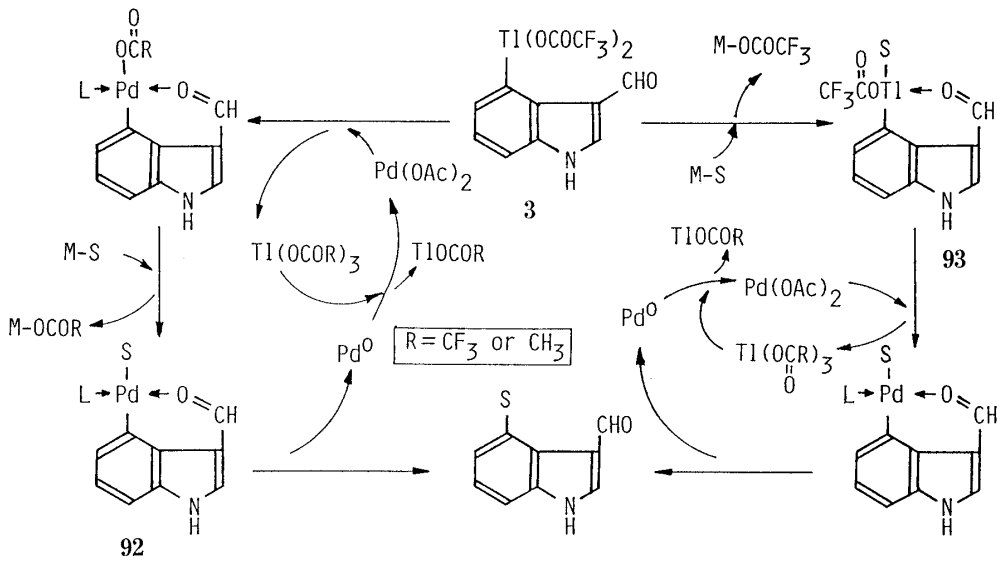


Chart 12. Hypothetical Mechanism of Thallation-Palladation Reaction

ところ、4-フェニル体 (100) を 60% の収率で単離出来、計画通りに環状化合物のクロスカップリング反応を開拓することに成功した。このホータル反応は、水分、空気が存在しても進行する。また  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  がなければ、100 は全く生成しない。一方鈴木ら<sup>34)</sup>及び Thompson ら<sup>35)</sup>は aryl halide とボロン酸との Pd 触媒を用いたカップリング反応を報告している。そこで 4-ヨード体 (7a) と 95 とを用いて鈴木らの方法を適用したところ、やはり 100 を得ることは出来たが、その収率は 48% を超えぬこと、及び 7a を得るには 3 から余分な試薬を使用するという 2 点から、ホータル反応の方が優れていることが分かった。

3 と 94 との反応も良好で目的のフラン体 (101) を合成出来た。ホータル反応は推定反応メカニズムから明らかのように、反応系内にトリフルオロ酢酸が放出されるため、系内が必然的に酸性条件となる。そこで反応系内にトリエチルアミンを加えたところ、反応はストップしてしまった。したがって 101 のような酸に不安定な化合物をより収率良く合成するためには、タリウム体 (3) と共存出来る塩基を見出すとか今後の工夫が必要である。

3 と 96 との反応では、目的のオレフィン体 (102) が 33% で得られた。1-Hexene と 7a との改良 Heck 反応では、102 はわずかに 12% でしか得られないが、3 と 1-hexene との狭義の thallation-palladation 法では 48% で得られた。これらの事実、末端オレフィン導入に関して、ホータル反応は thallation-palladation 法より劣るが、改良 Heck 反応よりも優れていることを示唆している。

電子不足環である 97 と 3 との反応では収率が低下したが、目的化合物 (103) が 21% で得られた。更にピリジン誘導体 (98) と 3 との反応では、各種条件を検討したが、目的物 (104) の収率は 4% 以上にあがらなかった。同様に鈴木らの方法を用いて 7a と 98 を反応させたが、104 の収率は 3% を超えなかった。一方寺島ら<sup>36)</sup>は aryl-halide とボロン化合物とのカップリング反応を報告している。本法に従い、7a と 99 との反応を行ったが、104 は 6% でしか生成しなかった。更に 3 と 99 とのホータル反応では収率はわずかに 2% であった。

上述のごとくピリジン骨格のインドール環 4 位への直接導入が進行しにくい理由は以下のごとく想像することが出来る。まず第 1 に、鈴木や寺島らの方法は塩基性条件下の反応であるので、7a は 1 位の酸性プロトンが塩基により引き抜かれて、Chart 13 のアニオン (S) 又は (T) が生成し、強い求核体であるこのアニオンが Pd<sup>II</sup> に配位して錯体 (U) を優先的に形成してしまうため、希望する錯体 (V) が生成しにくいと考えた。本仮説を検証するため、7a の 1-methoxymethyl 体 (105) を合成した。105 を用いた 98 との鈴木らの反応、99 との寺島らの反応は予想通りに進行してそれぞれ 68%、78% の好収率で目的のカップリング生成物 (106) を生成した。しかし残念なことに 106 の 1 位 methoxymethyl 基は、脱保護に各種条件下抵抗し、現在のところ 104 を 15% 以上の収率で得ることには成功していない。こういう点が全合成において頻繁に遭遇する保護基の着脱のマイナス面であり、可能な限り保護基を用いない工夫をすべきである。

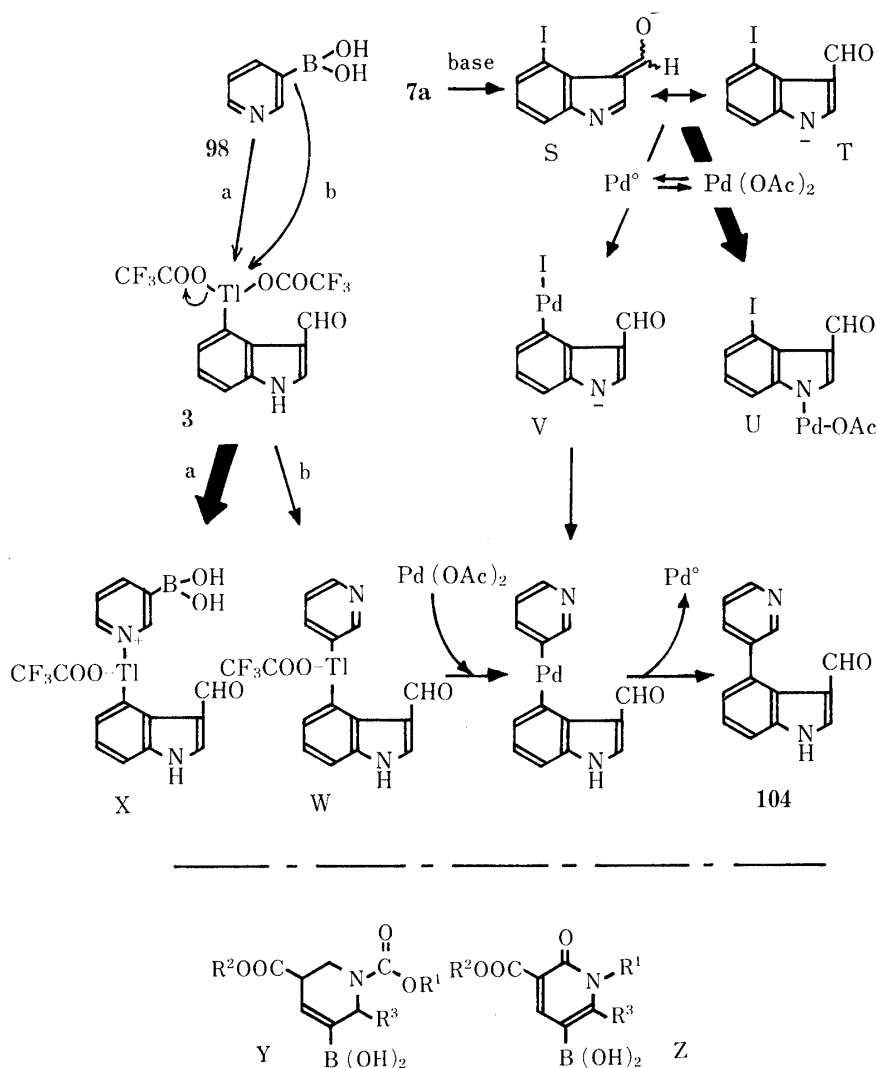


Chart 13

第2に 3 と 98 のホータル反応がいかない理由は、98 の比較的強固な C-B 結合が切断して、3 位の炭素が Ti 原子上で求核置換して錯体 (W) を形成する b ルートよりも、非共有結合電子対が存在する窒素原子が Ti に配位又は求核置換する a ルートでタリウム錯体 (X) が主として生成してしまうため W→104 のルートで反応が進行しないものと考えられる。本仮説に基づけば、Chart 13 の Y 又は Z のごとき塩基性窒素を持たないボロン酸又はボロン化合物との反応を行えば目的が達成されると想像出来る。これらの化合物群こそ Chart 1 の1工程合成に必要な C 又は D に相当する成分であり、その合成は今後の検討課題である。また C-B 結合が強固であるため、B のかわりにより結合が切れ易いラジカル性を持った元素、例えば tin (Sn) が効果的であろうと想像されるが、このアイデアの実現については 4-3 で述べる。また 98 の窒素をプロトネーションして錯体 (X) の生成を防ぐ試みは、94, 95, 97 と電子が不足するにつれて反応性が落ちてくることから予測されるように、ピリジン環に更にプロトネーションして電子不足を起こすために、104 は痕跡しか生成しなかった。

4-2. 光反応と改良 Leimgruber-Batcho 法<sup>87)</sup> インドール骨格 4 位への環状化合物の導入法として光反応も有用である。すなわち 4-ヨード体 (7a) をベンゼン又はフラン中少量のピリジン塩基として共存させ 300 nm 以上の波長光で照射すると、100 及び 101 がそれぞれ 60%, 64% とほぼホータル反応と同等な収率で生成した (Chart 11)。ピリジン中での光反応では、脱ヨード体 (1) が 21% 副生するが、クロマトグラフィー溶出順に、2-ピリジル体 (107), 104, 4-ピリジル体 (108) がそれぞれ 30%, 19%, 9% で生成した。しかしながら位置選択性に欠ける点为本光反応の欠点である。

3-ピリジル体 (**104**) はまた Leimgruber-Batcho 法を用いても合成出来た. 市販の 2-methyl-3-nitroaniline (**109**) をジアゾ化後, ヨード化して **110** を得た後, 寺島らの方法に準じて **98** との反応を行い高収率で **111** を得た. 鈴木らの方法による **99** との反応では, **111** は 52% でしか得られなかった. 次いで三塩化チタンを用いる改良 Leimgruber-Batcho 法<sup>37)</sup>によりインドール体 (**112**) を得, 更に Vilsmeier 反応しても化合物 (**104**) を通算収率良く合成することが出来た.

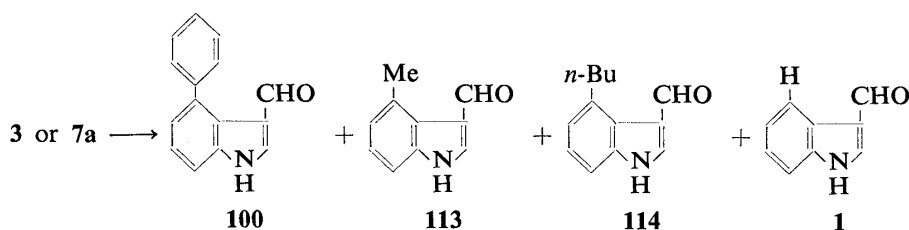
**4-3. Tin-Thall (チンタル反応) 法の開拓**<sup>38)</sup> ピリジン環導入をホータル反応で試み, 得られた知見に基づき, Chart 12 の M-S の組み合わせとしてチン-炭素 (Sn-C) を選択し広義の thallation-palladation 法の 1 新法としてチンタル反応を計画した. チン化合物 (Sn-C) もまたチン上の炭素側鎖をタリウム化合物 (TI-O) の TI 上へ移す反応例が知られている.<sup>39)</sup>

そこで tetraphenyltin ( $\text{Ph}_4\text{Sn}$ ) と 4-タリウム体 (**3**) を用い Pd 塩を触媒として DMF 中反応したところ, 目的通りにクロスカップリングを起こすことに成功した. その結果が Table IV に示してある. Table から明らかのごとく, 目的の 4-フェニル体 (**100**) が好収率で得られること, 検討した Pd 塩の中では  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  が最適であることが判明した (entry 1-4). 副生物の **1** は再利用が可能である. 一方 Stille ら<sup>40)</sup>は arylhalide とチン化合物との Pd 触媒によるカップリング反応を展開している. そこで本法にならって 4-ヨード体 (**7a**) と  $\text{Ph}_4\text{Sn}$  との反応を行ったところ, **100** は 19% でしか得られなかった (entry 5). この結果は, 4 位置換インドール合成の目的のためには, Stille らの方法と比較しチンタル反応の方が優れていることが分かった. チンタル反応もまた水分や空気の存在下でも進行する.

4-タリウム体 (**3**) と tetramethyltin ( $\text{Me}_4\text{Sn}$ ), tetra-*n*-butyltin との反応では, 4-メチル体 (**113**), 4-*n*-ブチル体 (**114**) が得られたがその収率は低かった (entry 6, 7). そこで **3** に対して  $\text{Me}_4\text{Sn}$  と  $\text{Ph}_4\text{Sn}$  をそれぞれ 1.5 倍モル当量ずつ用いて競合実験を行ったところ, **100** が 54%, **113** が 8% 生成した (entry 8). したがってチンタル反応においては, アリール基の方がアルキル基よりも約 7 倍反応性が高いことになる.<sup>41)</sup>

Chart 14 には, チンタル反応を若干の芳香族タリウム体に適用した結果が示してある. 最適反応条件は確立していないが, これらの結果は, チン試薬の種類, タリウム体の構造の変化につれて, 生成物の収量の変動を示している. いずれにしても一般的な芳香族タリウム化合物にもチンタル反応が適用可能であることが判明した.

TABLE IV. Tin-Thall Reaction of 4-Substituted Indoles



Entry	Starting material	Tin reagent (mol eq)	Catalyst (mol eq)	Reaction conditions		Yield (%) of			
				Temperature (°C)	Time (h)	100	113	114	1
1	<b>3</b>	$\text{Ph}_4\text{Sn}$ (3.0)	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.1)	110-120	3	54	0	0	36
2	<b>3</b>	$\text{Ph}_4\text{Sn}$ (1.6)	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.1)	Reflux	1	46	0	0	28
3	<b>3</b>	$\text{Ph}_4\text{Sn}$ (1.5)	$\text{Li}_2\text{PdCl}_4$ (0.1)	Reflux	1	15	0	0	35
4	<b>3</b>	$\text{Ph}_4\text{Sn}$ (1.5)	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.07)	95-100	18	22	0	0	41
5	<b>7a</b>	$\text{Ph}_4\text{Sn}$ (1.5)	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.1)	Reflux	1	19	0	0	7
6	<b>3</b>	$\text{Me}_4\text{Sn}$ (3.0)	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.1)	Reflux	1	0	33	0	48
7	<b>3</b>	( <i>n</i> -Bu) $_4\text{Sn}$ (2.8)	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.1)	Reflux	1	0	0	13	53
8	<b>3</b>	$\text{Ph}_4\text{Sn}$ (1.5) and $\text{Me}_4\text{Sn}$ (1.5)	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.1)	Reflux	1	54	8	0	21

All reactions were carried out in DMF. Abs.DMF was used for the reaction of entry 4.



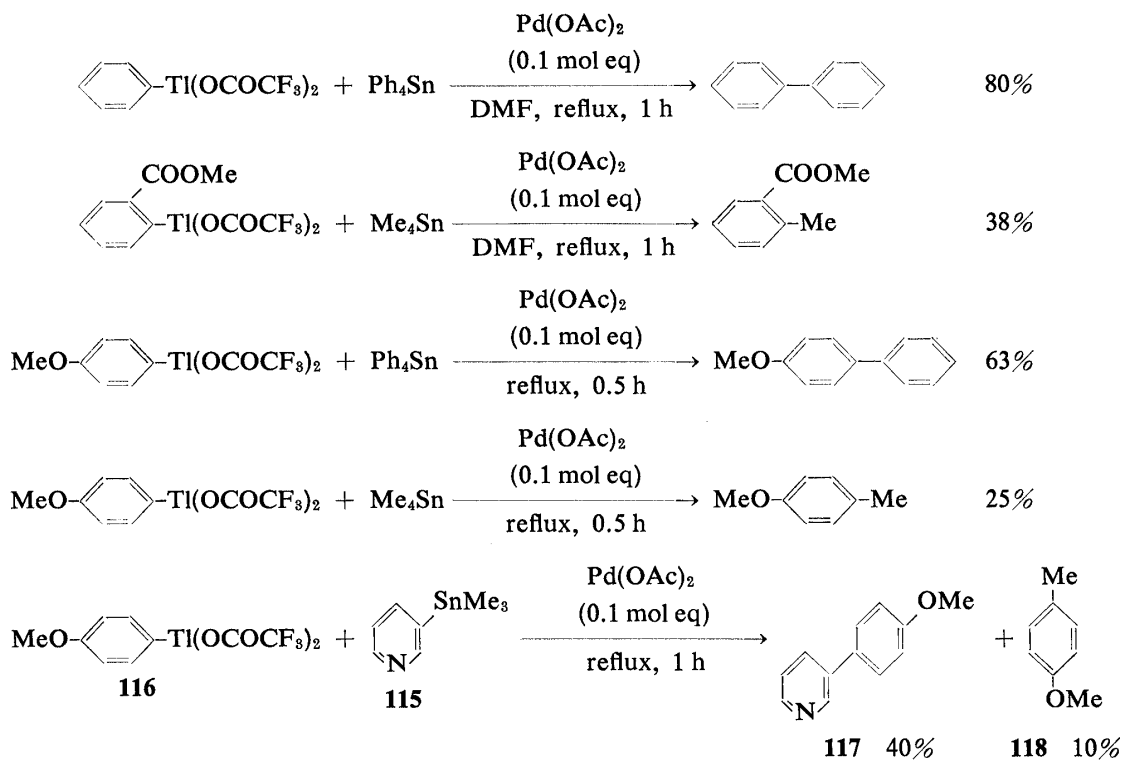
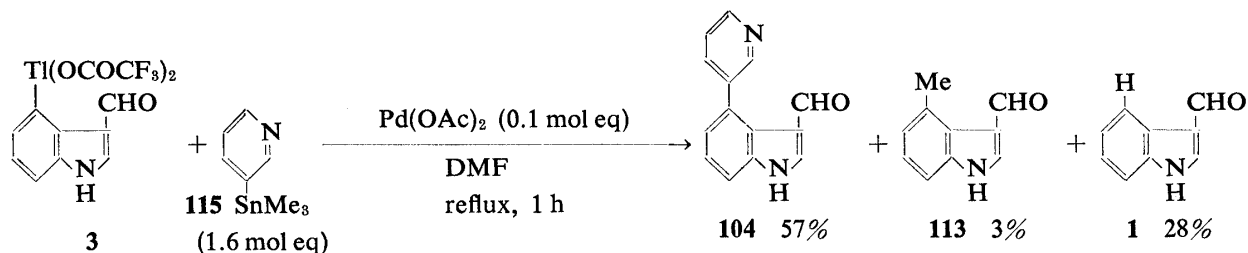


Chart 14. Tin-Thall Reaction of Arythallium Bis(trifluoroacetates)



one pot synthesis

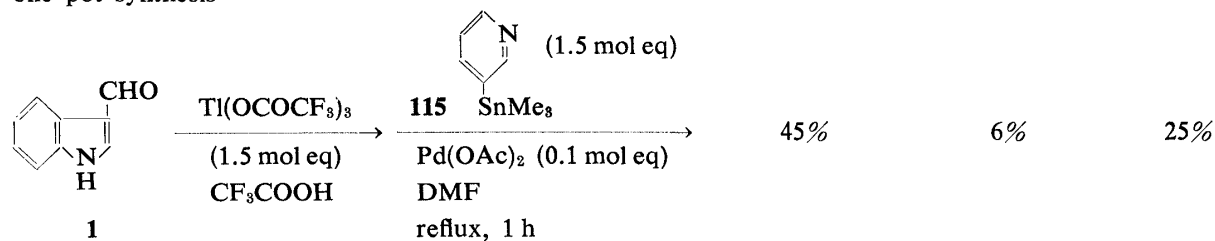
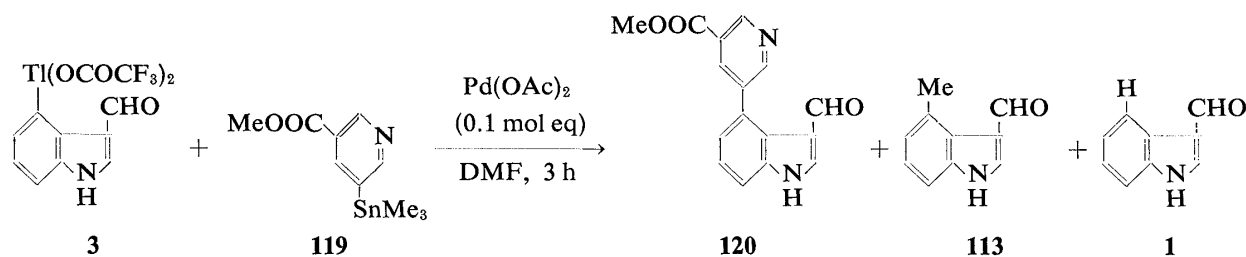


Chart 15

次に目的とする 3-pyridyltrimethyltin (115) を合成し 4-メトキシフェニルタリウム体 (116) とのチンタル反応を行ったところ、4-methoxytoluene (118) が 10% 副生したが、ピリジン環の導入された 117 を 40% という好収率で得られることが分かった。以上の結果に基づき、4-タリウム体 (3) と 115 との反応を行ったところ、期待通りに 4-(3-pyridyl)indole-3-carboxaldehyde (104) を 57% という好収率で合成出来た (Chart 15)。尚 4-メチル体 (113) が 3% 副生した。更に 3 を単離しない 1 からのワンポット法によっても、104 を 45% で簡単に合成出来るようになった。

4-タリウム体 (3) と (3-methoxycarbonyl-5-pyridyl)trimethyltin (119) とのチンタル反応の結果を Table V に示してある。反応系内に相間移動触媒を加えることにより、目的の methyl 5-(3-formylindol-4-yl)nicotinate (120) の収率は上昇し、entry 5 の反応条件により、64% の収率を達成出来た。かくして最適反応条件の確立について

TABLE V. Synthesis of Methyl 5-(3-Formylindol-4-yl)nicotinate



Entry	119 (mol eq)	Phase transfer catalyst (mol eq)	Reaction temperature (°C)	Yield (%) of		
				120	113	1
1	1.5	—	Reflux	38	4	21
2	1.5	—	120	45	6	33
3	1.7	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NI (2.1)	120	56	14	13
4	1.6	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NBr (2.0)	120	59	9	11
5	1.6	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NCl (2.1)	120	64	6	17

は、依然進行中であるが、合目的的なピリジン環のインドール骨格 4 位への新規導入反応を見出すことに成功した。

### 5. 薬理作用

本総説で述べた大量供給態勢の整った基本化合物群を原料として、諸誘導体の合成とその薬理作用の検討は緒についたばかりであるが、夢と願望をになった最初の被験化合物群、例えば 4-halogenoindole-3-carboxaldehydes (7a-c) や (±)-6-nor-6-propyl-6,7-secoagroclavine (121) 等は、期待に違わぬ薬理作用を発現している。すなわち 7a-c は植物成長調節剤としてブドウやリンゴなどに対し収獲量増産効果のあることが判明した。<sup>42)</sup> また 121 はマウス脳内において強力なドーパミンアゴニスト作用を示している。<sup>48)</sup> かくして麦角アルカロイド研究における構造活性相関上の定説である四環性構造が薬理作用発現に必須であるという常識の殻はあえなくつえさった。

### 6. おわりに

今回我々は、各種 4 位置換インドール化合物群を簡単かつ大量に入手可能とする実用的合成法を確立出来た。また共通合成法を確立し実証した。その展開として、様々な麦角アルカロイド及びその誘導体の合成に成功した。更に合目的なホータル反応、チンタル反応の開拓に成功し、麦角アルカロイドを対象とする究極の合成に近づく第一歩を着実に踏み出すことが出来た。

### 7. 将来への展望

広義の thallation-palladation 法という大きな概念に属する新反応群を Chart 12 における M-S の組み合わせの中から数多く考案出来る。例えば M として Si, Cu, Ti, Zr, Ge, Al, Pb 等々が候補として考えられ、B と Sn での成功は、これらの新反応発見への研究ベクトルを勇気づける。それぞれの金属に対する反応も用意し、実現に向けて検討を開始している。またホータル反応、チンタル反応の scope and limitation の確立は是非共しななければならない。Table V の化合物 (120) のホルミル炭素とピリジン環 2 位炭素間結合形成による四環性麦角アルカロイドの一挙構築ルートの確立及び共通合成法による光学活性体の合成も興味を持たれる。また Chart 13 の模式化合物 Y, Z, あるいはそのホウ素部分を Sn に変化させた化合物を合成し、Chart 1 の究極の合成を目指さねばならない。そして夢と願望をこめた諸誘導体群の合成とその薬理試験結果が大いに期待される。

**謝辞** 本研究に協力された当研究室助手 山田文夫修士及び引用文献記載の諸氏に感謝いたします。麦角アルカロイドの同定に関し貴重なサンプルとスペクトルデータを御恵与下さった大桃定洋先生、夏目充隆先生、二宮一弥先生、大和谷三郎先生に深甚の謝意を表します。薬理試験を行っていただいた禿 泰雄博士、渡辺裕司先生に深謝いたします。また種々研究に御便宜をはかっていただいている倉科喜一博士に心から感謝いたします。本研究の経費の一部は、文部省科学研究費及び蓬庵社の研究助成金から支弁いたしました。ここに記し厚く御礼

申し上げます。

#### 引用文献及び注

- 1) 染井正徳, 薬学研究所の進歩, 研究成果報告集, **1**, 45 (1985).
- 2) 染井正徳, 有機合成化学, **40**, 387 (1982).
- 3) 染井正徳, 化学と薬学の教室, **100**, 52 (1987).
- 4) A. P. Kozikowski, H. Ishida, Y.-Y. Chen, *J. Org. Chem.*, **45**, 3350 (1980); M. Somei, Y. Karasawa, C. Kaneko, *Chem. Lett.*, **1980**, 813; M. Somei, F. Yamada, Y. Karasawa, C. Kaneko, *ibid.*, **1981**, 615; N. Hatanaka, N. Watanabe, M. Matsumoto, *Heterocycles*, **24**, 1987 (1986).
- 5) F. Yamada, M. Somei, *Heterocycles*, **26**, 1173 (1987).
- 6) R. C. Rarock, C. A. Fellows, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 1900 (1982).
- 7) E. C. Taylor, A. H. Katz, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 5473 (1984).
- 8) E. J. Corey, N. W. Gilman, B. E. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 5616 (1982).
- 9) B. S. Bal, W. E. Childers, Jr., H. W. Pinnick, *Tetrahedron*, **37**, 2091 (1981).
- 10) M. Somei, K. Kizu, M. Kunimoto, F. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 3696 (1985).
- 11) M. Chiariello, G. Ambrasio, M. C-Bigazzi, P. P-Filardi, I. Tritto, G. Marone, M. Condorelli, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **7**, 525 (1983).
- 12) G. Scholtysik, R. Saltzmann, R. Berthold, J. W. Herzig, U. Quast, R. Markstein, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **329**, 316 (1985).
- 13) M. Somei, E. Iwase, F. Yamada, *Heterocycles*, **24**, 3065 (1986).
- 14) S. W. Breuer, G. H. Pickles, J. C. Podesta, F. G. Thorpe, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1975**, 36; E. C. Taylor, H. W. Altrand, R. H. Danforth, G. McGillivray, A. Mckillop, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 3520 (1970).
- 15) M. Helmut, K. Wolfgang, O. Roland (Boeringer Mannheim G.m.b.H.), Eur. Patent EP 45910 (1981) [*Chem. Abstr.*, **96**, 199526m (1982)]; M. Helmut, K. Wolfgang, O. Roland, D. Karl, S. Gisbert (Boeringer Mannheim G.m.b.H.), Eur. Patent EP 45911 (1981) [*Chem. Abstr.*, **96**, 199527n (1982)].
- 16) M. Somei, Y. Makita, F. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 948 (1986); M. Somei, F. Yamada, Y. Makita, *Heterocycles*, **26**, 895 (1987).
- 17) E. Eich, C. Becker, D. Eichberg, A. Maidhof, W. E. G. Müller, *Pharmazie*, **41**, 156 (1986); E. Eich, C. Becker, R. Sieben, A. Maidhof, W. E. G. Müller, *J. Antibiot.*, **39**, 804 (1986).
- 18) T. Jeffery, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 1287; M. Somei, T. Hasegawa, T. Suzuki, M. Wakita, Abstracts of Papers, The 105th Annual Meeting of Pharmaceutical Society of Japan, Kanazawa, April 1985, p. 679.
- 19) M. Somei, Y. Karasawa, C. Kaneko, *Heterocycles*, **16**, 941 (1981).
- 20) Marei らの方法で合成した 2-phenyl-1,3-dioxan-5,5-diol を無水 THF 中 molecular sieves (4Å) (細粉に砕き焼いた後室温に戻して使用) 存在下, 直接 vinyl magnesium bromide と反応させることにより, 好収率で合成出来た. 本実験操作法は, 水和物や微量の水分を含む試料と Grignard 反応をする場合に広く適用可能な簡便法である. A. A. Marei, R. A. Raphael, *J. Chem. Soc.*, **1960**, 886; Y. M. Kobayashi, J. Lambrecht, J. C. Jochins, U. Burkert, *Chem. Ber.*, **111**, 3442 (1978).
- 21) D. J. Abbot, S. Colonna, C. J. M. Stirling, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1976**, 492; T. Koizumi, H. Hirai, E. Yoshii, *J. Org. Chem.*, **47**, 4004 (1982).
- 22) M. Somei, F. Yamada, H. Ohnishi, Y. Makita, M. Kuriki, *Heterocycles*, **26** 2823 (1987).
- 23) (±)-Chanoclavine-I の全合成は, 以下の 4 グループにより達成されているが, Plieninger らは 13 工程, Kozikowski らは 14 工程, Oppolzer らは 17 工程, 夏目らは 19 工程を要し, いずれも通算収率は低い. H. Plieninger, D. Schmalz, *Chem. Ber.*, **109**, 2140 (1976); A. P. Kozikowski, H. Ishida, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 4265 (1980); W. Oppolzer, J. I. Grayson, *Helv. Chim. Acta*, **63**, 1706 (1980); M. Natsume, H. Muratake, *Heterocycles*, **16**, 375 (1981).
- 24) A. Hofman, R. Brumer, H. Kobel, A. Brack, *Helv. Chim. Acta*, **40**, 1358 (1957); M. Abe, S. Yamatodani, *Nippon Noeikagaku Kaishi*, **33**, 1031 (1959); S. Yamatodani, H. Abe, *ibid.*, **34**, 366 (1960).

- 25) M. Somei, F. Yamada, Y. Karasawa, C. Kaneko, *Chem. Lett.*, **1981**, 615.
- 26) H. Ishii, I.-S. Chen, S. Ueki, T. Masuda, K. Morita, T. Ishikawa, Symposium Papers, The 28th Symposium on the Chemistry of Natural Products, Sendai, October 1986, p. 457.
- 27) V. G. Sakharovsky, A. G. Kozlovsky, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 109 (1984); A. P. Kozikowski, P. D. Stein, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 2569 (1985); T. Kiguchi, C. Hashimoto, I. Ninomiya, *Heterocycles*, **23**, 2891 (1985); W. J. Wheeler, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3469 (1986).
- 28) F. Yamada, Y. Makita, T. Suzuki, M. Somei, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 2162 (1985).
- 29) F. Yamada, T. Hasegawa, M. Wakita, M. Sugiyama, M. Somei, *Heterocycles*, **24**, 1223 (1986).
- 30) M. Somei, S. Tokutake, C. Kaneko, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 2153 (1983).
- 31) M. Somei, T. Hasegawa, C. Kaneko, *Heterocycles*, **20**, 1983 (1983).
- 32) M. Somei, H. Amari, Y. Makita, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 3921 (1986).
- 33) H. Kurosawa, R. Okawara, *Organomet. Chem. Rev.*, (A), **6**, 65 (1970).
- 34) M. Moyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 3437.
- 35) W. J. Thompson, J. Gaudino, *J. Org. Chem.*, **49**, 5237 (1984).
- 36) M. Ishikura, M. Kamada, I. Oda, M. Terashima, *Heterocycles*, **23**, 117 (1985); M. Ishikura, I. Oda, M. Terashima, *ibid.*, **23**, 2375 (1985).
- 37) R. D. Clark, D. B. Repke, *Heterocycles*, **22**, 195 (1984).
- 38) M. Somei, F. Yamada, K. Naka, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 1322 (1987).
- 39) T. Abe, H. Kurosawa, R. Okawara, *J. Organomet. Chem.*, **25**, 353 (1970); T. Abe, R. Okawara, *ibid.*, **35**, 27 (1972).
- 40) J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **25**, 508 (1986).
- 41) この反応性は酸クロリドとチン試薬との反応性と一致している. J. W. Labadie, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 6129 (1983).
- 42) Y. Kamuro, Y. Hirai, S. Fujii, M. Somei, Jpn. Kokai Tokkyo Koho, Japan. 6187604 [*Chem. Abstr.*, **106**, 80391y (1987)].
- 43) M. Somei, K. Nakagawa, H. Watanabe, Abstracts of Papers, The 107th Annual Meeting of Pharmaceutical Society of Japan, Kyoto, April 1987, p. 478; H. Watanabe, M. Somei, S. Sekihara, K. Nakagawa, F. Yamada, *Jpn. J. Pharmacol.*, **45**, 501 (1987).