1-ヒドロキシインドールおよびその誘導体の化学

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-10-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 染井, 正徳 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/3428

総合論文

1-ヒドロキシインドールおよびその誘導体の化学

染井正徳*

The Chemistry of 1-Hydroxyindoles and Their Derivatives

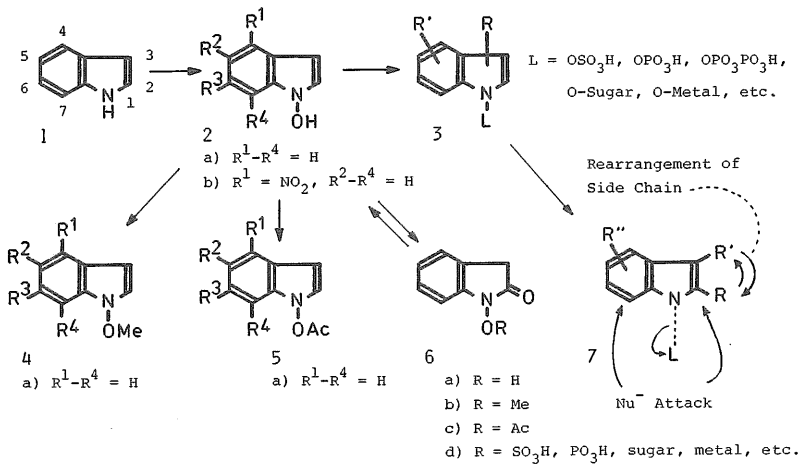
Masanori Somei*

Synthetic methods, factors which influence the stability, and various reactions of 1-hydroxyindoles and their derivatives are reviewed. Total syntheses of natural products having 1-methoxyindole nucleus are also discussed. Some hypotheses for the presence and the role of 1-hydroxyindoles in a living body are proposed.

Key words: 1-Hydroxyindole; 1-Methoxyindole; 1-*t*-Butyldimethylsilyloxyindole; 1-Alkoxyindole; Lespedamine; 1-Methoxy-3-indoleacetonitrile; (±)-Paniculidine B; 9-Methoxycarbazole-3-carbaldehyde; Methoxybrassinin; (±)-1-Methoxy-6,7-secoagroclavine.

1. はじめに

インドール(1)骨格中最も電子密度の高い部分は1位の窒素である。従って筆者は約20年前スキーム1に示す如くインドール化合物群は，生体内で酸化されて最初に1-ヒドロキシ体(2,1-ヒドロペルオキシ体もあり得る)になるはずであり，強力な薬理作用を持ち得る。次いで1位ヒドロキシ基が例えば植物葉中太陽光を受けてベンゼン環上にも転位する。さらに2は，生体内で適当な脱離基を持つ3タイプの化合物(4,5を含む)に変換されれば，7に示す如く2,3位のみならずベンゼン環上でも求核剤による攻撃を受けるようになる上に，生体内で2-オキシインドール体6と相互変換されるため，各種の置換基を有する様々なインドールアルカロイドが生成するという仮説を立て，1-エトキシ-2-フェニルインドールの光反応を検討しエトキシ基がベンゼン環上および3位に転位する事実を見い出した[1]。その後不安定な1-ヒドロキシインドール化合物群に適用できる一般合成法が



Scheme 1

* 金沢大学薬学部（〒920　石川県金沢市宝町13-1)

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

なかったため，この分野の研究は遅々として進まず，上述の仮説や薬理作用を検討するためにはどうしても効率良い一般合成法を開拓する必要があった。

1-ヒドロキシインドール構造を有する天然物は，未だ1例も報告されてはいない。その理由は1-ヒドロキシインドール化合物群が，特に2,3位非置換体が極めて不安定であるため，単離操作中N-H体や重合体に変化してしまうからである。しかしその生体内存在の傍証は，そのメチル化体である1-メトキシインドール(4a)構造を有する天然物が図1，8～16に示す如く多数知られるようになった事実である[2]。これら化合物は弱いながらも薬理作用を持ち，キャベツ，白菜，大根などに含まれ，毎食事ごとに多量に摂取されるindoleglucosinolate(8)などが環境変異原物質によるガン化を抑制しているというデータも蓄積し始め[3]，1-ヒドロキシインドールの化学は我々の日常の食生活をも左右する重要な問題となりつつあり，その生体内存在の可能性とその意義については想像をかきたてるものがある。この興味ある1-ヒドロキシインドールおよびその誘導体の化学について，我々が得つつある研究結果について以下に簡単に紹介する。

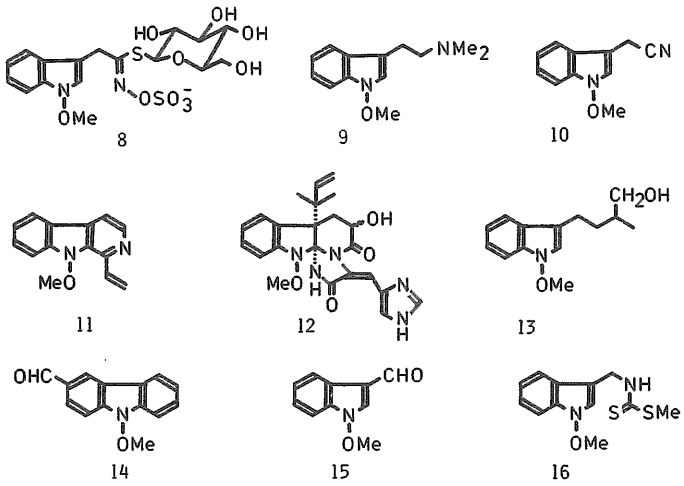
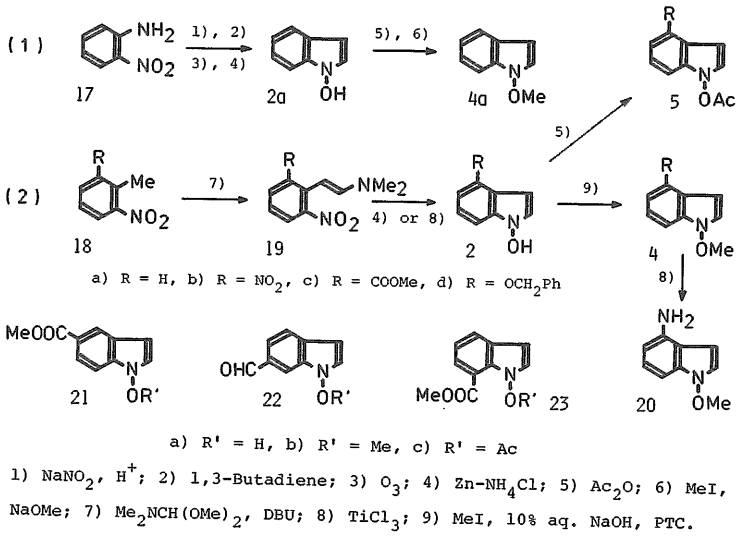


Fig. 1

2. 1-ヒドロキシインドール誘導体の合成とその安定性

2.1. 1-ヒドロキシインドールの合成 1-ヒドロキシインドール骨格の2または3位に置換基を有する化合物は安定であり，それぞれ個々に対応した合成法により得ることができ，これらについてはAchesonらの総説[4a]に良くまとめられている。一方2,3位非置換体の誕生はスキーム2，(式1)に示す如く親化合物である1-ヒドロキシインドール(2a)合成法がAchesonら[4b]により開発される1974年まで待たねばならなかった。不安定な2aはエーテル溶液として得られ，この溶液を無水酢酸と反応して5aも，さらに5aを加水分解しながらヨウ化メチル(MeI)でメチル化することにより4aも，同時に合成された。しかしながら本法は，2-ニトロアニリン(17)を原料とする点且つ操作が繁雑で大量合成に不適である点に問題があった。その後1981年に[5]我々はLeimgruber-Batcho法を利用した再現性良い大量合成法を見い出すことに成功した。即ち(式2)に示す如く2-ニトロトルエン(18a)を*N*,*N*-ジメチルホルムアミド(DMF)中*N*,*N*-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールと1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン(DBU)存在下還流してエナミン体19aを得た後，三塩化チタン($TiCl_3$)または亜鉛-塩化アンモニウム(Zn-NH_4Cl)で還元して2aを得，次いで相間移動触媒(PTC)共存下MeIでメチル化して4aを，無水酢酸と反応して5aを得た。本法で19aを収率良く得るためには，DBUの使用が不可欠である。また本法はワンポットでも実施可能で，18aを100 mgから14 gの規模で反応しても62-69%の収率で4aを得ることができた。本法を2,6-ジニトロトルエン(18b)に適用すれば，一電子還元剤の$TiCl_3$の使用量により生成物の収率が変動し，4倍モル使用した場合には，1-ヒドロキシ-4-ニトロインドール(2b)を57%で合成できるようになった[6]。同様にして18c,dから19c,dを経由して2c,dも得られた[7]。2b-dもまたそれ

る。



Scheme 2

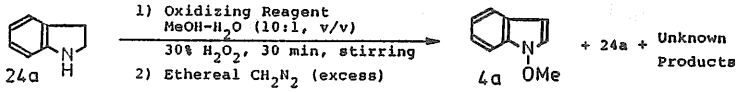
ぞれ PTC 共存下 MeI と反応させれば 4b-d を，無水酢酸との反応では 5b-d を生成した。4b をさらに $TiCl_3$ で還元すれば極めて不安定な 20 を合成できた。これらの知見を基に 5 位 21a-c，6 位 22a-c および 7 位置換体 23a-c の合成も達成できた[8]。

しかしながら本法は，19 を得るために無水反応が必須であるという重大な欠点を含んでいる。そこで水や空気の存在下でも進行する，より実用的な 1-ヒドロキシインドール化合物群の合成法を開拓するべく，各種の反応を検討し，簡便な合目的的反応の開拓に成功した。即ち生体内酵素による酸化反応を模して，金属酸化物を触媒とし，インドリン(24a)を過酸化水素(H_2O_2)で酸化すれば 2a を合成できると考えた。2a は不安定であり溶液中でしか存在しないので，酸化後反応液にジアゾメタン(CH_2N_2)を加え安定な 4a に導いて単離することとし，反応条件検討を行った。表 1,2 にまとめた結果から明らかなように，金属酸化物の金属としては，W, Mo, V のうち，W が最も良い収率で 4a を与えた(run 3,6,12)。酸化剤がオキソンの場合も 4a が低収率ながら生成し(run 19)，*m*-クロロ過安息香酸の場合には，若干収率はタングステン酸ナトリウム(Na_2WO_4)に比し劣るが，表 2，run 4 に見られるように好収率で 4a を合成できた[9,10]。表 1，run 6 の条件を用いれば，24b-e を原料として 26b-e もそれぞれ 26%，60%，49%，66% の収率で合成できた(スキーム 3)。24e からは 25e を 56% で単離できた。興味あることに，24f は容易に脱炭酸して 26a(＝4a)を 48% の収率で与え，26g は 12%でしか生成しなかった。以上の如くして，インドリン誘導体群を原料とし，Na_2WO_4 を触媒とした水-メタノール(MeOH)中 30%H_2O_2 で酸化する安価かつ大量合成の可能な 1-ヒドロキシインドール化合物群の一般合成法の確立に成功した[9]。

2.2. 1-アルキル- および 1-アシルオキシインドール類(27a-g)の合成[10,13]　24a を表 1，run 6 の反応条件下酸化して得られた，2a を含む MeOH-水反応液(①)に炭酸カリウム(K_2CO_3)を塩基として加えジメチル硫酸(Me_2SO_4)を作用させても 2a を 51% の好収率で合成できた。表 3 に示す如くアルキル化試薬を a-e へと変化させれば，28a-c が副生する場合もあるが 27a-e を合成できた。また反応液①にベンゼンと水を加え分液後，有機層をボウ硝乾燥する工夫により，2a を含むベンゼン溶液(②)を調製できた。この溶液②を K_2CO_3 存在下 *t*-ブチルジメチルシリルクロリドまたはベンゾイルクロリドと反応させれば，27f, 27g もそれぞれ合成できた。27f,g の誘導体群を合成できれば，27f は F^- イオンの，27g は塩基の作用により，合成の任意の段階で対応する 1-ヒドロキシインドール化合物を創り出せるはずで現在精力的に研究を遂行中である。

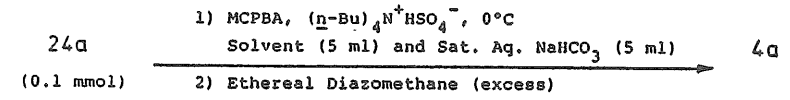
2.3. 1-ヒドロキシインドール化合物群の安定性　1-ヒドロキシインドール構造は，その 2 位または 3 位に π 電子を共鳴安定化できるフェニル基や，立体的に嵩高い置換基や，特に電子吸引基が置換した場合には安定化する。従ってこれまでは，これらの安定な化合物のみが合成され研究されてきた[4]。

Table 1 Preparation of 1-methoxyindole (4a) from 2,3-dihydroindole (24a).



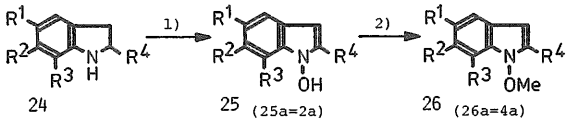
Run	Oxidizing Reagent (mol eq.)		30% H_2O_2 (mol eq.)	Reaction Temp. (℃)	Yield (%) of 4a	Yield (%) of 24a
1	$Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$	0.1	1	13	15	21
2	〃	〃	3	18	35	5
3	〃	〃	10	17	50	0
4	〃	0.2	1	18	24	18
5	〃	〃	3	16	40	4
6	〃	〃	10	16	52	0
7	〃	1.0	1	18	14	28
8	〃	〃	3	18	5	3
9	〃	〃	10	16	0	0
10	$2Na_2O \cdot P_2O_5 \cdot 12WO_4 \cdot 18H_2O$					
		0.2	1	14	26	29
11	〃	〃	3	15	41	11
12	〃	〃	10	15	58	0
13	$Na_2MoO_4 \cdot 2H_2O$	0.2	1	12	5	54
14	〃	〃	3	14	11	40
15	〃	〃	10	14	18	9
16	$NaVO_3$	0.2	1	16	0	44
17	〃	〃	3	20	0	54
18	〃	〃	10	16	0	0
19	$2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$		0	19	11	0
	(oxone)	1.1			+indole, 17%	

Table 2 Oxidation with *m*-chloroperbenzoic acid (MCPBA).



Run	MCPBA (mol eq.)	Solvent	Reaction Time (min)	Yield (%) of 4a
1	2	Acetone-CH_2Cl_2 (1 : 1, v/v)	20	11
2	1	〃	20	31
3	1	〃	5	35
4	1	CH_2Cl_2	5	40

我々がこれまでに合成したベンゼン部位に置換基を有する2,3位非置換1-ヒドロキシインドール化合物群の安定性は，図2に示す通りである。即ち置換基の電子吸引性が増加するにつれて安定性は増加し，2bは10年以上放置しても全く変化しない安定な結晶であるにもかかわらず，20は2～3時間で分解した。また置換基の種類に関係なくR^2がメチル基の時が最も安定である。このことは遮光さえしておけば，1-メトキシインドール(4a)自身を室温下10年間も変化させず保存できる事実が証明している。またR^1が電子吸引基の場合はR^2がHの方がAcよりも安定であり，R^1が電子供与基の場合はAcの方がHよりも安定であることがわかった。また後

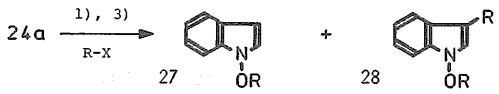


	R^1	R^2	R^3	R^4
a	H	H	H	H
b	H	H	I	H
c	H	NO_2	H	H
d	NO_2	H	H	H
e	H	H	H	Ph
f	H	H	H	COOH
g	H	H	H	COOMe

1) $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$, 30% H_2O_2, MeOH-H_2O, r.t., 15 min.
2) Ethereal CH_2N_2, r.t.

Scheme 3

Table 3



R-X	Yield (%) of 27	28
a) $PhCH_2Br$	47	5
b) $PhCH{=}CHCH_2Br$	25	10
c) $(CH_3)_2C{=}CHCH_2Br$	7	3
d) $CH_2{=}CHCH_2Br$	45	0
e) TsCl	10	0
f) t-$Bu(CH_3)_2SiCl$	47	0
g) PhCOCl	49	0

1) $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$, 30% H_2O_2, MeOH-H_2O, r.t., 15 min.
2) Ethereal CH_2N_2, r.t.
3) R-X, K_2CO_3, r.t., 1.5 h.

Stability Order

I. Effect of R^1 on the stability of 1-hydroxyindoles.
$R^1 = NO_2 \gg COOMe \gg OCH_2Ph > H \gg NH_2$

II. Effect of R^2.
When R^1 is an electron withdrawing group such as NO_2 or COOMe, R^2 = Me $\gg$ H > Ac.
When R^1 is an electron donating group such as OCH_2Ph, H, or NH_2, R^2 = Me $\gg$ Ac > H.

Fig. 2

節 3.2. で得た 43 のように 3 位ホルミル基と 1 位トシルオキシ基が電子を吸引し合うような場合にも，極めて不安定化した。

1-ヒドロキシインドール化合物群全体に共通している性質は，N-O 結合が熱や光に不安定な点である。さらに 1-メトキシ誘導体でさえも，還元剤には極めて敏感であり容易に脱メトキシ化して N-H 体を生成するかまたは重合した。結論として N-O 結合の安定性は，インドール骨格の修飾のされ方により微妙に変化することがわかった。

3. 1-ヒドロキシインドール化合物群の反応性

1-ヒドロキシ-4-ニトロインドール(2b)は，2.3. で述べたように，2,3 位非置換 1-ヒドロキシインドール類の中では最も安定な化合物であるので，2b を用いて 1-ヒドロキシインドール類の反応性を垣間見ることとした。

3.1. 1-ヒドロキシ-4-ニトロインドール(2b)の反応性

3.1.1. カルボン酸の活性化とアルコールへの還元[11]

カルボン酸(29)を N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)存在下または酸クロリドを塩基存在下 2b と反応させると，エステル体 30 を得ることができる(スキーム 4)。30 のエステルカルボニル基が活性化されていることは，その赤外線吸収スペクトルで 1795 cm^{-1} 近辺に吸収が見られることから明らかである。これら化合物にテトラヒドロフラン(THF)中水素化ホウ素ナトリウム($NaBH_4$)を室温下反応させたところ，高収率で対応するアルコール体 31 を得ることができた。2b とカルボン酸 29 を DCC で縮合後 30 を単離することなく，$NaBH_4$ を加えるワンポット操作法は，カルボン酸から対応するアルコール体 31 合成の簡便法となった。また 29g の如き分子内にエステル基を持つ場合には閉環も起こりイソクロマノンを生成した。本簡便法は脂肪族，芳香族の如何を問わず，また分子内にニトロ基，エステル基，アミド基などが存在するカルボン酸にも適用できる。また後

処理後，水層を酸性にして抽出すれば，2b を定量的に回収し再使用できる点，2b および30は黄色を呈しているが，2b のアルカリ金属塩が深い赤色を呈するため，反応終末点がわかるという特徴ある還元法となった。

3.1.2.　アミンのアシル化[11]　1-アシルオキシ体の 5b を試薬として，THF 中室温下1級および2級アミン32と反応すれば，高収率で対応するアミド体33が得られることがわかった（スキーム4）。本反応においても 2b を定量的に回収できた。

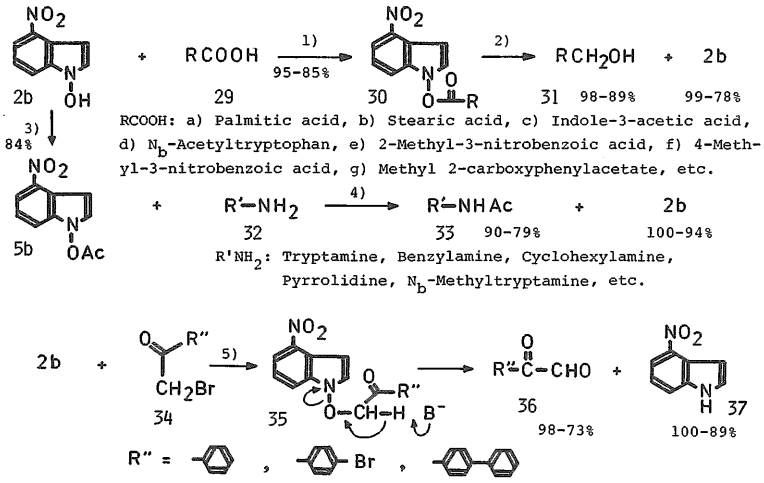
3.1.3.　酸化反応[11]　1-ヒドロキシインドール化合物群は，1位の N-O 結合を切断して，その酸素原子を適当な基質に提供し酸化剤として働く可能性を有している。即ち 2b と α-ブロモケトン類 34 と反応させれば，スキーム4に示す如く 35 を形成後，使用した系中の塩基により，α 位プロトンが引き抜かれてグリオキサール 36 と4-ニトロインドール(37)を生成すると予想できる。実際に 2b を 34 と THF 中トリエチルアミン(NEt_3)共存下1h 還流すれば，36 と 37 をそれぞれ高収率で得ることができた。

3.2.　1-トシルオキシインドール類 27e-g および 1-ヒドロキシ-3-インドールカルバルデヒド(39)の反応[10,13]

27e-g を Vilsmeier 反応にかけたところ，27e からは38のみが67%生成し，27f からは38が32%，39が39%生成した。27g の場合は Vilsmeier 試薬を過剰に使い，かつ反応時間が長ければ38のみを生成し，試薬量を減少させ反応時間を短くすれば，39を主として生成するという興味ある事実が判明した。これらの事実は，1位置換基の脱離能の良し悪しで説明できる。

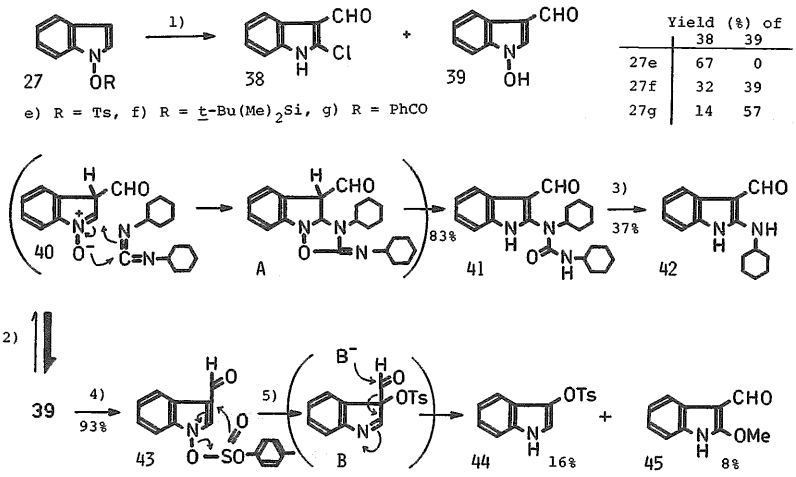
以上の如くして，安定な結晶として初めて単離できた 39[4c] を DCC と NEt_3 存在下反応させると，スキーム5に示す如く 39 と一部平衡にあるニトロン体 40 が DCC の C=N 二重結合を攻撃して付加体 A を形成後，引き続いて起こる N-O 結合切断と異性化により生成すると考えられる 41 が高収率で得られた。41 は加水分解により，42 を与えた。さらに 39 をトシルクロリドと反応すれば，43 を生成し，43 をナトリウムメチラートと室温下反応すれば，B を経由して，44 および 45 を生成した。これらの事実から1位に適当な脱離基を配すれば，インドール骨格に対し求核置換反応を起こし得ることを実証できた。

3.3.　1-メトキシインドール(4a)の反応性[10,13]　1位置換基を手懸かりとしたインドール骨格の2位リチウム化法が多数報告されているが[12]，いずれの方法も *t*-ブチルリチウムの使用や *n*-ブチルリチウム(*n*-BuLi)との還流等厳しい条件を必要とし，かつ生成物には2,3の例外を除き，除去できない1位置換基が残るという致命的欠陥が存在する。これらの欠点を克服するために，1位メトキシ基は適切な置換基であると予想できたので，4a を無水 THF 中 *n*-BuLi と10分間氷(食塩)冷下攪拌したところ，2位のリチウム化が容易に起こり，各種の親電子試薬と反応して，高収率で目的の2位置換体 46 を生成した。その結果が表4にまとめてある。絶好の合



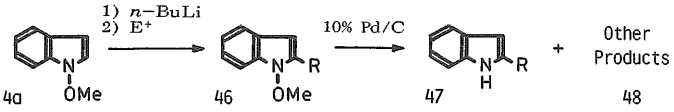
1) DCC, THF; 2) $NaBH_4$, THF, r.t.; 3) Ac_2O, pyridine, r.t.; 4) THF, r.t., 4 h; 5) Et_3N, THF, reflux, 1 h.

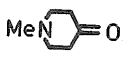
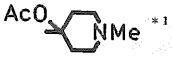
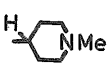
Scheme 4



Scheme 5

Table 4　Lithiation of 1-methoxyindole at the 2-position and synthesis of 2-substituted indoles.



Run	Electrophile	R	Yield (%) of 46	Yield (%) of 47	Yield (%) of 48
1	$Me_2C=O$	a) $-C(OH)Me_2$	90	85	–
2	$(Ph)_2C=O$	b) $-C(OH)Ph_2$	81	69	19
3		c)  *1	68	 97	–
4	$Me_2NCH=O$	d) $-CHO$	63	62	22
5	$(MeO)_2C=O$	e) $-COOMe$	60	90	–
6	I_2	f) $-I$	73	–	–

*1 The product was isolated after acetylation with Ac_2O-pyridine.

成中間体と目される 46f も好収率で得られた。46a-e を10%パラジウム-炭素(Pd/C)を用い，常圧接触還元すれば，48 が副生する場合もあるが，容易に 1 位メトキシ基を除去でき，対応する 2 位置換インドール 47 を得ることができた。46c の還元では，ベンジル位のアセトキシ基が完全に除去され，47c が得られた[13]。

さらに親電子試薬との反応を展開中であるが，これらの結果から，我々は 4a の特質を活かした，2 位置換 1-

メトキシインドール類合成法のみならず，アルカロイド合成等に役立つ有用な2位置換インドール合成法も開発できたと考えている。

4. 天然物および関連化合物の合成

現時点で単離構造決定されている1-メトキシインドール構造を有する天然物の数は僅か16個にしか過ぎない。我々はこれらの貴重な天然物中，以下に記す諸アルカロイドの最初の全合成に成功した。

4.1. Lespedamine(9)の全合成とNeoxaline(12)合成のための基礎研究[14a] 9は1965年Morimotoら[2b]により単離構造決定されたアルカロイドである。本アルカロイドを，4aに直接ジメチルアミノエチル側鎖を導入して合成しようと各種条件検討したが，脱メトキシ化が起こり目的は達成されなかった。そこで4aを*N*-ブロモコハク酸イミド(NBS)と反応して49に変換後，Zn-酢酸で還元して6bを合成した(スキーム6)[13]。

従来，6a,b,cは入手困難な合成原料であったが，50をZn-NH_4Clで還元しても，6aを48%で合成できた。6aの収率が低いのは亜鉛錯体[14a,b]51を形成するためである。そこで51と6aを含む反応液にCH_2N_2または無水酢酸を加えるワンポット反応を行えば，それぞれ対応する6b,6cを高収率で合成でき[14a,c]，さらに6cを加水分解しても6aを簡便に合成できた。

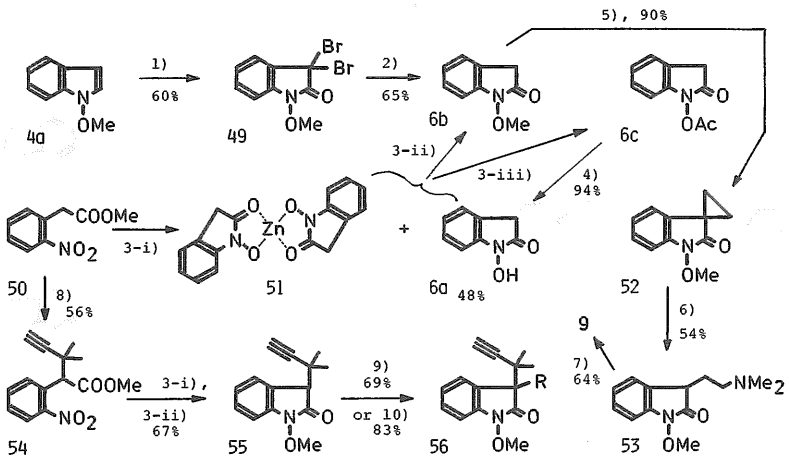
以上の二つの方法により，容易に入手可能となった6bをエチレンジブロミドと反応させ，スピロ体52に誘導した。次いでジメチルアミンで開環して53を得た後，53を水素化リチウムアルミニウム($LiAlH_4$)で還元し，希塩酸(HCl)処理することにより天然物の9を合成できた。

50を1,1-ジメチルプロパルギルクロリドと反応して得た54をZn-NH_4Clで還元し，得られた1-ヒドロキシ体をCH_2N_2でメチル化して55を得た後，塩基存在下アクリル酸メチルまたはアリルブロミドと反応すれば12に存在する連続した2個の4級炭素を構築することができ，それぞれ56a,bを合成できた[15a]。12の合成は進行中である。

4.2. 1-Methoxy-3-indoleacetonitrile(10)の全合成

4aを1-ジメチルアミノ-2-ニトロエチレンと反応させて57を得た後，$NaBH_4$で還元して58に誘導した(スキーム7)。さらに58をヘキサメチルホスホラストリアミドと処理すれば，1970年Nomotoら[2c]により白薬から単離構造決定された植物ホルモンの10を簡便に合成できた[15a]。

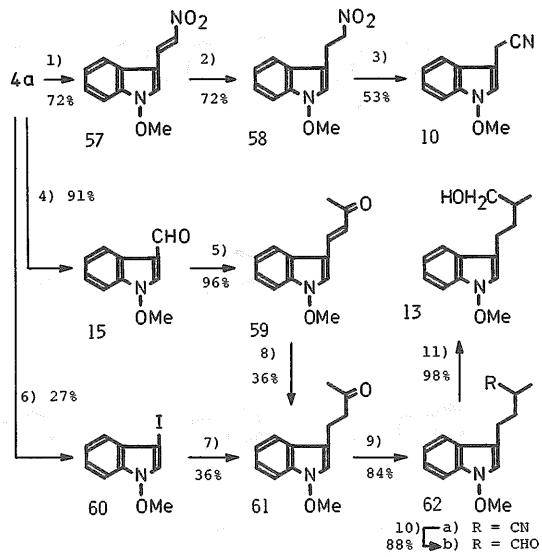
4.3. (±)-Paniculidine B(13)の全合成[15b] 1985年Kinoshitaら[2f]は，*Murraya paniculata*から13を単離構造決定した。我々は先ず4aにVilsmeier反応を行い天然物である15[2h]を得た後，アセトンとアルドール縮合して59を得た(スキーム7)。次ぎに59の二重結合の還元を種々の還元剤を用いて検討したが，脱メトキシ化が常



a) R = $CH_2CH{=}CH_2$, b) R = CH_2CH_2COOMe

1) NBS, t-BuOH; 2) Zn, AcOH; 3) i) Zn, NH_4Cl; ii) CH_2N_2, 6b: 77% (overall yield); iii) Ac_2O, 6c: 70% (overall yield); 4) 2N-NaOH; 5) NaH, ethylene dibromide; 6) DMF, Me_2NH; 7) i) $LiAlH_4$; ii) 2N-HCl; 8) NaH, 1,1-dimethylpropargyl chloride; 9) KOtBu, allyl bromide; 10) NaH, methyl acrylate.

Scheme 6



1) 1-Dimethylamino-2-nitroethylene, CF_3COOH; 2) $NaBH_4$, silica gel; 3) $(Me_2N)_3P$, Et_3N; 4) $POCl_3$, DMF; 5) Acetone, 2N-NaOH; 6) I_2, morpholine; 7) 3-Buten-2-ol, $Pd(OAc)_2$ (cat.), phase transfer catalyst; 8) 10% Pd/C, $CHCl_3$, r.t.; 9) TosMIC; 10) DIBAL; 11) $NaBH_4$, MeOH.

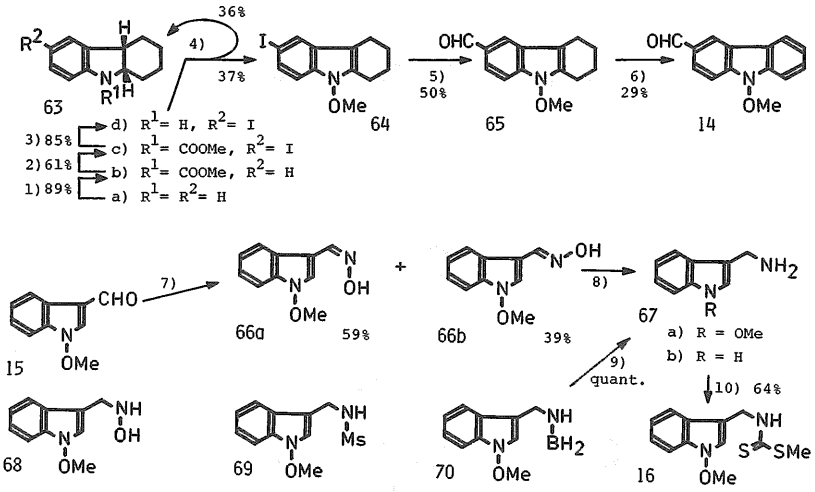
Scheme 7

に起こった。結局10%Pd-Cを用いクロロホルム中常圧接触還元する方法が最も良い結果を与え，61を36%で得ることができた。61はまた4aをヨウ素化して得られる60に3-ブテン-2-オールをオレフィン成分とするHeck反応を適用しても得られた。次いで61をTosMICと反応させて62aを得た後，DIBAL還元して62bを得，さらに$NaBH_4$で還元することにより(±)-13の全合成に成功した。

4.4. 9-Methoxycarbazole-3-carbaldehyde (14)の全合成[13]　*Murraya euchrestifolia*から1988年Furukawaら[2g]は，アルカロイド14を単離構造決定した(スキーム8)。我々は先ず63aをクロロギ酸メチル(ClCOOMe)と反応させて63bに誘導後，6位をヨウ素化して63cを合成した。次いでアルカリ加水分解して63dを得た後，我々の1-メトキシインドール合成法を適用して64を合成した。次いで64を*n*-BuLiでリチウム化し，無水DMFと反応させて65を合成した。65の脱水素を各種酸化剤を用い検討したが，脱メトキシ化が主として起こり，2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノベンゾキノン(DDQ)で酸化した場合に初めて29%という低収率ではあるが14の全合成を達成できた。

4.5. Methoxybrassinin (16)の全合成[13]　16は1988年Takasugiらが*Brassica campestris* L. ssp. *pekinensis*から単離構造決定したphytoalexinである[2h]。我々は安価かつ大量合成法を確立した15を原料とし，ヒドロキシルアミンと反応してオキシム体66a,bを合成した(スキーム8)。66a,bはカラムクロマトグラフィーにより単離可能であり，それぞれを純粋な結晶として得ることができた。

次ぎにこのオキシム体を還元すれば67aが得られるはずである。我々は4.3.節の13合成や次節の4.6.で述べる麦角アルカロイドの1-メトキシ類縁体合成の際に，Zn(Hg)-HCl, $LiAlH_4$還元に1-メトキシ基が耐えることを経験している。そこでオキシム体(66a,b混合物)をこれらの還元剤で還元したところ，目的の67aは全く得られず67bのみが得られてきた。さらにニッケルクロリド-$NaBH_4$法でも脱メトキシ化が起こった。これらの事実はN-OMe結合の安定性がインドール骨格の修飾され方により微妙に変化することを示している。さらにジボラン，シアノ水素化ホウ素ナトリウム，ジルコニウムクロリド-$NaBH_4$法などを試みたが，これらの方法ではヒドロキシルアミン体68を生成し67aを合成することはできなかった。これらの結果からインドールの1位メトキシ基という切断され易い官能基の共存下に，オ



1) ClCOOMe; 2) I_2, $NaIO_4$; 3) 2N-NaOH; 4) i) $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$, 30% H_2O_2; ii) CH_2N_2; 5) i) n-BuLi; ii) DMF; 6) DDQ; 7) $NH_2OH \cdot HCl$, pyridine; 8) $NaBH_4$ (3 mol), MsCl (3 mol), r.t., 67a: 21%, 69: 12%, 70: 16%; 9) HCOOH, r.t.; 10) i) CS_2, Et_3N, ii) MeI.

Scheme 8

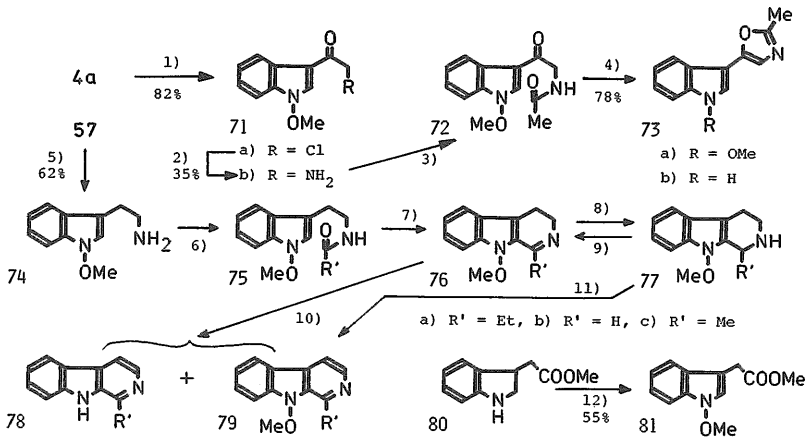
キシムをアミンに変換する独自の緩和な還元反応を見い出さねばならなくなった。

オキシム体は $NaBH_4$ では定量的に原料回収することから，我々は $NaBH_4$ の持つ還元性および塩基としての二重性格を利用し，かつオキシムまたはヒドロキシルアミンの N-O 結合の活性化をも考慮しオキシム体と $NaBH_4$ の無水 THF 溶液にメシルクロリドを滴下したところ，予想通りに反応が進行し，67a を 21% の収率で合成できた。その他にメシル化体 69 および 67a のボラン錯体 70 がそれぞれ 12%，16% で副生したが，70 をギ酸で処理すれば定量的に 67a に誘導できた。得られた 67a を CS_2 と反応させ[2h]，次いで MeI でメチル化して 16 の全合成を達成した。

4.6. 薬理活性物質の 1-Methoxy 誘導体の合成 インドール骨格を有する薬理活性物質は，数多く知られており，その 1-ヒドロキシ誘導体群の合成は，新規な薬理活性リード化合物探索の見地から，また天然物として存在するかも知れぬ同定用標品を手中にして，天然物化学を展開するためにも必要である。これまで合成化学者によって達成されたインドリンルートを経るアルカロイド合成に，我々の方法を適用して，対応する多くの 1-ヒドロキシインドール誘導体を手中にすることができようが，先ずは下記に示す薬理活性化合物の 1-メトキシ誘導体群の合成を試みた。

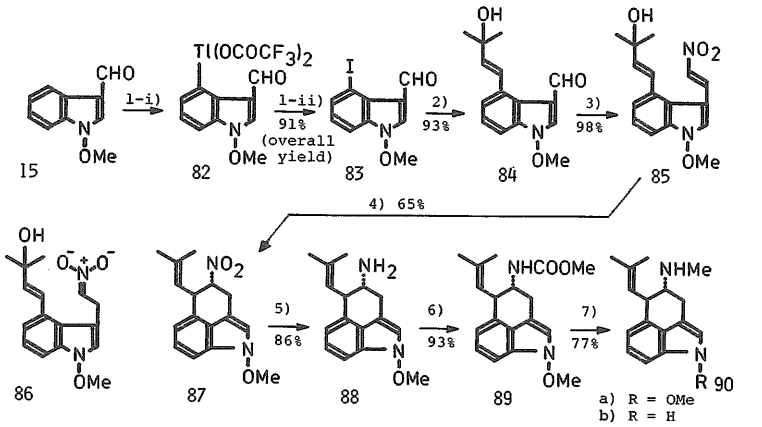
4.6.1. 1-Methoxypimprinine (73a), 9-Methoxyharman (79c) および Methyl 1-Methoxy-3-indoleacetate (81) の合成と天然物 9-Methoxy-1-vinyl-β-carbolin (11) 合成の試み[13,15a] Pimprinine (73b) は抗生物質，harman (78c) は幻覚物質，インドール酢酸は植物成長ホルモンとして知られており，その 1-メトキシ誘導体合成を行った (スキーム 9)。先ず 4a を塩化クロロアセチルと反応して 71a を得，次いで封管中アンモニアと反応させて 71b を得た。71b は不安定で放置により容易に重合するため，生成後単離することなく直ちに塩化アセチルと反応させて 72 を 44% の通算収率で合成した。72 をさらに PPE と反応すれば，目的の 73a を得ることができた。

一方 57 を $LiAlH_4$ で還元して 1-メトキシトリプタミン (74) を得た後，塩化プロピオニル，ギ酸-無水酢酸，または塩化アセチルと反応して，75a-c を合成した。75a はオキシ塩化リンを使用した場合にのみ不安定な 76a を 63% で生成した。76a を $NaBH_4$ で還元して 77a に誘導すれば安定化することがわかったので，75b,c も同様にして 77b,c に導いた。次いで 76a を DDQ で酸化したところ，79a とその脱メトキシ体 78a を生成したが，79a は極めて不安定で急速に 78a へと変化した。これに反し 77b からは，使用する酸化剤の等量により 76b または 79b を自由に作り分けることができた。同様にして 77c からも，不安定な 79c を 14% の収率で合成できた。79a-c の安定性の順序は，79b≫79c>79a であり 1 位置換基の立体的嵩高さの順序と一致している。これら



1) $ClCH_2COCl$; 2) NH_4OH, sealed tube; 3) CH_3COCl, Et_3N, 72: 44% (overall yield from 71a; 4) PPE, $CHCl_3$, reflux; 5) $LiAlH_4$, Et_2O, reflux; 6) Acyl chloride or HCOOH-Ac_2O, 75a: 81%, 75b: 91%, 75c: 86%; 7) $POCl_3$, 76a: 63%; 8) $NaBH_4$, MeOH, 77a: 90%, 77b: 61%, 77c: 58%; 9) MnO_2, 76b: 56%; 10) DDQ, 79a: 4%, 78a: 10%; 11) Excess MnO_2, 79b: 50%, 79c: 14%; 12) i) $NaWO_4 \cdot 2H_2O$, 30% H_2O_2; ii) CH_2N_2.

Scheme 9



1) i) $Tl(OCOCF_3)_3$, TFA, 45-50°C; ii) aq. KI, r.t.; 2) $Pd(OAc)_2$ (cat.), 2-methyl-3-buten-2-ol, DMF; 3) CH_3NO_2, NH_4OAc; 4) i) $NaBH_4$, MeOH; ii) 2N-HCl, r.t., 15 min; 5) Zn(Hg), HCl, reflux, 10 min; 6) NEt_3, ClCOOMe; 7) $LiAlH_4$, THF, reflux, 35 min. 90b: 20%.

Scheme 10

の事実から，天然物の11[3d]は，1位置換基がsp^2炭素であるため安定化していると考えられる。従って11を合成するためには，合成の途次立体障害のある不安定な中間体を経由しない工夫が要求される[11]。

またインドール酢酸から導かれた80に表1，run 6の反応条件下我々の1-methoxyindole合成法を適用することにより，81を好収率で合成することに成功した。

4.6.2. (±)-1-Methoxy-6,7-secoagroclavine (90a)の合成[5b] 麦角アルカロイドは薬理活性物質の宝庫と異名を取る化合物群であり[15c]，その1-ヒドロキシ誘導体群合成に特に興味を持ち，90aを標的化合物とした(スキーム10)。先ず15をトリフルオロ酢酸タリウム(Ⅲ)と反応して得られる82を単離することなく，ワンポットでヨウ化カリウム水溶液と反応して83を合成した。次いで2-メチル-3-ブテン-2-オールとのHeck反応により84を得た後，ニトロメタンとアルドール縮合すれ

ば，85を合成できた。85を$NaBH_4$で還元して生成するニトロネート体86を単離することなく，2*N*-HCl溶液中に滴下して，5,10-トランスの立体配置を持つ87を合成した。次いで87をZn(Hg)-HClで10分間だけ還元すれば，脱メトキシ化を抑制でき，88が得られた。88をClCOOMeと反応して得た89を，$LiAlH_4$を用いTHF中35分間還流することにより目的とする90aを合成することに成功した。90aを長時間$LiAlH_4$と還流すれば，定量的に(±)-6,7-secoagroclavine(90b)に変化した。

5. 将来の展望と空想

1-ヒドロキシインドール体の2または3位がさらに酸化されれば，キヌレニン等への代謝ルートが開かれる一方，1-ヒドロキシ-2-オキシインドール体6へのルートも成立し，金属イオンとの錯体形成能も付与される。1-メトキシ-2-オキシインドール構造を有する天然物も数多く単離構造決定[16]されており，1-ヒドロキシインドール骨格を持つ天然物存在の状況証拠はたくさんあるのである。必須アミノ酸であるトリプトファンから生成するであろう1-ヒドロキシインドール化合物群は，3章で明らかにされたようなアシル基の活性化による適当な基質へのアシル基転移，NADPH等との協同による還元，マクロライド合成や解毒剤として，あるいはまた酸化剤などとして，生体内で重要な役割を果たしているのではないのか？ 脳，神経中では，セロトニンなどが酸化され生成するであろう2タイプの化合物や，3や6タイプのリン酸や，糖等の結合した化合物群が存在し働いているのではないのか？ Indoleglucosinolateと制ガン[3]，植物成長と1-ヒドロキシ-3-インドール酢酸との問題等興味ある課題が山積している。それともその生体内存在というそのこと自体が幻なのか？ 是非ともこの知的冒険に対する解答を得たいものである。

6. おわりに

我々はようやく1-ヒドロキシインドール化合物群に適用可能な一般合成法の開拓に成功し，インドール化学の新しい未知の領域の扉を開くことができた。その結果上述の如く，現在1-ヒドロキシインドール化合物群に存在する特徴的な反応性を見い出しつつある。さらに従来からインドールの化学では，親電子置換反応ばかりが検討されてきたが，1位にヒドロキシ基が導入されることにより，求核置換反応も可能となることを実証できた。我々の酸化法は応用性が広く，複素環化合物，例えばプリン骨格等に適用すれば，9-ヒドロキシプリン[17]誘導体群なども合成できると思われ，現在検討中である。

今後の難題ではあるが，1-ヒドロキシインドール構造を有する新アルカロイドを天然物として得るためには，現在よりもより温和かつ迅速な単離操作が要求されるはずである。なお，我々の合成した1-ヒドロキシインドール化合物群の薬理試験は進行中であり別の機会に紹介したい。

[謝辞] 天然物のpaniculidine B，9-methoxycarbazole-3-carbaldehydeおよびmethoxybrassininのスペクトルデータをそれぞれご恵与頂きました三川 潮教授(東京大学薬学部)，古川 宏教授(名城大学薬学部)ならびに高杉光雄教授(北海道大学理学部)に深甚の謝意を表します。また本研究に献身的に協力された文献欄記載の共著者である多くの大学院生と卒業研究生に厚く感謝いたします。経費の一部は文部省科学研究費より支弁いたしました。ここに記し厚く感謝致します。

(平成2年11月10日受理)

文 献

1) M. Somei, M. Natsume, *Tetrahedron Lett.*, 1973, 2451

2a) R. Gmelin, A.I. Virtanen, *Acta Chem. Scand.*, 16, 1378 (1962)

b) H. Morimoto, H. Oshio, *Liebigs Ann. Chem.*, 682, 212 (1965)

c) M. Nomoto, S. Tamura, *Agr. Biol. Chem.*, 34, 1590 (1970)

d) H. Wagner, T. Nestler, *Tetrahedron Lett.*, 1978, 2777

e) Y. Konda, M. Onda, A. Hirano, S. Omura, *Chem. Pharm. Bull.*, 28, 2987 (1980)

f) T. Kinoshita, S. Tatara, U. Sankawa, *ibid.*, 33, 1770 (1985)

g) C. Ito, T-S. Wu, H. Furukawa, *ibid.*, 36, 2377 (1988)

h) M. Takasugi, K. Monde, N. Katsui, A. Shirata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 61, 285 (1988)

3) G.R. Fenwick, R.K. Heaney, W.J. Mullin, *CRC Critical Rev. Food Sci. Nutr.*, 18, 123 (1983); A.B. Hanley, P.S. Belton, G.R. Fenwick, N.F. Janes, *Phytochemistry*, 24, 598 (1985); R. McDanell, A.E. M. McLean, A.B. Hanley, R.K. Heaney, G.R. Fenwick, *Fd. Chem. Toxic.*, 26, 59 (1988)

4a) R.M. Acheson, "New Trends in Heterocyclic Chemistry", eds. by R.B. Mitra, N.R. Ayyanger, V.N. Gogte, R.M. Acheson, N. Cromwell, Elsvier Scientific Pub. Co., New York, 1979, p.1

b) R.M. Acheson, D.M. Littlewood, H.E. Rosenberg, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1974, 671

c) R.M. Acheson, P.G. Hunt, D.M. Littlewood, B.A. Murrer, H.E. Rosenberg, *J. Chem. Soc.*,

Perkin Trans. 1, 1978, 1117. 我々の得た39は無色プリズム晶で，Acheson らの物は純品でないと思われる[13]。
5a) M. Somei, T. Shoda, *Heterocycles*, 16, 1523 (1981)
b) M. Somei, H. Ohnishi, Y. Shoken, *Chem. Pharm. Bull.*, 34, 677 (1986)
6) M. Somei, S. Inoue, S. Tokutake, F. Yamada, C. Kaneko, *Chem. Pharm. Bull.*, 29, 726 (1981)
7) M. Somei, *ibid.*, 34, 4109 (1986); M. Somei, Y. Saida, N. Komura, *ibid.*, 34, 4116 (1986)
8) M. Somei, N. Komura, 投稿準備中
9) M. Somei, T. Kawasaki, *Heterocycles*, 29, 1251 (1989)
10) 川崎俊哉，小玉　淳，染井正徳，日本薬学会第110年会，札幌，1990年8月，講演要旨集2, p.75
11) 染井正徳，佐藤晴彦，香村尚子，金子主税，第10回反応と合成の進歩シンポジウム，東京，1983年11月，講演要旨集，p.121
12) Leading reference：D.J. Hlasta, M.R. Bell, *Heterocycles*, 29, 849 (1989)
13) M. Somei, T. Kawasaki, A. Kodama, K. Shimizu, T. Nishida, 投稿準備中. 川崎俊哉，小玉　淳，清水和久，西田時子，染井正徳，第32回天然有機化合物討論会，千葉，1990年10月，講演要旨集，p.471
14a) M. Somei, H. Sato, C. Kaneko, *Heterocycles*, 20, 1797 (1983)
b) K. Tanaka, K. Matsuo, A. Nakanishi, Y. Kataoka, K. Takase, S. Otsuki, *Chem. Pharm. Bull.*, 36, 2323 (1988)
c) 菊川晴雄，有合化，48，749 (1990)
15a) M. Somei, H. Sato, N. Komura, C. Kaneko, *Heterocycles*, 23, 1101 (1985)
b) M. Somei, H. Ohnishi, *Chem. Pharm. Bull.*, 33, 5147 (1985)
c) Leading reference：染井正徳，薬学雑誌，108, 361 (1988)
16) 坂井進一郎，有合化，48，876 (1990) 他にも多数報告があるが，紙面の都合で割愛する。
17) W.H. Houff, O.N. Hinsvark, L.E. Weller, S.H. Wittwer, H.M. Sell, *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 5654 (1954); M.R. Harnden, P.G. Wyatt, M.R. Boyd, D. Sutton, *J. Med. Chem.*, 33, 187 (1990)