

Short Step Synthesis of Antitumor Natural Products Having Indolo [2, 3 α] carbazole as a Common Skeleton

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Somei, Masanori, Yamada, Fumio メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00034828

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



第25回
反応と合成の進歩シンポジウム

—ライフサイエンスを志向した理論、反応および合成—

講演要旨集

Program and Abstracts

25th Symposium on Progress
in Organic Reactions and Syntheses (25SPORS)

—Applications in the Life Sciences—

November 4th and 5th, 1999

Toyama, Japan

1999年11月4日(木)・5日(金)

富山国際会議場 (TICC)

主催 日本薬学会

薬理活性 indolo[2,3-*a*]carbazole 誘導体群の短工程合成研究¹⁾

金沢大・薬 〇加藤 純, 鈴木義明, 林 博之, 染井正徳

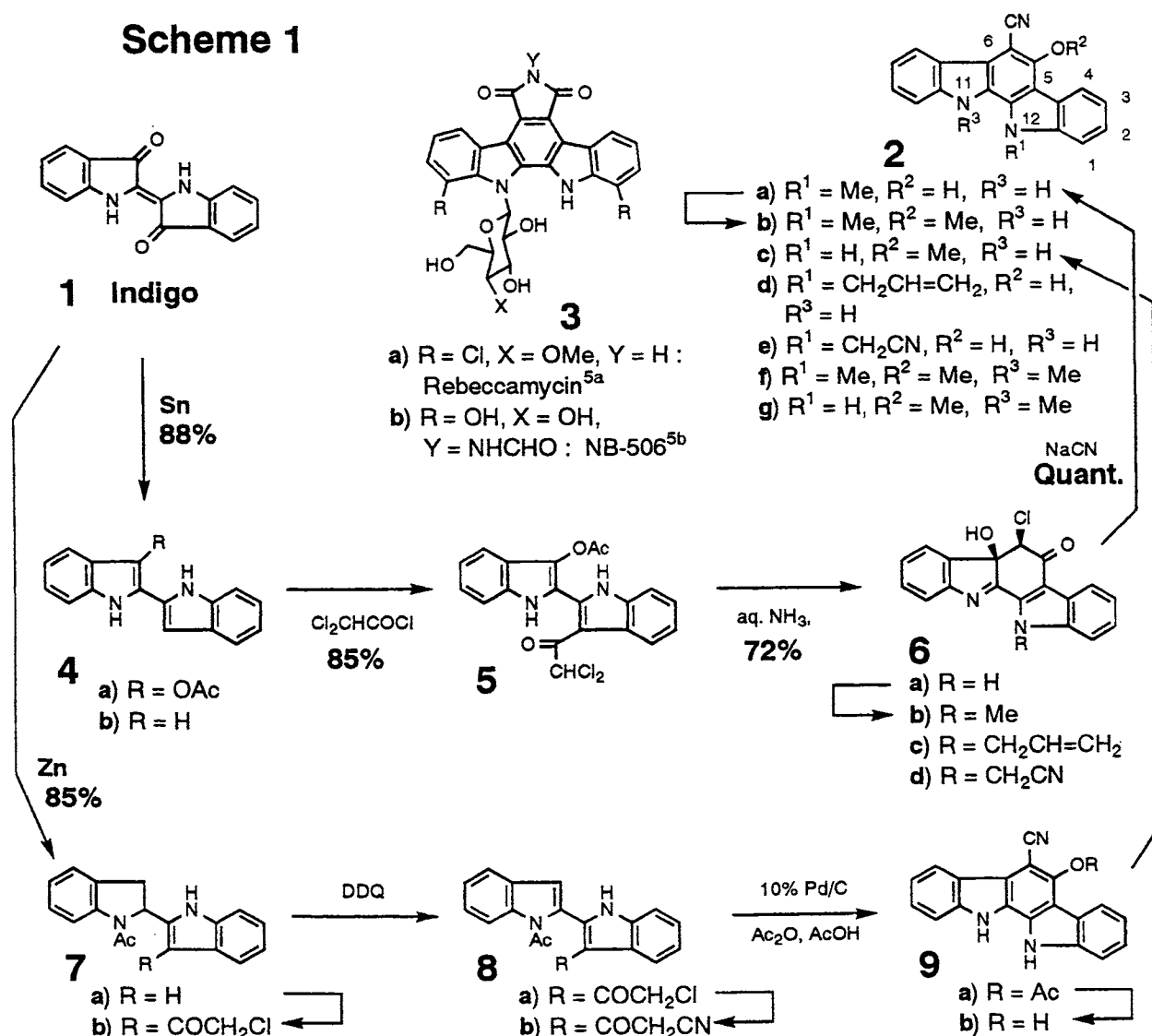
我々は、抗ガン、抗ウイルス、カルモジュリン阻害、プロテインキナーゼC阻害作用等を有する一連の indolo[2,3-*a*]carbazole²⁾ を共通母核としている天然物を手本として、その骨格および関連した想像可能な新規化合物群を、独創率³⁾高く合成すること、さらに新たな薬理活性物質を見出すことを志向している。出発原料としては、工業的に大量生産法が確立している indigo (1, Scheme 1), indoline を選び、通常試薬、通常反応条件のみを用いて、上記目的を達成する短工程合成法を見出すべく研究を行っている。

特に indolo[2,3-*a*]carbazole 骨格のC環に酸素官能基を有する 5-alkoxy-6-cyanoindolo[2,3-*a*]carbazole⁴⁾ 類 (2b,c) および rebeccamycin 類 (3a,b)⁵⁾ を二つの基本骨格と捉えて、多様な類縁新規化合物群の創造に適した有用中間体を経由する合成法を見出すために努力中であり、その途中経過について報告する。

I. C環に酸素官能基を有する 5-alkoxy-6-cyanoindolo[2,3-*a*]carbazole 類 (2) の合成

2b,c は Moore ら⁴⁾ が blue-green alga *Nostoc sphaericum* (strain EX-5-1) から cytotoxic compound として単離構

Scheme 1



造決定した天然物である。我々は、これまでに報告してきたように、人類が太古の時代から染料として利用してきた indigo (1)を、より付加価値の高い物質へ有効活用する目的をもって、1 を Sn と Ac₂O-AcOH 中還元すれば、88% の収率で 3-acetoxy-2,2'-biindolyl (4a) を、一方 Zn を用いれば、85% の収率で 1-acetyl-2,3-dihydro-2,2'-biindolyl (7a) または 46% の収率で 2,2'-biindolyl (4b) のいずれかを、一工程で作り分ける新反応を見出し、⁶⁾ 4a または 4b を原料として利用した 2b,c の合成法を見出してきた。さらに検討を重ねた結果、以下に述べるように、これまでの方法と比較して、独創率、通算収率ともに最も高い、4a, 6a を経由する 1 から 2b の 6 工程合成法、および 7a を活用した 1 から 2c の 7 工程合成法を確立できたので報告する。

まず 4a を dichloroacetyl chloride と反応して 5 を 85% の収率で得た。次いで、5 を MeOH 中 NH₃ 水で処理することにより、6a を 72% で得ることが出来た。6a を Me₂SO₄-K₂CO₃ と反応させれば、6b を定量的に生成した。さらに、6b を DMF 中 NaCN と反応すれば、シアノ化と還元を同時に起こさせることが出来て、定量的に 2a を与えた。さらに 2a を diazomethane でメチル化すると、2b を 86% で生成し、ここに 1 から独創率 57%、通算収率 59% の合成法を見出せた。また、6a を塩基共存下、allyl bromide, chloroacetonitrile と反応すれば、6c, 6d をそれぞれ 94%, 62% の収率で得る事が出来、次いで 6c, 6d を DMF 中 NaCN と反応させると、2d, 2e もそれぞれ 91%, 52% の収率で合成出来、2 の各種誘導体群合成をも可能にした。

第二の方法としては、まず 7a を chloroacetyl chloride と反応して、7b を 92% の収率で合成した。さらに、7b を DDQ で酸化すると、indole 体 (8a) を 55% の収率で与えた。Formamide 中 NaCN と反応させ側鎖に CN を導入して、67% の収率で 8b を得た後、10% Pd/C 共存下 Ac₂O-AcOH 中加熱すれば、42% の収率で 9a が得られた。次いで MeOH 中 2N NaOH で加水分解すると 9b を 97% の収率で与えた。9b を diazomethane でメチル化すると、2c を 90% で与えた。2b を得る目的で 2c のメチル化を検討したところ、DMF 中 NaH を塩基として用い、MeI でメチル化した際には、11,12-dimethyl 体 (2f) が 73% で生成したが、塩基として K₂CO₃ を用いた場合には、過剰の MeI を用いても 11,12 位の二つの窒素原子の酸性度がある程度区別することが出来て、2f, 2b, 11-methyl 体 (2g) をそれぞれ、34%, 55%, 5% で生成した。本法は、6a を経る第一の方法と比べ、2b が選択的に得られない点はデメリットである。

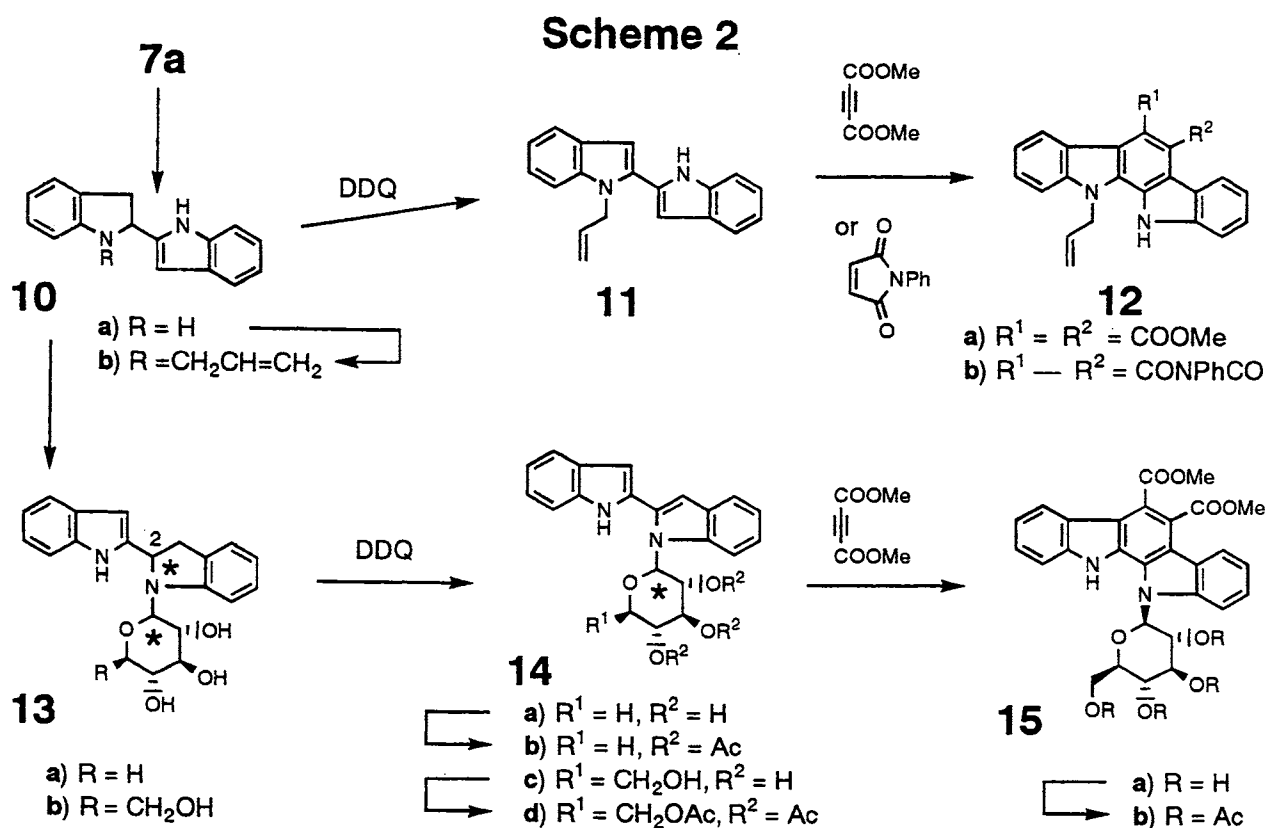
今回の二つの方法を含め、C環に酸素官能基を有する 6-cyanoindolo[2,3-a]carbazole 類 (2) を得るための五つのルートによる合成法を開発でき、⁷⁾ 5 位の水酸基の修飾、11位、12位の窒素原子の修飾を自由にできるようになった。また、各ルートに於ける有用中間体の応用について展開中である。

II. 11 位に glycosyl 基を有する 5,6 ジ置換 indolo[2,3-a]carbazole 類 (15) の合成

我々は、2,2'-biindolyl (4b) を diene 成分とする Diels-Alder 反応が、3 等の aglycon 骨格構築に利用できることを見出し、反応条件検討を詳細に行っているが、その収率は最高でも 37% を越えなかった。⁸⁾ 収率を改善する試みとして、4b の窒素原子に置換基を導入し、diene 体の構造を変化させるとともに、各種誘導体合成への応用をも念頭において、まず化合物 7a をアルカリ加水分解して、86% の収率で 10a を得た。10a のインドール様およびアニリン様の二つの窒素原子は容易に区別でき、allyl bromide と反応すれば、10b を 90% の収率で得ることが出来た。次いで、10b を DDQ で酸化して、1-allyl-2,2'-biindolyl (11) を 81% の収率で得た。目的とする diene (11) が得られたので、我々の反応条件、即ち中間体として生成する Diels-Alder 付加体を単離することなく酸化して目的物を与える酸化剤兼高沸点溶媒としての役目を持ちあわせた nitrobenzene 中 dimethyl acetylenedicarboxylate と加熱還流したところ、12a が 46% という好収率で得られることがわかった。同様にして、11 を N-phenylmaleimide と反応したところ、対応する 12b も 48% という好収率で生成した。12a を aniline と反応させれば、45% の収率で 12b へと誘導出来た。

以上の知見をもとに、2,2'-biindolyl の 1 位窒素原子に、糖を導入することを試みた。即ち、10a を MeOH 中、*D*-xylose と加熱還流すると、2 位および糖の anomeric 位に関する diastereomer の約 1:1 混合物として、13a が収率 98% で生成した。この混合物を dioxane 中 DDQ と反応して、2,3-dihydroindole 部分を indole へと酸化すると、14a を単一の化合物として 77% の収率で与えた。このことは、14a の anomeric carbon に関する立体異性体は存在しないことを示している。立体配置を明らかにするために、14a を Ac₂O-pyridine と反応させたところ、対応する triacetyl 体 (14b) を 93% の収率で生成した。14a,b の NMR スペクトルにおいて、anomeric proton の coupling constant は、10 Hz であることから、β-isomer であることが分った。

同様にして、10a を MeOH 中 *D*-glucose と加熱還流すると、diastereomer の混合物として、13b を収率 86% で得ることができた。この混合物を dioxane 中 DDQ で酸化して、2 位の不斉炭素を sp^2 炭素に誘導したところ、69% の収率で 14c を合成することが出来た。さらに、14c を Ac_2O -pyridine と反応したところ、対応する tetraacetyl 体 (14d) を 82% の収率で生成した。14c を dimethyl acetylenedicarboxylate と nitrobenzene 中加熱還流したところ、19% という低収率ながらも、目的とする 15a を得ることができた。得られた 15a は単一であり、 Ac_2O -pyridine と反応させれば、対応する tetraacetyl 体 (15b) を定量的に生成した。15b は、その NMR スペクトルから β -isomer であることを確認できた。



【結論】 Indigo の還元により一工程で得られる 4a および 7a を原料として、C 環 5 位に酸素官能基を有する 6-cyanoindolo[2,3-*a*]carbazole 類 (2) の通常試薬による短工程合成法を確立した。また、1 位に glycosyl 基を有する 2,2'-biindolyl 合成中間体 (13, 14) を効率良く得る方法を開拓し、11 位に glycosyl 基を持つ indolo[2,3-*a*]carbazole 類 (15) の合成にも成功した。15 の収率の改善を現在検討中である。

【文献】 1) H. Hayashi, Y. Suzuki, and M. Somei, *Heterocycles*, 1999, **51**, 1233 and references cited therein. 2) A. Fukusai, N. Hashiba, T. Matsumoto, A. Hirano, T. Iwai, and S. Omura, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1978, 800; K. Kojiri, H. Kondo, T. Yoshinari, H. Arakawa, S. Nakajima, F. Sato, K. Kawamura, A. Okura, H. Suda, and M. Okanishi, *J. Antibiotics*, 1991, **44**, 723. See also ref. 5. 3) Definition of originality rate in English: M. Somei, *Yakugaku Zasshi*, 1988, **108**, 361; in Japanese; M. Somei, *J. Synth. Org. Chem.*, 1982, **40**, 387. 4) G. Knübel, L. K. Larsen, R. E. Moore, I. A. Levine, and G. M. L. Patterson, *J. Antibiotics*, 1990, **43**, 1236. 5) a) D. E. Nettleton, T. W. Doyle, and B. Krishnan, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 4011 (1985); b) M. Ohkubo, T. Nishimura, H. Jona, T. Honma, S. Ito, and H. Morishima, *Tetrahedron*, 1997, **53**, 5937 and references cited therein. 6) M. Somei, H. Hayashi, and S. Ohmoto, *Heterocycles*, 1997, **44**, 169. 7) M. Somei and A. Kodama, *ibid.*, 1992, **34**, 1285. 8) H. Hayashi, S. Ohmoto, and M. Somei, *ibid.*, 1997, **45**, 1647.