

生理活性天然物合成への6 $\pi$ 電子系電子環状反応の活用に関する研究

町支臣成

福山大学薬学部, 〒729-0292 福山市学園町1番地三蔵

Synthetic Studies of the Bioactive Natural Products by Using the Thermal Electrocyclic Reaction of 6 $\pi$  Electron Systems

Tominari CHOSHI

Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Fukuyama University,  
Gakuen-cho, Fukuyama, Hiroshima 729-0292, Japan

(Received March 16, 2001)

We are developing the synthesis of biologically interesting condensed-heteroaromatic compounds, including natural products by the thermal electrocyclic reaction of 6 $\pi$  electron system incorporating the double bond of the principal aromatic or heteroaromatic ring. In this report, we describe three types of electrocyclic reactions as follows; 1) the synthesis of highly-substituted carbazole alkaloids based on the allene-mediated electrocyclic reaction involving an indole 2,3-bond, 2) the synthesis of  $\beta$ -carboline alkaloids and isoquinoline-5,8-quinone alkaloids based on the thermal electrocyclic reaction of an 1-azahexatriene system involving an indole 2,3-bond or benzene 1,2-bond, and 3) the synthesis of new tetracyclic pyrido [2,3-*b*] indole, grossularines, based on the thermal electrocyclic of an 2-azahexatriene system including the indole 2,3-bond.

**Key words**—electrocyclic reaction; azahexatriene; carbazole alkaloids;  $\beta$ -carboline alkaloids; isoquinoline-5,8-quinone alkaloids;  $\alpha$ -carboline alkaloids

## 1. はじめに

1965年 Woodward 及び Hoffmann 両教授により体系化された三種の周辺環状反応（環化付加反応, シグマトロピー反応, 電子環状反応）は, 幅広くかつ驚異的に有機合成化学の発展に寄与してきた。その中の電子環状反応<sup>1)</sup>は, 共役ヘキサトリエン系 (6 $\pi$ 電子系) の反応で, 熱及び光による反応の2つがある。熱反応の場合は逆旋的 (disrotatory) に, 光反応は同旋的 (conrotatory) に反応が進行し, 環化成績体としてそれぞれ異なるシクロヘキサ-1,3-ジエン誘導体 (2a あるいは 2b) を与える (Chart 1)。このように本反応は立体選択的に進行するため, 極めて効率的な合成法を提供しており, 六員環化合物の合成に幅広く利用されている。<sup>2)</sup> しかしながら本反応を利用するに際しては, いわゆるトリエン系の構築が容易でないことと, トリエン系がそれ程安定でないということから, 熱反応を利用した電子環状反応の合成化学的活用は特に遅れていた。これに対し, 共役ヘキサトリエン系に, 芳香環

あるいは複素芳香環の1つの二重結合を組込むことは容易であり, このトリエン系は比較的安定と考えられる。さらに, 共役ヘキサトリエン系に適当な脱離基を組込むか, あるいは酸化剤存在下に本反応を行えば, シクロヘキサジエン形成後, 直ちに芳香化し安定な芳香環に移行させることが可能であろうと考えた。この着想に基けば, 様々なヘキサトリエン型6 $\pi$ 電子系が想定でき, 本反応を適用することに

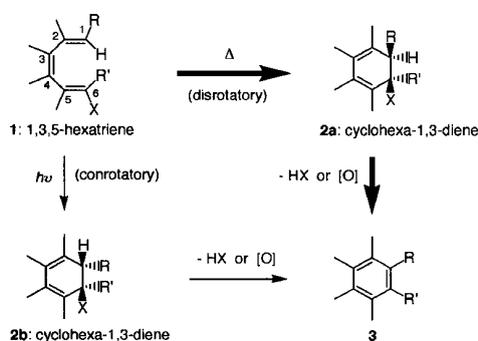


Chart 1

より多様な縮合型芳香環あるいは複素芳香環に導くことができるものと考えた。一方、ヘキサトリエンの一部に窒素原子を導入すれば3タイプのアザヘキサトリエン型6 $\pi$ 電子系(1-アザ, 2-アザ, 3-アザ)となり, これらの電子環状反応からさらに多種多様な縮合型複素芳香環に導けるものと考えた。このような熱による6 $\pi$ 電子系電子環状反応の有機合成化学的活用を研究の基盤とし, 標的とした天然物群の基本骨格の構築と全合成研究を行った経緯について述べる。

## 2. アレンを含むヘキサトリエン型中間体を経由する電子環状反応: 多官能性カルバゾールアルカロイド群の全合成

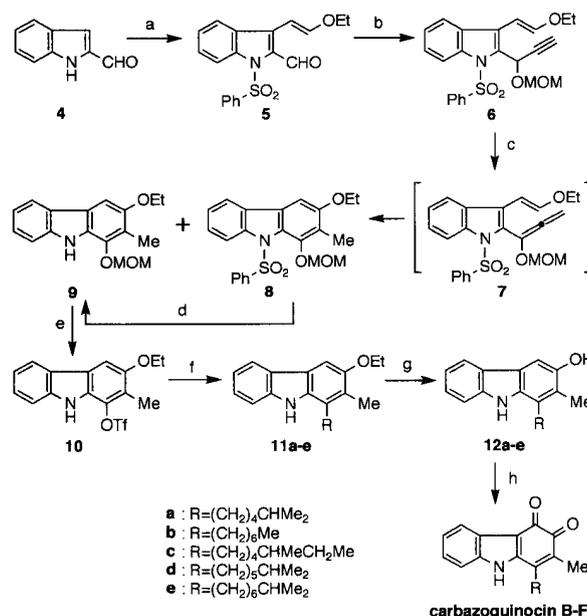
過去20年, 酸素官能基を持つ多置換カルバゾール系アルカロイドが次々と発見されてきている。<sup>3)</sup> その多くは, 抗菌活性, 抗酸化作用など生理活性を持つため, 生理活性及び合成化学の見知の両面から多くの研究グループによって合成研究が展開されている。当研究室においても, 安定型共役ヘキサトリエン系である2,3-ビスビニルインドール誘導体に対し, 酸化剤存在下熱電子環状反応を行い多置換カルバゾール構造を有する海洋天然物hyellazole及び6-chlorohyellazoleの最初の全合成<sup>4)</sup>を達成している。しかしながら, 本法は, シクロヘキサジエン形成後, 芳香環へ移行させるために高温を必要とするため, 基質によっては酸素官能基等が脱離基として競合し, 副生成物を与える場合がある。<sup>5)</sup> そこで, より緩和な条件下での多置換カルバゾール骨格の合成法の開発を考えた。すなわち, 2,3-ビスビニルインドール構造の2位あるいは3位にアレンを組み込み, この基質に熱電子環状反応を行えば, シクロヘキサジエン形成後二重結合の異性化に伴った芳香化が予想されるため, 緩和な条件下で目的のカルバゾールが得られると考え, 以下検討した。

### 2-1. Carazostatin 及び carbazoquinocins B-F の合成研究

Carazostatin<sup>6)</sup>は, *Streptomyces chromofuscus* から, carbazoquinocins A-F<sup>7)</sup>は, *Streptomyces violaceus* 2448-SVT2 から, それぞれ単離されたカルバゾールアルカロイドであり, いずれも強力な抗酸化作用を有することが報告されている。

Carazostatinに見られるように, 最近報告されたカルバゾールアルカロイドの多くは, カルバゾール骨格の1位にアルキル基, 2位にメチル基及び3位

に酸素官能基を有している。著者はこの1,2,3-三置換カルバゾール骨格に着目し, 本化合物を全合成するとともに, カルバゾール骨格の3位の酸素官能基を利用し3,4-ジオキソカルバゾールのcarbazoquinocin類を合成することにした。その基本的な考えは, 2-位にアレンを含む2,3-ビスビニルインドールを鍵化合物とする電子環状反応により, カルバゾール骨格を構築することである。Chart 2に示すように, 2-formylindole (4)を出発原料とし, 3行程を経て3-アルケニルインドール5とした。5をGrignard反応に付し, 得られたアルコールをmethoxymethyl (MOM)基で保護しアセチレン6を得た。次に, 6に対し兼松らの条件,<sup>8)</sup>すなわち*t*-BuOH中*t*-BuOK処理することでインドール2位でのアレン発生を検討した。その結果, トリエン系7は単離されなかったが, トリエンを形成後直ちに環化反応が進行したと考えられる目的のカルバゾール8と, さらに脱ベンゼンスルホニル化が進行したカルバゾール9が得られた。次いで, 9よりMOM基の除去, *O*-トリフラート化を経て化合物10とし, Suzuki coupling反応を行いカルバゾールの1位へ種々のアルキル基を導入した。11a-eをBBr<sub>3</sub>処理により3-ヒドロキシカルバゾール12a-eへと誘導

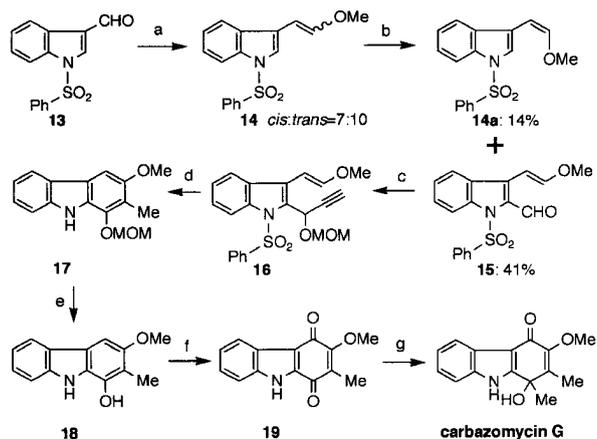


a) 1) I<sub>2</sub>, KOH, DMF, rt, 4h, 2) NaH, PhSO<sub>2</sub>Cl, DMF, 3) EtOCH=CHSnBu<sub>3</sub>, NEt<sub>4</sub>Cl, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, DMF; b) 1) HC≡CMgBr, THF, rt, 2) MOMCl, *i*Pr<sub>2</sub>NEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; c) *t*-BuOK, *t*-BuOH, 90°C, 3h; d) NaOH, MeOH; e) 1) TMSCl, NaI, MeCN, -20°C, 2) Tf<sub>2</sub>O, Py., CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt; f) 9-BBN-R, 3M NaOH, PdCl<sub>2</sub>(dppf), THF, 80°C; g) BBr<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C then rt; (h) PhSeO<sub>2</sub>O, THF, 50°C

Chart 2

し、ここに carazostatin (**12b**, R=C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>) の全合成を達成することができた。<sup>9)</sup> 続いて、**12** の 3 位の水酸基を手がかりに (PhSeO)<sub>2</sub>O を用いた酸化により carbazoquinocins B-F の全合成を達成した。<sup>10)</sup> 以上のように、インドールの 2 位にアレンを組み込んだヘキサトリエン型電子環状反応により 1,2,3-三置換カルバゾールアルカロイドに誘導可能な鍵化合物となるカルバゾール骨格の新規合成法を開発することができた。

**2-2. Carbazomycin G の合成研究** 次に、中村らにより *Streptovorticillium ehimense* から単離・構造決定された carbazomycin 群<sup>3)</sup> の中で、ユニークなキノール構造を有する carbazomycin G<sup>11)</sup> を標的化合物として選び、その全合成を試みた。3 位にメトキシ基、2 位にメチル基を有する 1,2,3,4-四置換カルバゾール構造の carbazomycin G の合成に際し、前述の方法で得られる 3-ethoxy-3-methylcarbazole **9** のエトキシ基をメトキシ基に変換するか、あるいは原料合成の段階からメトキシ基を導入するかの 2 つの方法が考えられる。今回、後者の方法を採用した。すなわち、Chart 3 に示すように、3-formylindole **13** に Wittig 反応を行いメトキシビニル **14** とした後、水素-金属交換反応を利用し、2-formylindole **15** を合成した。この場合、**15** は *trans* 体のみが得られ、*cis* 体についてはわずかに原料回収されただけであった。**15** からは、上述の方法に従い鍵化合物 **16** へ誘導した。次いで、**16** を電子環状反応に付し、3-メトキシカルバゾール **17** を得た。



(a) Ph<sub>3</sub>P=CHOMe, THF; (b) LDA, DMF, THF, -78°C; (c) 1) HC≡CMgBr, THF, 2) MOMCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 50°C; (d) *t*-BuOK, *t*-BuOH, 90°C; (e) NaI, TMSCl, MeCN, -20°C; (f) PhI(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, MeCN, H<sub>2</sub>O; (g) MeLi, THF, -78°C then 0°C

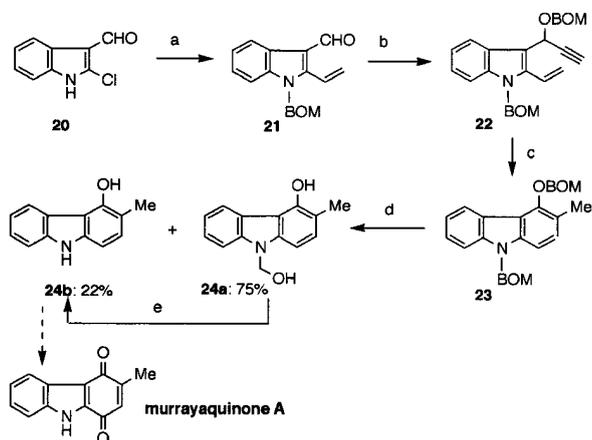
Chart 3

**17** の MOM 基を除去後、PhI(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> で酸化し *p*-キノン **19** とした。最後に、MeLi を反応させ carbazomycin G の全合成を達成した。<sup>12)</sup> 以上の結果より、近縁の天然物合成が可能であると考えている。

### 2-3. Murrayaquine A 及び Furostifoline の合成研究

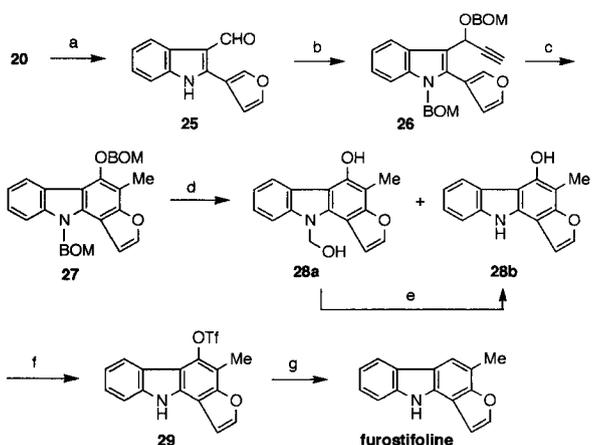
一方、古川ら<sup>13a)</sup> により *Murraya euchres-tifolia* HAYATA から多くのカルバゾール群が単離・構造決定され、報告されている。その中のカルバゾール-1,4-キノン構造の murrayaquinone A<sup>13b)</sup> 及び四環性 furo [3,2-*a*] carbazole 構造の furostifoline<sup>6)</sup> を標的化合物として、本法を発展させることにした。両者は、3 位にメチル基を有するカルバゾール構造であり、新たにインドールの 3 位でアレンを発生させたトリエン中間体の電子環状反応の開発を計画した。まず、その基礎検討として murrayaquinone A<sup>13b)</sup> の形式全合成を行った。出発原料 2-クロロインドール **20** より窒素原子を benzyloxymethyl (BOM) 基で保護した後、Stille 反応に付し 2-エテニルインドール **21** を得た。**21** を ethynylmagnesium bromide と反応させアルコールとし、その水酸基を BOM 基にて保護することで鍵化合物 **22** へ誘導した。次に、**22** を *t*-BuOH 中 *t*-BuOK 処理により電子環状反応を行うと、予想通り 3-メチルカルバゾール **23** を得ることができた。**23** の BOM 基の脱保護は液体アンモニア中ナトリウム処理すると目的物 **24b** と共に *N*-ヒドロキシメチルカルバゾール **24a** が主生成物として得られた。**24a** は Triton B 処理により 3-メチルカルバゾール **24b** に誘導することができた。さらに、**24b** の 4 位の水酸基を利用した murrayaquinone A への誘導は、すでに三木ら、松尾ら 2 グループ<sup>14)</sup> により報告されているので、ここに形式全合成を達成したことになる (Chart 4)。<sup>15)</sup> 以上のように、インドールの 3-位にアレンを組み込んだヘキサトリエン型電子環状反応により、4-位に酸素官能基を有する 3-メチルカルバゾール骨格の合成ルートを確認することができた。また、本ルートの確立に際し、保護基について種々検討した結果 BOM 基が最適であった。

次に、本法の応用として、furostifoline<sup>6)</sup> の全合成を試みた。まず、前者と同じ原料 **20** を利用し、furan-3-boronic acid との Suzuki 反応により、2-フリルインドール **25** とした後、同様の方法にて鍵化



(a) 1) BOMCl,  $K_2CO_3$ , DMF; 2)  $CH_2=CHSnBu_3$ ,  $Et_4NCl$ ,  $PdCl_2(PPh_3)_2$ , DMF,  $110^\circ C$ ; (b) 1)  $HC\equiv CMgBr$ , THF, rt; 2) BOMCl, NaH, DMF; (c)  $t-BuOK$ ,  $t-BuOH$ ,  $90^\circ C$ ; (d) Na, liq.  $NH_3$ ,  $-78^\circ C$ ; (e) Triton B, THF,  $H_2O$ , reflux, 30 min

Chart 4



(a) furan-3-boronic acid,  $Et_3N$ ,  $PPh_3$ ,  $Pd(OAc)_2$ , DMF,  $100^\circ C$ , 5h; (b) 1) BOMCl,  $K_2CO_3$ , DMF; 2)  $HC\equiv CMgBr$ , THF, rt; 3) BOMCl, NaH, DMF; (c)  $t-BuOK$ ,  $t-BuOH$ ,  $90^\circ C$ , 3h; (d) Na, liq.  $NH_3$ ,  $-78^\circ C$ ; (e) Triton B, THF,  $H_2O$ , reflux, 30 min; (f)  $Tf_2O$ ,  $Py$ ,  $CH_2Cl_2$ , rt, 3h; (g)  $HCO_2H$ ,  $Et_3N$ ,  $PPh_3$ ,  $Pd(OAc)_2$ , DMF,  $60^\circ C$ , 5h

Chart 5

化合物のアセチレン **26** へ誘導した。次いで、電子環状反応に付し、四環性フロカルバゾール **27** を得た。**27** の BOM 基を除去し、4-ヒドロキシカルバゾール **28b** とした。**28b** の水酸基をトリフラート化後、加水素分解反応に付し、furostifoline の全合成を達成することができた (Chart 5)<sup>15)</sup>。このように、カルバゾールの 4 位の酸素官能基の有無にかかわらず、応用可能であることも判明した。

### 3. 1-アザヘキサトリエン系の電子環状反応： $\beta$ -カルボリンアルカロイド及びイソキノリン-5,8-キノン系アルカロイド群の全合成

イソキノリンあるいは  $\beta$ -カルボリンを基本構造

としても天然物は、生理活性を有するものが多く現在もなお新規な化合物が単離報告されている。その結果、多くの研究グループにより基本骨格の新規合成法の開発と共に、全合成研究が行われている。我々は、このピリジン環形成に新たな方法として、芳香環あるいは複素芳香環の  $2\pi$  電子を組込んだ 1-アザヘキサトリエン系の熱電子環状反応を鍵反応とした方法論の一般性並びに応用性について検討している。<sup>5,17)</sup> 今回、 $\beta$ -カルボリン系としては、新規な 1,4-ジ置換  $\beta$ -カルボリン構造をもつ oxopropaline 類を標的化合物として選び、その全合成を行った。また、イソキノリン系では、イソキノリン-5,8-キノン系アルカロイド類の効率的な合成ルートの開発を検討した経緯について述べる。

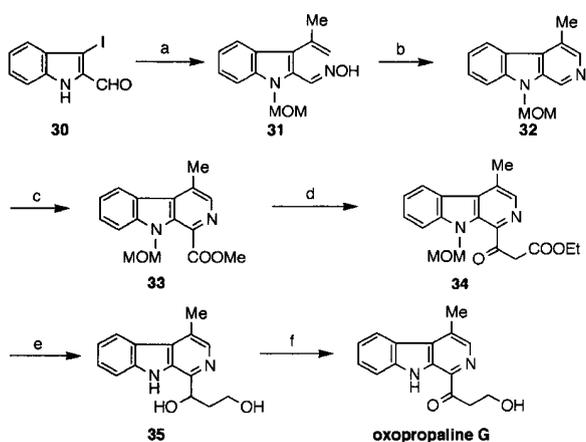
#### 3-1. Oxopropaline D 及び G の合成研究

La-*lavendamyacin* 産生菌株 *Streptomyces* sp. G324 から新たに 5 つの oxopropaline (A, B, C, D, G) 類<sup>18)</sup> が、単離され、抗腫瘍活性を有することが合わせて報告された。この oxopropaline 類は、基本構造として  $\beta$ -カルボリンの 1 位にアシル基、4 位にメチル基を持つ新規な  $\beta$ -カルボリンアルカロイドである。その中の oxopropaline D 及び G を標的化合物とし、全合成を計画した。すなわち、1-アザヘキサトリエン系の電子環状反応による  $\beta$ -カルボリン骨格の合成法とともに、その全合成を行った。

出発原料の 3-ヨードインドール **30** より、MOM 基による保護、Stille 反応によるイソプロペニル基の導入及びヒドロキシルアミン処理を経て 1-アザヘキサトリエン系鍵化合物のオキシム **31** を合成した。**31** を *o*-dichlorobenzene 中  $180^\circ C$  にて電子環状反応を行うことにより 3-メチル  $\beta$ -カルボリン **32** を高収率で得ることができた。次いで、*m*CPBA 処理して得た *N*-オキシドを無水酢酸中加熱したのち、*O*-トリフラート化、さらにパラジウム触媒存在下でのカルボニル化反応を経て 1,4-ジ置換  $\beta$ -カルボリン **33** に誘導した。**33** に Claisen 反応を行い  $\beta$ -ケトエステル **34** とした。続いて、oxopropaline G へは、**34** のエステル部を選択的に還元するためカルボニル基のアセタールによる保護を種々検討したが、目的を達成することはできなかった。しかし、この条件検討の際、Rice らの条件<sup>19)</sup> が、予想に反し MOM 基の効率的な脱保護条件となりうることを見出すことができた。そこで、**34** より MOM 基

を除去後,  $\text{BH}_3$  還元を行い 1,3-ジオール **35** とし,  $\text{MnO}_2$  によるベンジル位の水酸基を選択的に酸化することで oxopropaline G の最初の全合成を達成できた (Chart 6).<sup>20)</sup>

次に, oxopropaline D の合成については, 上述の合成中間体であるエステル **33** より誘導することを考えた. まず, エステル **33** の MOM 基を我々が先に見出した条件にて除去後, DIBAH 還元を行いアルデヒド **36** を得た. **36** より 2 行程を経てアリルシリルエーテル **37** とした. この **37** に Sharpless らの不斉ジオール化反応 (AD-mix- $\alpha$  及び  $\beta$ ) を用い 2 種の 1,2-ジオール **38a,b** を合成した. **38a** のジオール部を保護しアセトニド **39a** とした後, シリル基の除去,  $\text{MnO}_2$  による酸化を経てアシル体 **40a** を合成した. 最後に, 酸処理することで (-)-oxopropaline D を光学収率 72% ee で得ることができた. 同様の方法により, **38b** からは (+)-oxopropaline D を光学収率 93% ee で合成できた (Chart 7). また, AD-mix- $\beta$  を利用し合成した (+)-oxopropaline D が, 天然物の旋光度<sup>18)</sup>と一致することが分かった. しかしながら, その絶対配置については, 不明である. 以上のように, インドールの 2,3-位を組み込んだ 1-アザヘキサトリエン系の電子環状反応により, 新規な 4-メチル- $\beta$ -カルボリン骨格の合成に成功し, (+)-及び(-)-oxopropaline D のエナンチオ選択的全合成及び G の全合成



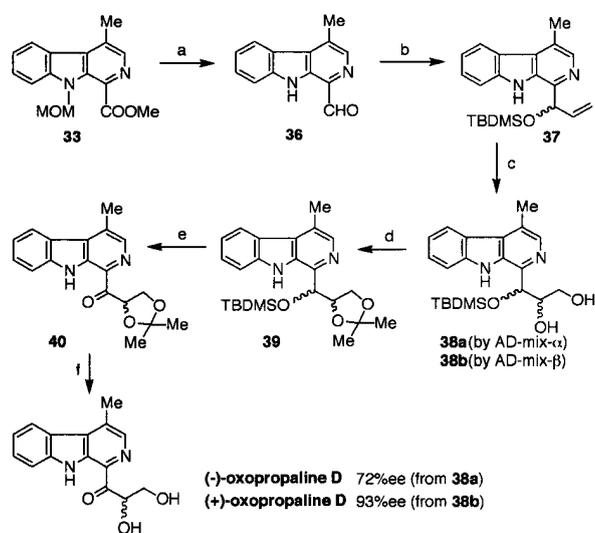
(a) 1) MOMCl, NaH, DMF; 2) isopropenyltributyltin,  $\text{Et}_4\text{NCl}$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , DMF; 3)  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ , AcONa, EtOH; (b) *o*-dichlorobenzene,  $180^\circ\text{C}$ ; (c) 1) *m*CPBA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 2)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $130^\circ\text{C}$ ; 3)  $\text{Ti}_2\text{O}$ , Py.,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; 4) CO, MeOH, dppe,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , DMF,  $80^\circ\text{C}$ ; (d)  $\text{MeCOOEt}$ ,  $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NLi}$ , THF,  $-40^\circ\text{C}$ , 30 min; (e) 1) MeOH,  $\text{CH}(\text{OMe})_3$ , TfOH,  $\text{MeNO}_2$ ,  $100^\circ\text{C}$ , 1h; 2)  $\text{BH}_3$ , THF, reflux, 3h; (f)  $\text{MnO}_2$ , acetone, rt, 24h

Chart 6

を達成した.<sup>21)</sup>

**3-2. イソキノリン-5,8-キノン系アルカロイド群の合成研究** イソキノリン-5,8-キノン骨格を持つ化合物群が, 様々な種より次々と発見されてきている.<sup>22)</sup> これらは, いずれも抗菌活性を有し, 最近では HIV の逆転写酵素を抑制する化合物があることも報告されたことから, 多くの研究グループにより, その合成法の開発が行われている. しかし, 久保ら<sup>22)</sup>の 1 例を除き, その合成法のほとんどが, *p*-キノンへの酸化過程で, *o*-キノン体をほぼ 1:1 の割合で副生すると報告している. そこで, 5,8-イソキノリンキノンへの効率的な合成ルートの開発を試みることにした. その方法は, イソキノリンの 5 位の酸素官能基を利用すれば *p*-キノンへの位置選択的な合成が可能であろうと考え, そのイソキノリン骨格合成は, 1-アザヘキサトリエンの熱電子環状反応により構築できると考えた.

出発原料のベンズアルデヒド **41** から, 3 行程を経てフェノール **42** とした後, Daff 反応によりホルミル基の導入, *O*-トリフラート化を行い, ベンズアルデヒド **43** を合成した. 次いで, Stille 反応に付し, エテニル基を導入した後, 玉尾らの求核的ヒドロキシメチル化反応を利用し 1,2-ジオール **44** を得た. その 1 級アルコール部をシリル化後, PCC 酸化によりケトン体とした後, ヒドロキシルアミン処



(-)-oxopropaline D 72% ee (from **38a**)  
 (+)-oxopropaline D 93% ee (from **38b**)

(a) 1) MeOH,  $\text{CH}(\text{OMe})_3$ , TfOH,  $\text{MeNO}_2$ ,  $100^\circ\text{C}$ , 1h; 2) DIBAH,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (b) 1)  $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$ , THF, rt; 2) TBDMSCl, imidazole, DMF; (c) AD-mix, *t*-BuOH,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; (d) 1) *p*-TsOH, acetone, reflux, 24h; (e) 1)  $\text{Bu}_4\text{NF}$ , THF; 2)  $\text{MnO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (f) dil.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , MeOH, rt, 1h

Chart 7

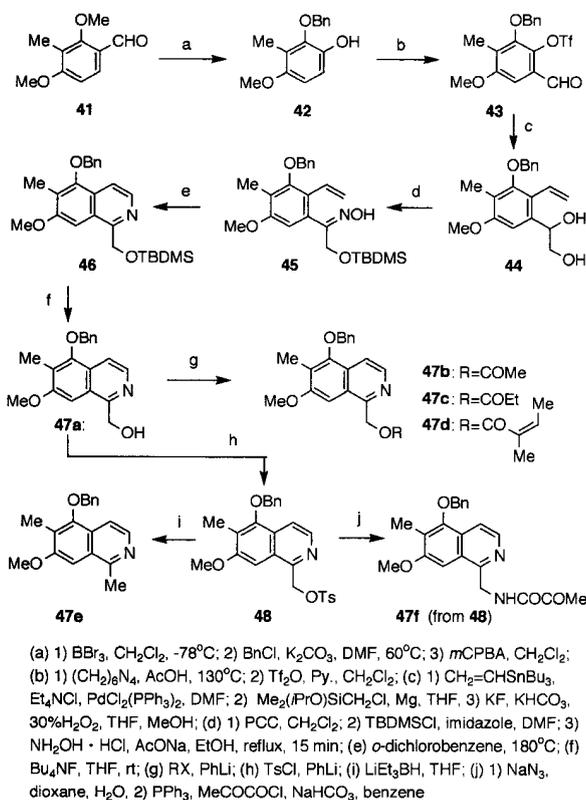


Chart 8

理により、鍵化合物であるオキシム **45** に誘導できた。**45** を *o*-dichlorobenzene 中熱電子環状反応を行うと、目的とするイソキノリン **46** を合成することができた。続いて、**46** のシリル基を除去し、1-ヒドロキシルメチルイソキノリン **47a** とした後、アシル化することで3種のエステル **47b-d** を得た。さらに **47a** をトシル体 **48** へ誘導後、 $\text{LiEt}_3\text{BH}$  還元し1-メチルイソキノリン **47e** を得、**48** よりアジドを経て Barluenga らの方法<sup>23)</sup> に準じアミド体 **47f** を合成した (Chart 8)。次に、Chart 9 に示すように、合成した6種のイソキノリン **47a-f** のベンジル基を除去し、5-ヒドロキシイソキノリン **49a-f** とした後、*p*-キノンへの酸化条件を種々検討した結果、salcomine 存在下酸素による酸化あるいは硝酸セリウムアンモニウム (CAN) による条件がいずれも高収率で6種のイソキノリン-5,8-キノン系天然物を与えることが分かった。以上、ベンゼン1,2-結合を組み込んだ1-アザヘキサトリエン系の電子環状反応により、5-位に酸素官能基を有する多官能性イソキノリンの合成に成功し、renierol を含む6種のイソキノリン-5,8-キノン系アルカロイド群の位置

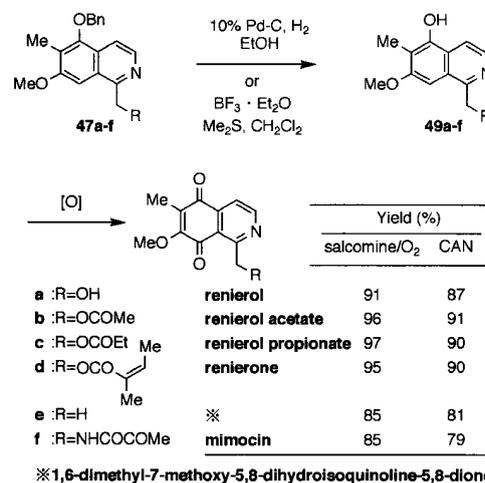


Chart 9

選択的全合成を達成した。<sup>24)</sup>

#### 4. 2-アザヘキサトリエン系の電子環状反応：四環性 $\alpha$ -カルボリン構造の grossularine-1 および -2 の全合成

次に、2-アザヘキサトリエン系の熱電子環状反応を行うと、ピリジンの2,3-位で他の芳香環と縮合したキノリン類やイミダゾピリジン類の合成が可能である。<sup>5,25)</sup>  $\alpha$ -カルボリン (pyrido[2,3-*b*]indole) は、同タイプの縮合ピリジン環系化合物であり、この骨格をもつ天然物は、変異原性物質  $\text{A}\alpha\text{C}$ 、 $\text{MeA}\alpha\text{C}$ 、海洋藻類 *Dendrodoa grossularia* より単離構造決定された抗腫瘍性海洋産アルカロイドの grossularine-1, grossularine-2 及び *Streptomyces griseoflavus* 2853-SVS4 から単離された神経細胞保護作用をもつ mescengricin が報告されているのみで極めて少ない。変異原性物質  $\text{A}\alpha\text{C}$  及び  $\text{MeA}\alpha\text{C}$  については、本法を活用しその全合成はすでに達成している。<sup>26)</sup> 今回、抗腫瘍性海洋産アルカロイドの grossularine-1 及び -2 の最初の全合成を行った経緯について述べる。

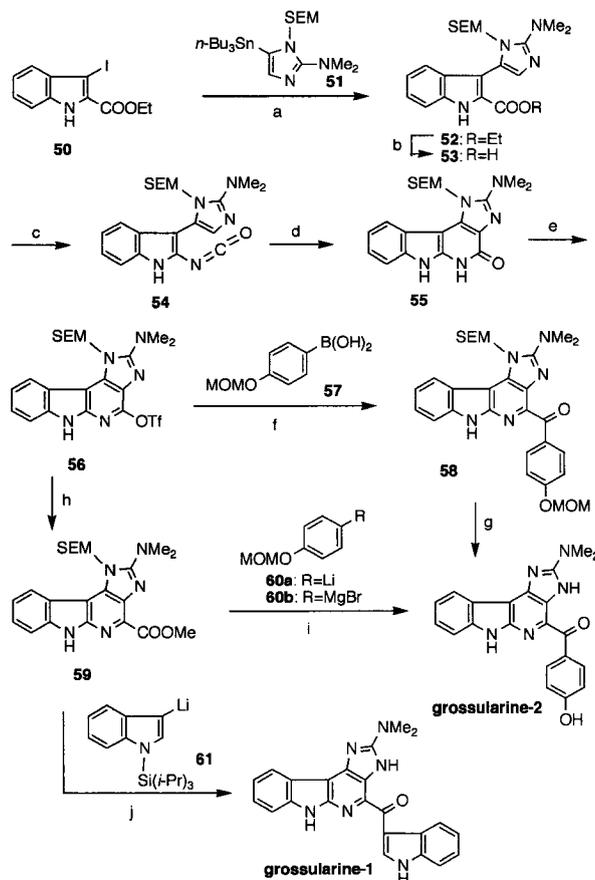
##### 4-1. 四環性 $\alpha$ -カルボリン構造の grossularine-1 及び -2 の全合成

イミダゾール部を含む特異な四環性 $\alpha$ -カルボリン構造である grossularine-1 及び -2<sup>27)</sup> の全合成を計画した。すなわち、天然物の2位のアシル基は四環性 $\alpha$ -カルボリン骨格形成後導入することとし、インドールの2,3-位及びイミダゾールの4,5-位のそれぞれの $\pi$ 電子を組み込んだ2-アザヘキサトリエン系の電子環状反応により四環性 $\alpha$ -カルボリン骨格が合成できると考え検討を

行った。

まず、イミダゾリルインドール **52** は、イミダゾールスズ化合物 **51** と 3-ヨードインドール **50** とのクロスカップリング反応より合成した。続いて **52** をアルカリ加水分解し、カルボン酸 **53** とした後、Curtius 転位反応により 2-アザヘキサトリエン系となる鍵化合物のイソシアナート **54** に誘導した。これを、*o*-dichlorobenzene 中電子環状反応に付すことにより四環性  $\alpha$ -カルボリン **55** を合成することができた。次いで、*O*-トリフラート化後、アシル基導入を検討した。第一の方法として、トリフラート体 **56** とフェニルボロン酸 **57** とを一酸化炭素存在下 Suzuki coupling 反応を検討したところ、低収率ながらも一酸化炭素が挿入された目的物のベンゾイル体 **58** を得ることができた。これを酸処理することで、grossularine-2 の最初の全合成を達成できた。<sup>28)</sup> しかし、アシル基導入の行程が低収率と問題点を残した。そこで、第二の方法として、トリフラート体 **56** よりメチルエステル **59** へ誘導後、このエステル **59** に対し有機金属試薬としてインドール-3-リチオ体 **61** を反応させ、酸処理することで grossularine-1 の最初の全合成を達成できた。また、同様に **59** に対してフェニルリチウム **60a** あるいは Grignard 試薬 **60b** を反応させることで grossularine-2 の改良合成を達成できた (Chart 10)。以上のように、インドールの 2,3-位を組み込んだ 2-アザヘキサトリエン系の電子環状反応により、四環性  $\alpha$ -カルボリン骨格の合成に成功し、grossularine-1 及び -2 の全合成を達成した。<sup>29)</sup>

本研究の過程で、イミダゾール環部の窒素原子の保護基を検討した際に、エトキシメチル基で保護したイミダゾール-5-スズ化合物 **62** と 3-ヨードインドール **50** との間でクロスカップリング反応を行うと、二種のイミダゾリルインドール **63a,b** が、ほぼ 1:1 で生成する現象が見られた。両者を前述の方法に従って四環性  $\alpha$ -カルボリン **64a,b** へと誘導し、各々の四環性  $\alpha$ -カルボリンの NOE 実験により、対応する二種のイミダゾリルインドールの構造がそれぞれ本来の位置で反応した *ipso* 置換体 **63a** と、その隣の位置である *cine* 置換体 **63b** であることが判明した (Chart 11)。このような事例については Stork ら<sup>30)</sup> による報告はあるが、今回のように両基質が芳香環同士で *cine* 置換反応が起こった例と



(a) **51**, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, DMF, 110°C; (b) 10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, EtOH, 70°C; (c) DPPA, Et<sub>3</sub>N, benzene, 60°C; (d) *o*-dichlorobenzene, 180°C; (e) Tf<sub>2</sub>O, Py, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt; (f) **57**, CO, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, LiCl, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, anisole; (g) 6M HCl, MeOH, 60°C; (h) CO, MeOH, Et<sub>3</sub>N, Pd(OAc)<sub>2</sub>, dppe, DMF, 80°C; (i) 1) **60a** or **60b**(THF), 2) 6M HCl; (j) 1) **61**, THF, -78°C then -30°C, 2) 6M HCl

Chart 10

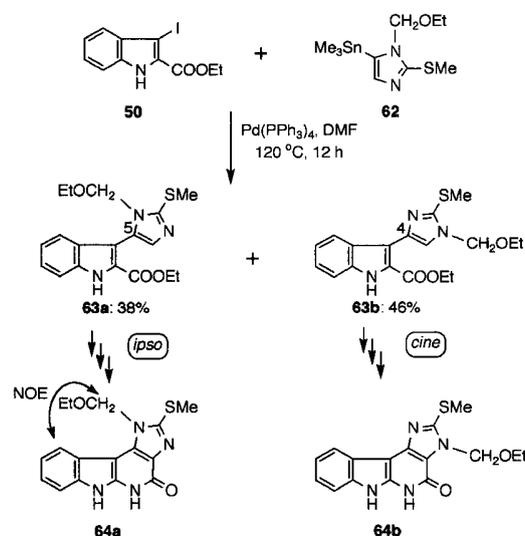


Chart 11

しては初めてであり、最初の事例を見出すことができた。<sup>31)</sup> 詳細については紙面の都合上割愛する。

### 5. まとめ

複素芳香環（あるいは芳香環）の二重結合を組み込んだ  $6\pi$  電子系電子環状による benzo-annulation 及び pyrido-annulation は、標的化合物が有するそれぞれの基本構造の構築に際して比較的緩和な条件で活用できることが分かり、新しい展開を図ることができた。前者は、酸素官能基やアルキル基などの官能基の導入を図りながら行うことができ、後者は種々の官能基の導入を図りつつ、6員環ピリジンの縮合位置を選択的に設定することが可能であることが分かった。すなわち、天然物などを含んだ多官能性生理活性縮合複素芳香環系の合成に対して、広範に応用可能な合成化学的一手法を展開できたものと考えている。

**謝辞** 本研究を行うにあたりご指導とご支援を賜りました福山大学薬学部、日比野 俐教授（医薬品化学研究室）に深謝いたします。また、本研究を推進するにあたりご協力いただきました共同研究者の皆様にも深く感謝致します。なお、本研究の一部は文部省科学研究費の支援によって行われたものであり、ここに謝意を表します。

### REFERENCES

- 1) Woodward R. B., Hoffmann R., *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 395-387 (1965); Woodward R. B., Hoffmann R., "The Conservation of Orbital Symmetry," Verlag Chem., Weinheim, 1970, Chapter 5.
- 2) Okamura W. H., de Lera A. R., "Comprehensive Organic Synthesis," ed. by Trost B. M., Fleming I., Paquette L. A., Pergamon Press, London, New York, 1991, Vol. 5, pp. 699-750.
- 3) (a) Chakraborty D. P., Roy S., "Prog. Chem. Org. Nat. Prod.," ed. by Herz W., Grisebach H., Kirby G. W., Tamm C., Springer-Verlag, Wien, New York, 1991, Vol. 57, pp. 71-152; (b) Chakraborty D. P., "The Alkaloids," ed. by Brossi A., Academic Press, New York, 1993, Vol. 44, pp. 257-364.
- 4) Kano S., Sugino E., Shibuya S., Hibino S., *J. Org. Chem.*, **46**, 3856-3859 (1981).
- 5) Hibino S., Sugino E., "Advances in Nitrogen Heterocyclies," ed. by Moody C. J., JAI Press, Greenwich (CT), 1995, Vol. 1, pp. 205-227.
- 6) Kato S., Kawai H., Kawasaki T., Toda Y., Urata T., Hayakawa Y., *J. Antibiot.*, **42**, 1879-1881 (1989).
- 7) Tanaka M., Shin-ya K., Furihata K., Seto H., *J. Antibiot.*, **48**, 326-328 (1995).
- 8) Kanematsu K., Nagashima S., *Tetrahedron Asymmetry*, **1**, 743-749 (1990).
- 9) Choshi T., Sada T., Fujimoto H., Nagayama C., Sugino E., Hibino S., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2593-2596 (1996).
- 10) Choshi T., Sada T., Fujimoto H., Nagayama C., Sugino E., Hibino S., *J. Org. Chem.*, **62**, 2535-2543 (1997).
- 11) Kaneda M., Naid T., Kitahara T., Nakamura S., *J. Antibiot.*, **41**, 602-608 (1988).
- 12) Hagiwara H., Choshi T., Fujimoto H., Sugino E., Hibino S., *Tetrahedron*, **56**, 5807-5811 (2000).
- 13) (a) Furukawa H., *J. Indian Chem. Soc.*, **71**, 303-308 (1994); (b) Furukawa H., Yogo M., Ito C., Wu T.-S., Kuoh C.-S., *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 4132-4138 (1985).
- 14) (a) Miki Y., Hachiken H., *Synlett*, 333-334 (1993); (b) Matsuo K., Ishida S., *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 1325-1327 (1994).
- 15) Hagiwara H., Choshi T., Fujimoto H., Sugino E., Hibino S., *Chem. Pharm. Bull.*, **46**, 1948-1949 (1998).
- 16) Ito C., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 1548-1550 (1990).
- 17) Kanekiyo N., Choshi T., Kuwada T., Sugino E., Hibino S., *Heterocycles*, **53**, 1877-1880 (2000) and related references cited therein.
- 18) Abe N., Nakakita Y., Nakamura T., Enoki N., Uchida H., Takeo S., Munekata M., *J. Antibiot.*, **46**, 1672-1677 (1993).
- 19) Thurkauf A., Jacobsen A E., Rice K, C., *Synthesis*, 233-235 (1998).
- 20) Choshi T., Matsuya Y., Okida M., Inada K., Sugino E., Hibino S., *Tetrahedron Lett.*, **39**, 2341-2344 (1998).
- 21) Choshi T., Kuwada T., Fukui M., Matsuya Y., Sugino E., Hibino S., *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 108-113 (2000).
- 22) Arai T., Kubo A., "The Alkaloid," ed. by

- Brossi A., Academic Press, New York, 1983, Vol. 21, pp. 55–100.
- 23) Barluenga J., Ferrero M., Palacios F., *Tetrahedron Lett.*, **31**, 3497–3500 (1990).
- 24) Kuwabara N., Hayashi H., Hiramatsu N., Choshi T., Sugino E., Hibino S., *Chem. Pharm. Bull.*, **47**, 1805–1807 (1999).
- 25) Yoshioka H., Matsuya Y., Choshi T., Sugino E., Hibino S., *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, 709–714 (1996) and related references cited therein.
- 26) Hibino S., Sugino E., Kuwada T., Ogura N., Shintani Y., Sato K., *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 79–80 (1991).
- 27) Moquin-Patthey C., Guyot M., *Tetrahedron*, **45**, 3445–3450 (1989).
- 28) Choshi T., Yamada S., Sugino E., Kuwada T., Hibino S., *Synlett*, 147–148 (1995).
- 29) Choshi T., Yamada S., Sugino E., Kuwada T., Hibino S., *J. Org. Chem.*, **60**, 5899–5904 (1995).
- 30) Stork G., Isaacs R. C. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 7399–7402 (1990).
- 31) Choshi T., Yamada S., Nobuhiro J., Mihara Y., Sugino E., Hibino S., *Heterocycles*, **48**, 11–14 (1998).