

熱電子環状反応を利用した 生理活性カルバゾール合成の新展開

町支 臣成¹⁾、杉野 栄一、日比野 俐

New Developments of Carbazole Syntheses by Thermal Electrocyclic Reaction

Tominari Choshi¹⁾, Eiichi Sugino
and Satoshi Hibino

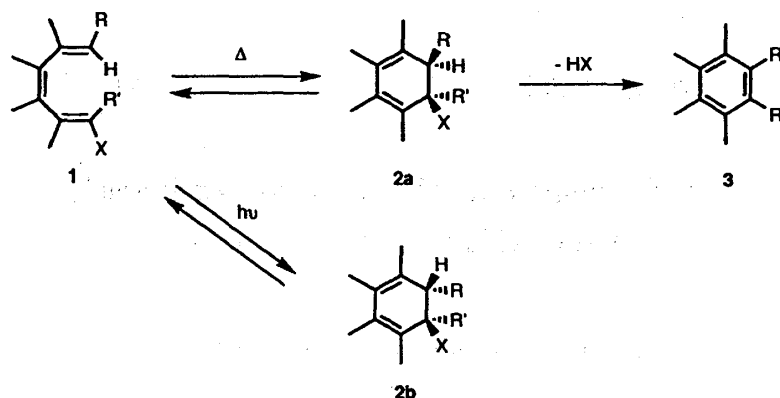
ABSTRACT

Recently, new highly substituted carbazole alkaloids have been found by several groups in marine and micro-organisms. These alkaloids attracted considerable interest among synthetic organic chemist because of thier potent biological activities. Although a variety of classical procedures have been reported, these approaches have not worked well when many substituents are present on these ring systems. Accordingly, new syntheses of the carbazole ring systems continue to be reported. We describe here the recent advance in new synthetic studies toward carbazoles by thermal electrocyclic reaction of hexatrienes involving the indole 2,3-bond.

【1】はじめに

医薬品は長い歴史を通じ人類を病苦から開放し、社会に貢献してきたことは明らかである。次々と新しい薬が生まれ出され、人々はその恩恵を蒙り、平均寿命は著しく延びている。しかし、疾病の種類や形態が変化しつつ高齢化社会に突入したのが現状であり、決して疾病が減少したものではない。従って、医薬品の創製に対しては依然として絶ゆまぬ努力と研鑽が必要であり、我々の使命でもある。医薬品の創製には「如何に有用な素材を発見するか」が重要であり、この医薬素材の探索は我々の大きな課題である。

その中でヘテロ環は、医薬の源泉とも言われ、様々なヘテロ環化合物が医薬品として供されている。特に、含窒素複素芳香環構造を有するものが多く、現在もその新規合成法の



Scheme 1

開発に関する報告は極めて多い。

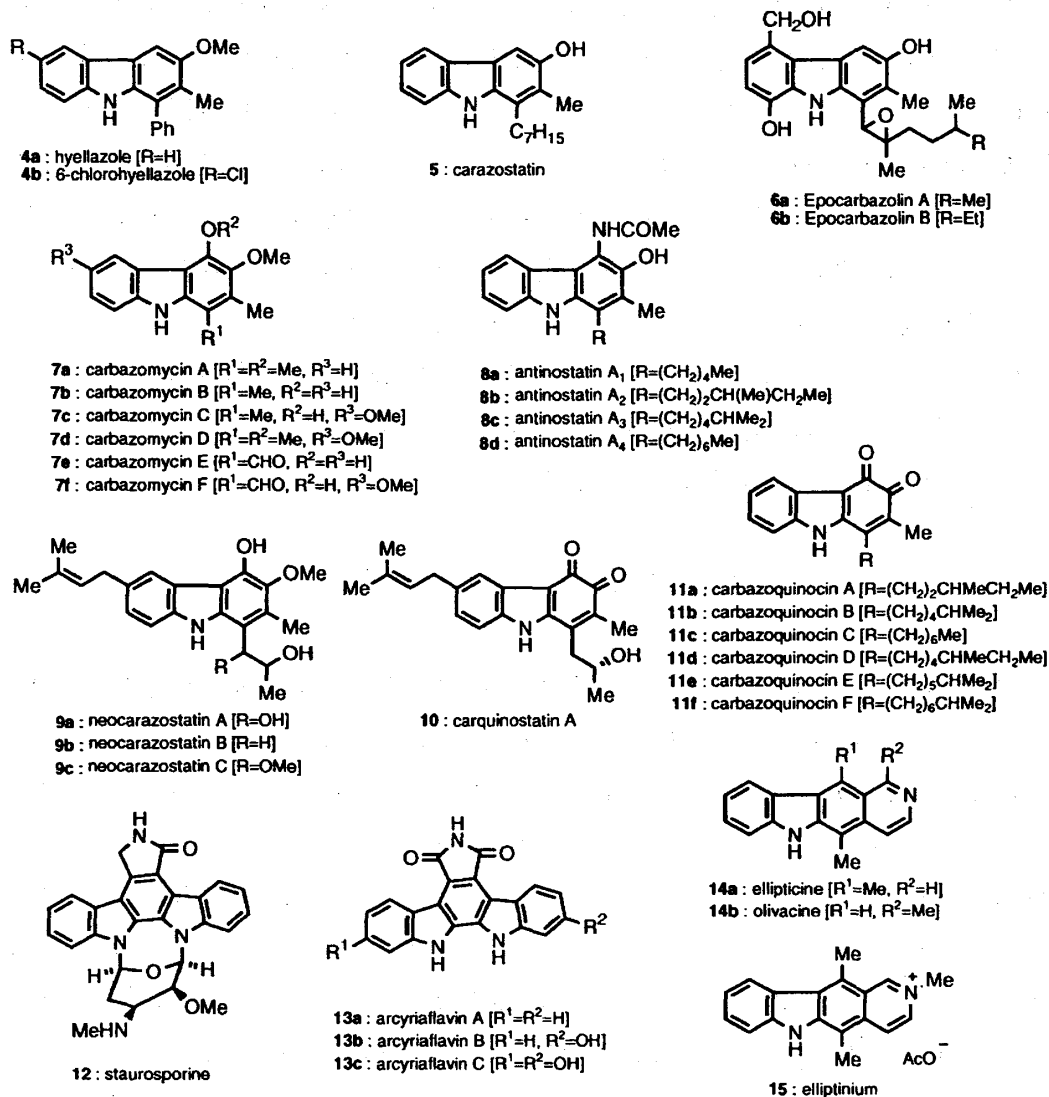
ところで、共役ヘキサトリエン系 **1** が熱あるいは光によりシクロヘキサジエン **2a** および **2b** を形成する電子環状反応²⁾ は、1965年 Woodward および Hoffman 両教授により体系化された三種の周辺環状反応 (pericyclic reaction) の一つとして知られている反応である (Scheme 1)。本反応は、立体選択的に進行し、六員環化合物の効率的な合成法を提供しているが、広範な研究、特に熱による研究成果の報告は少ない。この原因として、ヘキサトリエン系の構築が容易でないこと、それ程安定でないという欠点が挙げられる。著者らは、この共役ヘキサトリエン系に芳香環あるいは複素芳香環の二重結合を組み込むことは容易であり、このトリエン系は安定な形で構築できると考えた。そこで、この共役ヘキサトリエン系に適切な脱離基を持たせるか、酸化剤の存在下に反応を行えば、シクロヘキサジエン形成後直ちに芳香環に移行させることが可能であろうと着想した (いわゆる benzo-annulation)。更に、共役ヘキサトリエン系と、類縁の共役アザヘキサトリエン系に芳香環あるいは複素芳香環の二重結合を組み込むことで種々のタイプのトリエン系が得られ、これらの系の電子環状反応により多種多様な縮合複素芳香環系の構築が可能になるものと考え (いわゆる pyrido-annulation)、本研究を推進してきた。その結果、共役ヘキサトリエン系の電子環状反応では、初の海洋産カルバゾールアルカロイドのヒエラゾール類³⁾、抗腫瘍性ピリドカルバゾールのエリプチジン類⁴⁾ の全合成、抗菌性 carbazomycin B の形式合成⁵⁾、ラジカルスカベンジャーの carazostatin^{6a)}、抗酸化作用のカルバゾキノシン類^{6b)} および四環性オキサゾロカルバゾールの合成^{6c)} に成果を見出してきた。一方、共役 1-アザヘキサトリエン系の電子環状反応ではチエノピリジン類^{7a)}、 γ -カルボリン

類^{7a)}、 γ -カルボリン構造の Trp-P-1 および Trp-P-2^{7b)}、 β -カルボリンの nitramarine^{7c)}、イソキノリン環の新規構築^{7d)} とその部分構造を有する β -遮断剤 aaptamine の全合成^{7e)} および AII 受容体拮抗薬を想定したイミダゾ[4,5-*c*]ピリジン骨格合成^{7f)} へと展開している。更に、共役 2-アザヘキサトリエン系からは、キノリン環の新規構築^{8a)}、 α -カルボリン構造の変異原性 A α C および MeA α C^{8b)}、イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン構造の変異原性 PhIP および DMIP^{8c)}、四環性 α -カルボリン構造の抗腫瘍性 grossularine-1 および-2^{8d,e)} の全合成とその関連研究から *cine* 置換反応の発見^{8f)}、イミダゾキノリン構造のインターフェロン- α 誘導化剤 imiquimod の全合成^{8g)} などに成果を見出してきた。

本稿では、著者らの研究例を中心とし、インドールの 2,3-位結合を組み込んだ共役ヘキサトリエン系の電子環状反応を利用したカルバゾール類の骨格合成へのアプローチ (benzo-annulation) とその応用について紹介する。

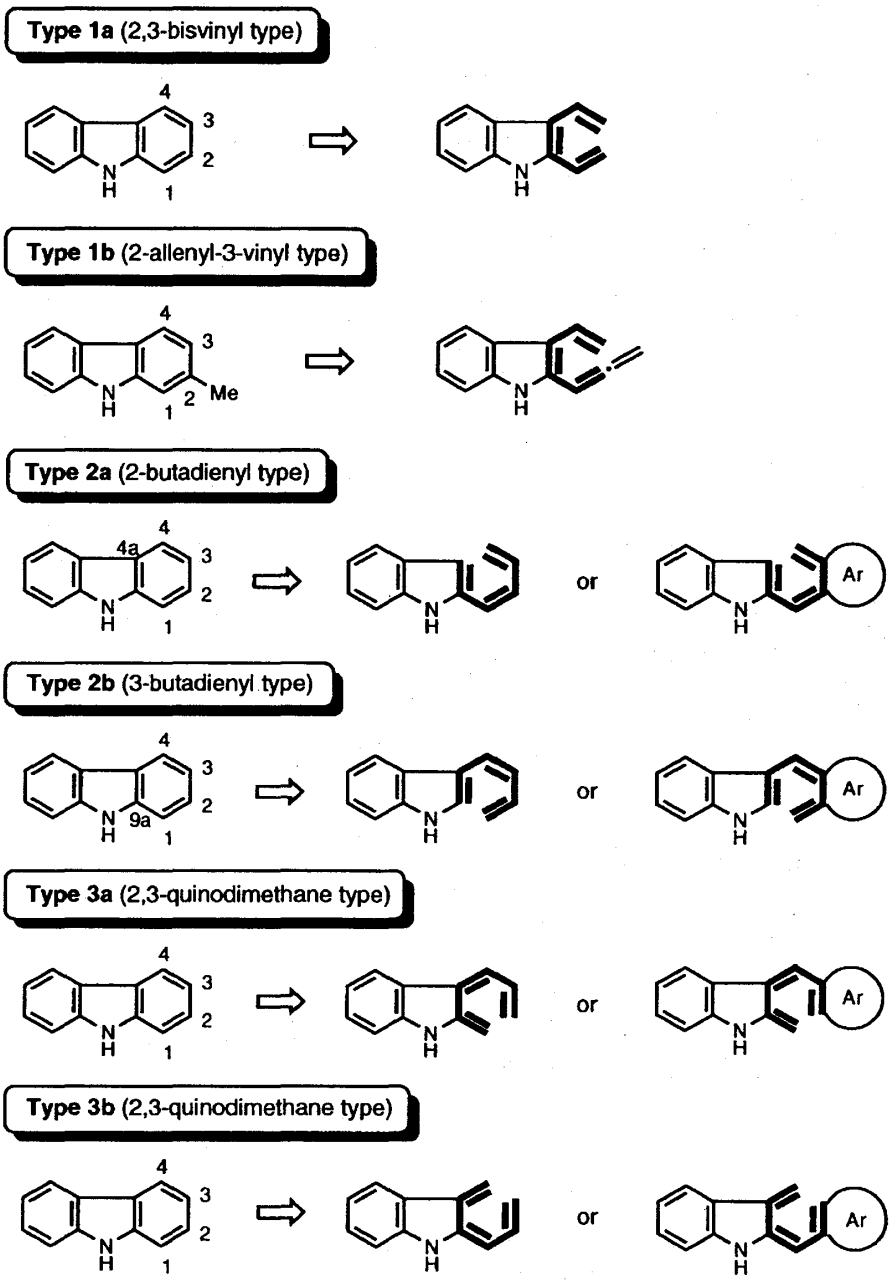
【2】 カルバゾール合成への基本概念

カルバゾールは、三環性含窒素複素芳香環類の中では最も単純な構造を有するものの一つであり、近年、Scheme 2 に示すように生理活性を持った多置換カルバゾールアルカロイドが次々と発見されてきている⁹⁾。特に微生物由来の生理活性カルバゾールアルカロイドの発見が顕著である。また、ここに紹介しているカルバゾールアルカロイドは、殆どが多置換構造であるため、カルバゾール環形成において任意の置換基を位置選択的に導入することが重要となる。このような背景のもと、生理活性を有することと化合物の構造上の特長の二点から、多くの研究グループによって精力的にその合成研究が行われている。その代表的な方法を紹介しますと、Moody ら^{10a,b)} による Diels-Alder 反応、Knölker ら^{10c)} によるアリール鉄錯体を利用した芳香族求電子置換反応、あるいは小笠原ら^{10d)} によるインドールのエナミン誘導体を利用した環化反応等、それぞれ独自の鍵反応を駆使し、カルバゾール骨格を構築しつつ、カルバゾールアルカロイド合成を達成している¹¹⁾。



Scheme 2

さて、著者らは、カルバゾール骨格の合成に際し、トリエン系の電子環状反応を一手法として活用するため逆合成経路を考察した。すなわち、Scheme 3 に示す三つのタイプのトリエン系に分類できる。第一に、カルバゾールの2,3-位結合で開裂した2,3-ビスビニルインドールをトリエン系とする経路であり、これには純粹の2,3-ビスビニルインドール型の **Type 1a** とアレソ中間体を経由する **Type 1b** が考えられる。第二に、カルバゾールの4,4a-位あるいは1,9a-位の炭素-炭素結合で切断した2-あるいは3-ブタジエニルインドールを用いる経路 (**Type 2a** あるいは **2b**) で、*o*-キノジメタンとインドールの2,3-位とのトリエン型も含まれる。最後に、カルバゾールの1,2-位あるいは3,4-位の炭素-炭素結合で切断したインドール-2,3-キノジメタン型をトリエン系とする手法 (**Type 3a** あるいは **3b**)

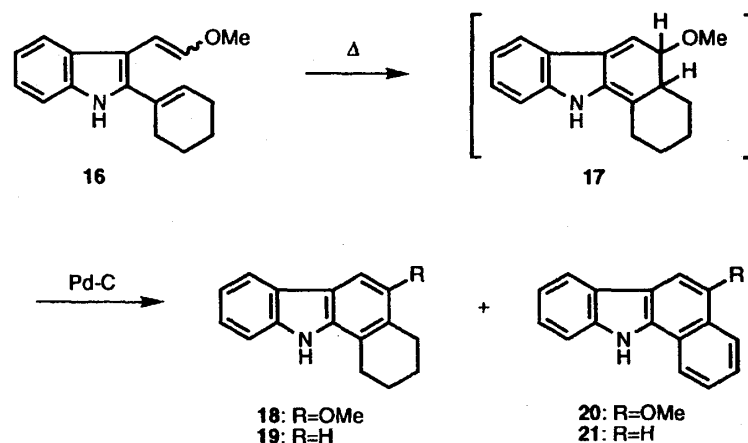


Scheme 3

いは 3b) が考えられる。この電子環状反応の利点は、閉環反応によって新たに形成される芳香環の置換基がその前駆体のトリエン系上の置換基によって反映されることになり、一挙にそのすべての置換基を位置選択的に導入できるため多置換カルバゾール類の合成に広く対応可能なことである。従って、標的化合物の置換様式により、どのタイプのトリエン系の電子環状反応が効率的かを考え、応用することが重要である。

【2-1】 2,3-ビスビニルインドール型の利用 (Type 1a および 1b)

著者らは、最初の試みとして **Type 1a** に相当する 2,3-ビスビニルインドール誘導体である 2-(1-cyclohexenyl)-3-(2-methoxyvinyl)indole (**16**) に対し、酸化剤として 5% Pd-C 存在下電子環状反応の検討を行った (Scheme 4)。まず、xylene (150 °C) 中加熱還流する条件では、目的とする 1,2,3,4-tetrahydro-5-methoxy-11H-benzo[*a*]carbazole (**18**) と 1,2,3,4-tetrahydro-11H-benzo[*a*]carbazole (**19**) が得られた。後者の **19** については中間体のシクロヘキサジエン **17** より、メトキシ基が脱離基として働き生成している。*o*-Dichlorobenzene (180 °C) 中では、**18** と脱メタノール並びに D 環部が脱水素を経て芳香化した 11H-benzo[*a*]carbazole (**21**) が得られた。更に高温の decalin (210 °C) 中では、脱メタノールによる芳香化は見られず、**18** と更にその D 環部まで脱水素されて芳香化した 5-methoxy-11H-benzo[*a*]carbazole (**20**) が生成した。以上のことより、加熱温度が高い程、閉環体の収率は向上している。また、加熱温度が高い程、脱水素による芳香化が脱メタノールを伴った芳香化に優先することが分かった。

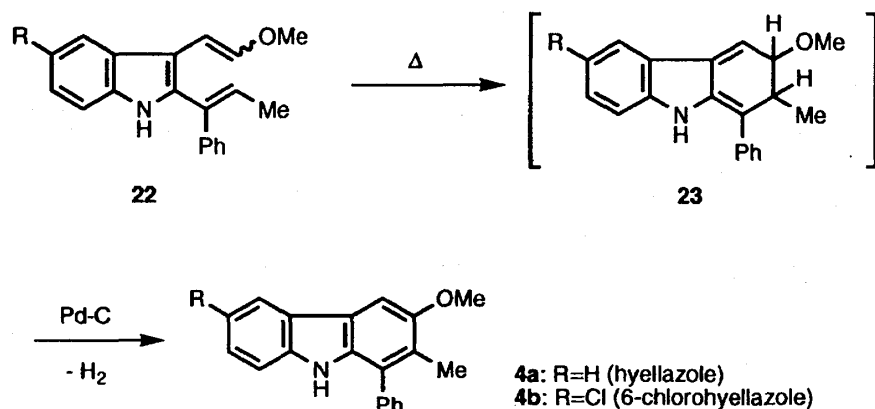


Solvent	Temp (°C)	Product	Yield (%)
xylene	150	18	22.0
		19	16.9
<i>o</i> -dichlorobenzene	180	18	22.9
		21	16.1
decalin	210	18	20.2
		20	28.9

Scheme 4

次に、この方法を初の海洋産カルバゾールアルカロイドである hyellazole と 6-chloro-hyellazole に適用した (Scheme 5)。ベンゼンスルホニルインドールより数行程を経て共役ヘキサトリエン系となる 2,3-ビスビニルインドール **22** を合成後、5% Pd-C 存在下 decalin

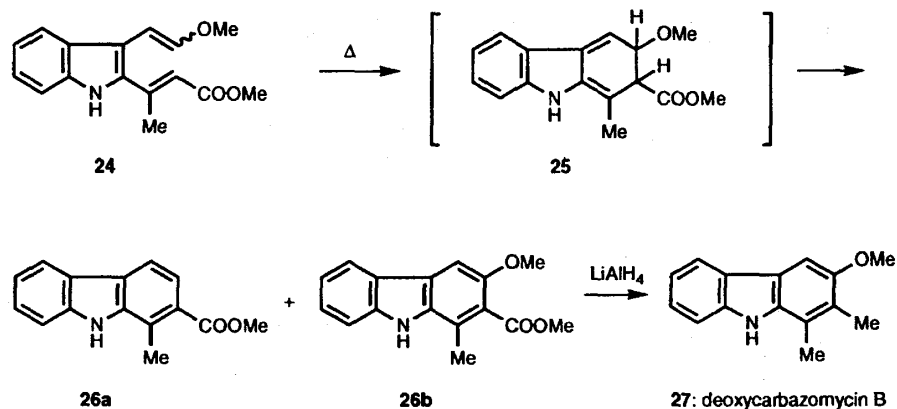
(210℃) 中加熱すると hyellazole (**4a**)、6-chlorohyellazole (**4b**) をそれぞれ 48.5% および 47.4% の収率で得ることができ、最初の全合成を達成できた³⁾。この場合には、脱メタノールを伴った閉環体は全く得られなかった。また、カルバゾール環の 2,3-位炭素結合形成反応に基づいたカルバゾール類の合成例は前例が無く、この合成例が最初のものとなった。



Solvent	Temp (°C)	Product	Yield (%)
xylene	150	4a	21.0
<i>o</i> -dichlorobenzene	180	4a	22.0
decalin	210	4a	48.5
decalin	210	4b	47.4

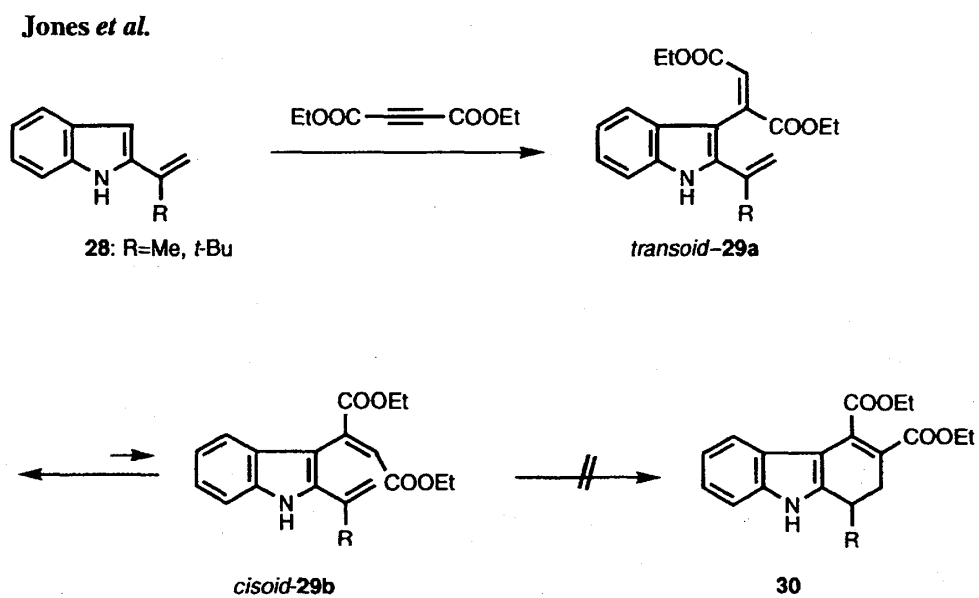
Scheme 5

次に、この反応を carbazomycin B 合成に応用した (Scheme 6)。トリエン系である 2,3-ビスビニルインドール **24** を合成し、脱水素剤として Pd-C あるいは 2,3-dichloro-5,6-dicyanoquinone (DDQ) 存在下での閉環反応を検討した。その結果、DDQ 存在下 *o*-dichlorobenzene 中加熱する条件が、脱メタノールによる芳香化が進行したカルバゾール **26a** の生成を伴うものの、目的とするカルバゾール **26b** を最も良い収率で与えた。続いて、**26b** から deoxycarbazomycin (**27**) へ誘導することで、carbazomycin B の形式合成を達成できた⁵⁾。また、この場合、上述の hyellazole 合成の例とは逆に、脱メタノールによる芳香化が脱水素に伴う芳香化より優先しており、加熱温度を上昇させても脱メタノール芳香化の経路を制御できなかった。



Solvent	Oxidant	Yield (%)	
		26a	26b
<i>o</i> -dichlorobenzene	10% Pd-C	34.6	13.6
<i>o</i> -dichlorobenzene	DDQ	38.6	32.5
decalin	10% Pd-C	42.7	26.2
decalin	DDQ	10.8	11.0
nitrobenzene	DDQ	12.2	12.6
tetramethylbenzene	DDQ	26.4	13.0

Scheme 6

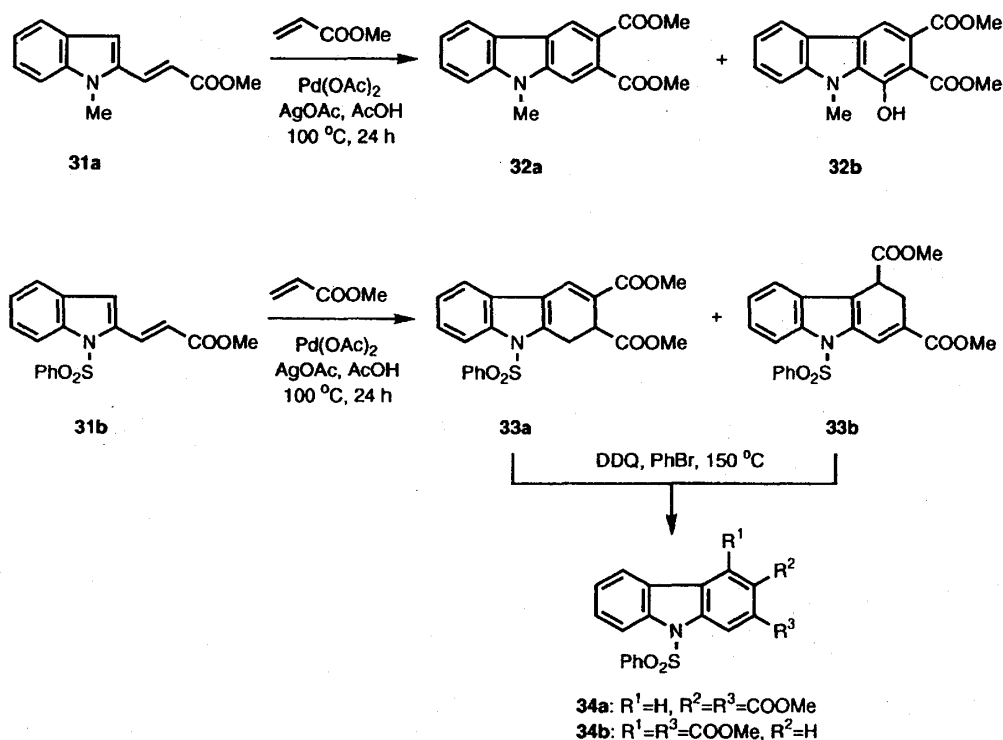


Scheme 7

数年後、Jones ら¹²⁾ は、Scheme 7 に示すトリエン系 **29** からジヒドロシカルバゾール **30** への環化反応を試みたが、反応が進行しなかったと報告している。その原因として、トリエン系上の置換基が影響し、環化反応に必要な *cisoid-29b* のコンホメーションをとることができず、この基質のより安定な *transoid-29a* 構造をとっているためと説明している。

更に、Pindur ら¹³⁾ は、Type **1a** である 2,3-ビスビニルインドール系環化反応の合成化学的有用性の評価を行っている。まず、**31a** および **31b** をそれぞれアクリル酸メチルと Pd(II) 触媒存在下 Heck 反応に付し、2,3-ビスビニルインドールへ誘導すると電子環状反応が一挙に進行し、カルバゾール **32a/32b** (24%, 5:1) と **33a/33b** (40%, 3:1) がそれぞれ得られ、後者のジヒドロ体の混合物 **33a/33b** は、続いて DDQ 存在下 bromobenzene 中加熱することでカルバゾール **34a/34b** に誘導している (Scheme 8)。

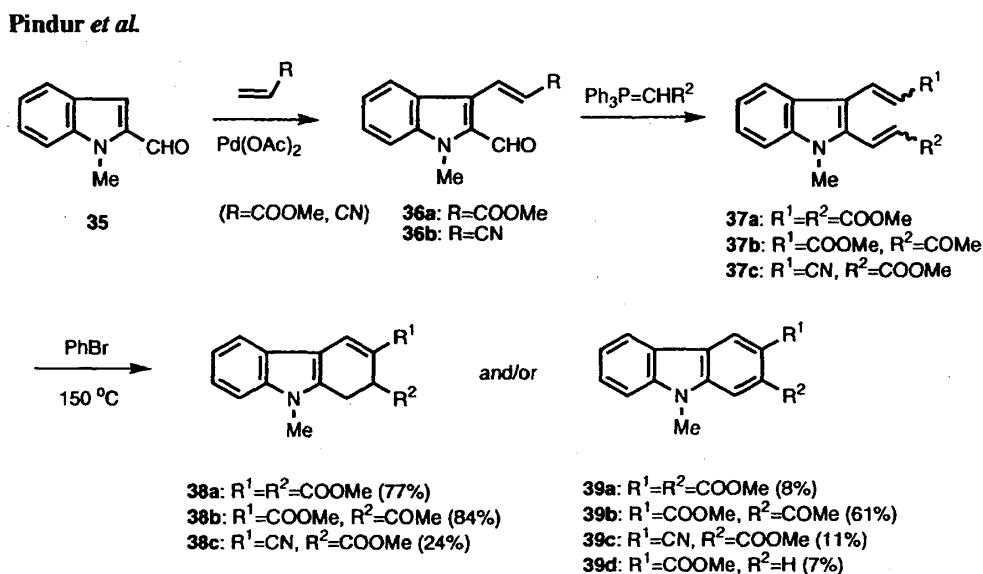
Pindur *et al.*



Scheme 8

次に、2-ホルミルインドール **35** に対し Heck 反応、次いで Wittig 反応を行い 2,3-ビスビニルインドール **37a-c** に誘導後、熱電子環状反応を行っている。この場合、**37a-c** を bromobenzene (150 °C) 中加熱すると環化反応に続いて、[1,5]シグマトロピー転位が起こり、1,2-ジヒドロカルバゾール (**38a**: 77% おとび **38b**: 84%) が得られている。また、

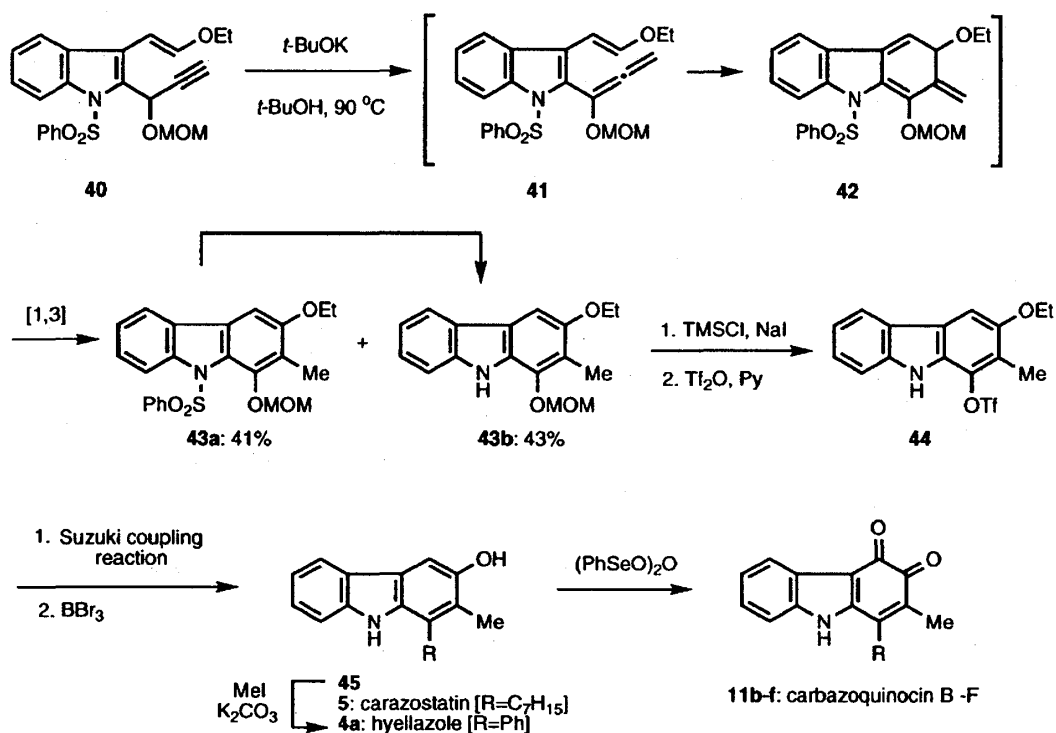
同反応を 10% Pd-C 存在下行うと、環化反応進行後、脱水素を経て芳香化が起こり、カルバゾール **39a-c** (8-61%) が生成している。**37b** の場合には、**39b** (61%) と共にアセチル基が脱離し芳香化したカルバゾール **39d** (7%) の生成も見られている (Scheme 9)。



Scheme 9

以上の結果から、著者らの行った電子供与性基の付いた共役ヘキサトリエン系より電子吸引性基を持つ基質の方が電子環状反応がよりスムーズに進行すると結論づけている。

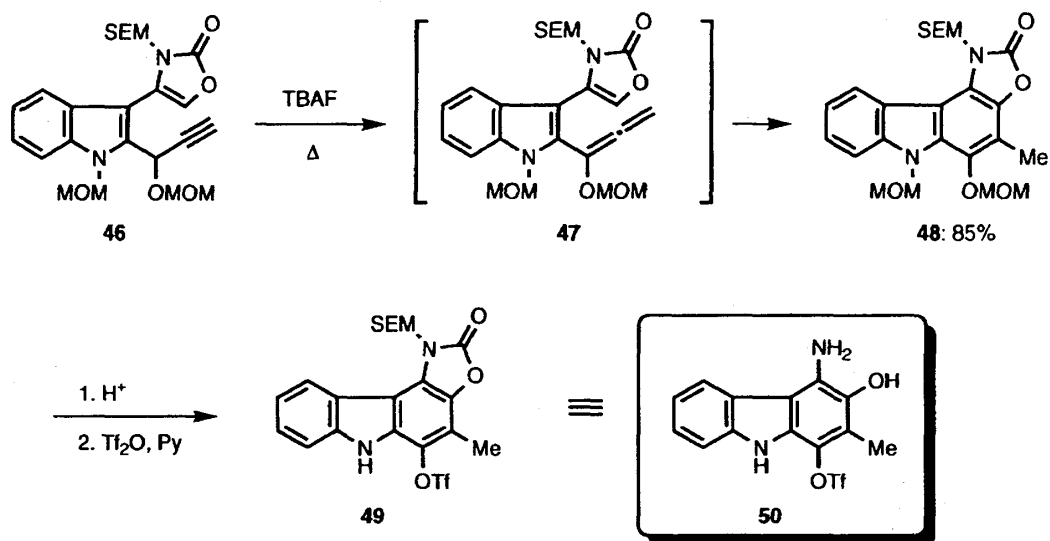
また最近、著者らは、Scheme 10 に示すように 2,3-ビスビニルインドール構造の 2-位にアレンを組み込んだ **Type 1b** の共役ヘキサトリエン型中間体 **41** で環化反応を行えば、より緩和な条件下で反応が進行し、異性化を経て芳香化するため酸化剤の必要性が無くなると考え、検討した。アレンの前駆体である 2-プロパルギルインドール **40** を *t*-BuOK 存在下 90 °C で加熱する条件にて、アレン体 **41** への誘導を試みたが、アレン体 **41** は単離されず、一挙に環化反応が進行した目的のカルバゾール **43a** (41%) と、更に脱ベンゼンスルホニル化が起こったカルバゾール **43b** (43%) を得た。当初の予定通り酸化剤の存在なしに緩和な条件でカルバゾール骨格へ移行することが判明した。次いで、**43b** より *O*-トリフレート **44** に誘導後、鈴木カップリングを行いカルバゾールの 1-位へ置換基 (フェニル基、アルキル基) を導入後、 BBr_3 処理することで、carazostatin (**5**) および 3-ヒドロキソカルバゾール **45** を得た。次いで、**45** を *O*-メチル化することで hyellazole (**4a**) に、また **45** を酸化により carbazoquinocins B-F (**11b-f**) の全合成に成功した^{6a,b})。本法は、2,3-ビスビニルインドール構造 (**Type 1a**) の延長線上にある反応で、改良法ともいえる。



Scheme 10

先に紹介したように、四置換カルバゾールアルカロイド類には、カルバゾールの4位の官能基としては、水酸基、アミノ基等の誘導体を持つもの多く見られる。そこで、このアレン中間体を經由する方法 (Type 1b) を発展させ、1,2,3,4-四置換カルバゾールアルカロイド合成への応用を試みた。その合成計画としては、これら天然物へ誘導可能な共通中間体として1,2,3,4-四置換カルバゾール 50 を設定し、この等価体としてオキサゾロカルバゾール 49 の合成を試みることにした (Scheme 11)。

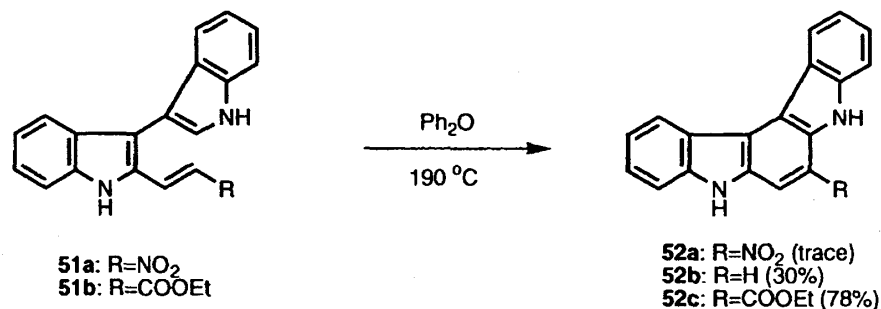
まず、3-ヨードインドールとオキサゾリルスズ化合物とのクロスカップリング反応を行い、次いで、既述の方法に準じてオキサゾリルインドール 46 を製した。46 に対し、tetrabutylammonium fluoride (TBAF) を塩基として作用させると、目的とするオキサゾロカルバゾール 48 に変換することができた。続いて、48 より、O-トリフレート体 49 に誘導することで、1,2,3,4-四置換カルバゾールアルカロイド合成の手掛かりとなる化合物 49 の合成^{6c)} に成功し、現在天然物への誘導を検討中である。



Scheme 11

Bergmanら¹⁴⁾は、トリエン構造の3,3'-ビスインドール誘導体 **51** よりインドロカルバゾール **52** への誘導を行っている。**51a** は空気雰囲気下 diphenyl ether (190 °C) 中で加熱すると、主生成体として閉環後、ニトロ基が脱離基として働いた **52a** (30%) と僅かに目的物 **52b** が得られるにとどまっている。また、**51b** は同様に加熱すると収率良くインドロカルバゾール **52c** に誘導できている。この反応例は、酸化剤を必要とせず、空気酸化を利用しており、酸化剤を存在させると **52c** の収率を低下させると述べている (Scheme 12)。前者の反応例に見られるように、ニトロ基が脱離基となる例は、今回は省略したが著者らも経験しており、ニトロ基をトリエン系に組み込む場合、低温条件での緩和な環化反応を行う必要があると考えられる。

Bergman *et al.*

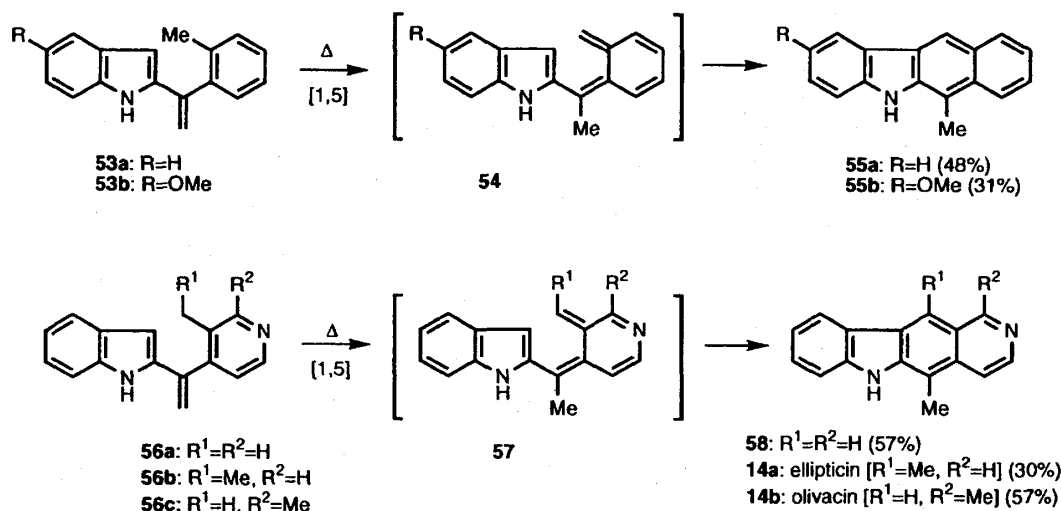


Scheme 12

【2-2】 2-および3-ブタジエニルインドール型の利用(Type 2a および 2b)

ここでは、インドールの2,3-位結合とその2-位あるいは3-位にブタジエニル基を持つ共役ヘキサトリエン系 (Type 2a および 2b) となるインドール誘導体からのカルバゾール環形成について述べる。

著者らは、ベンゾ[*b*]カルバゾール骨格や抗腫瘍性アルカロイドとして著名なellipticineの骨格であるピリド[4,3-*b*]カルバゾールに対し、*o*-キノジメタンおよびピリジン環部が*o*-キノジメタン構造をとっている共役ヘキサトリエン系化合物に電子環状反応を適用した新規合成法の開発を検討した。しかし、この共役ヘキサトリエン系化合物の場合、*o*-キノジメタン構造部が安定性に欠けるため、*in situ*でのトリエン系構築 (Type 2a) を考え、その前駆体として2-アルケニルインドール **53** および **56** を設定した。2-アルケニルインドール **53** は 2-lithio *N*-(benzenesulfonyl)indole と 2-methylacetophenone から製し、無溶媒 480–500 °C、3 分間加熱すると、まず[1,5]シグマトロピー転位が起こり*o*-キノジメタン



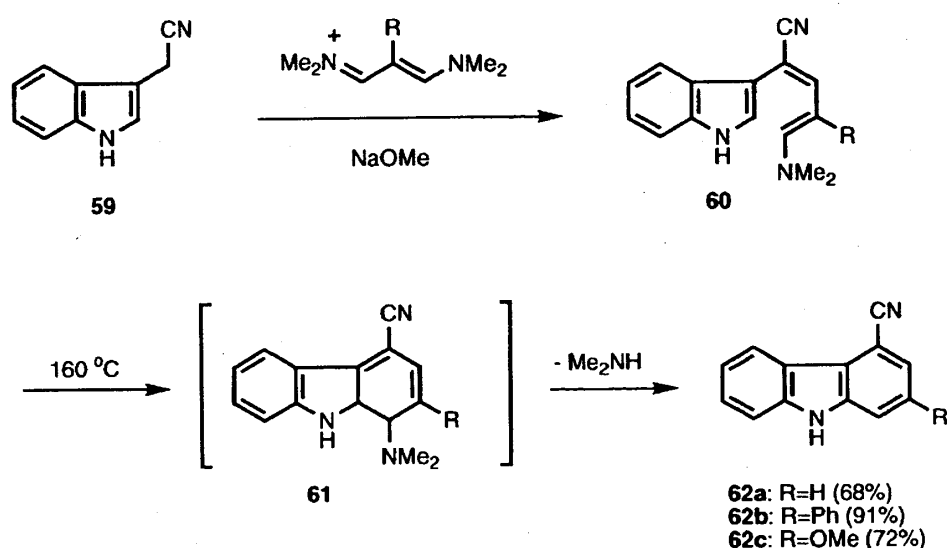
Scheme 13

系が構築され、その結果共役ヘキサトリエン系 **54** が形成されると環化反応が進行し、次いで空気酸化による脱水素芳香化を経て目的物のベンゾ[*b*]カルバゾール **55a, b** を収率 48% および 31% でそれぞれを得た。同様に、**56a** を 500 °C、3 分間加熱すると中間体としてピリジン環部が*o*-キノジメタン構造を形成し、一連の同反応が進行することで 11-des-methylellipticine **58** が 57% の収率で得られた。**56b** の熱閉環では、ellipticine (**14a**: 30%) と **58** (43%) が生成した。**56b** の場合、**58** が得られたことについてメチル基が脱離基として機能したために起こったと考えている。次いで、**56c**からは、57%の収率でolivacine

(14b) に誘導できた4) (Scheme 13)。

1969年 Jutzら¹⁵⁾は、脱離基として末端にジアルキルアミノ基を持つ1,3,5-共役ヘキサトリエン (Type 2b) を設計し、環化反応後、脱ジアルキルアミンを併せて、芳香化する反応系を開発している^{15a)}。そして、彼らは、3-cyanomethylindole (59) とイミニウム塩の縮合反応により 3-ブタジエニルインドール 60 を合成し、上述の方法に準じ 160 °C で加熱すると反応はスムーズに進行し、中間体 61 よりジメチルアミンの脱離を伴い、収率良くカルバゾール 62a-c (68-91%) への誘導に成功^{15b,c)}している (Scheme 14)。

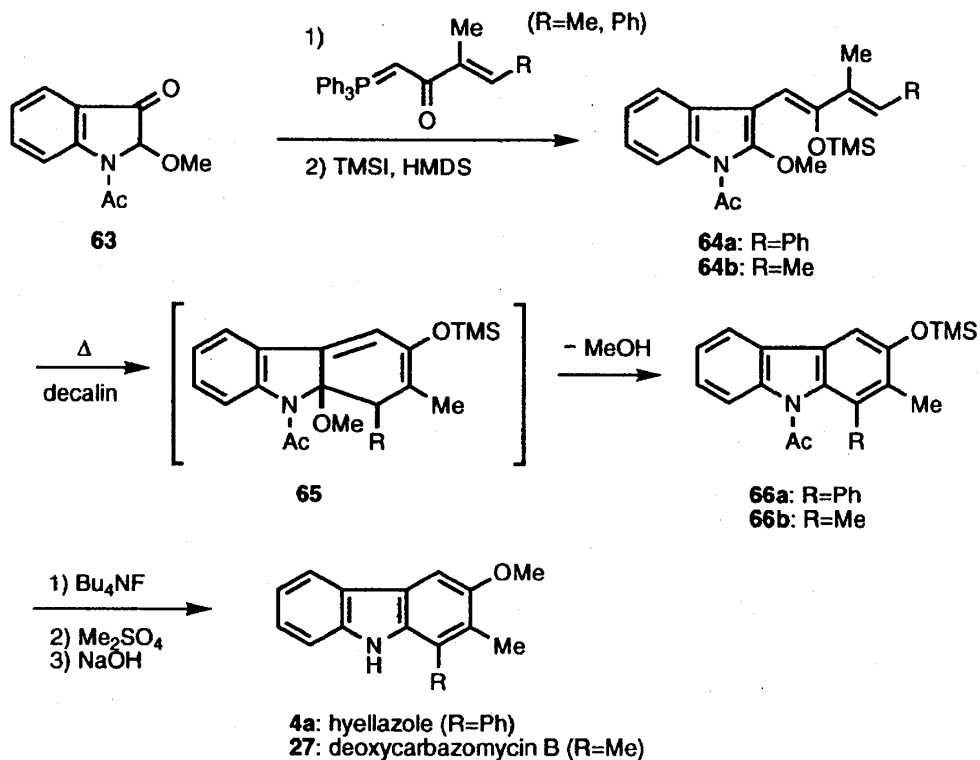
Jutz et al.



Scheme 14

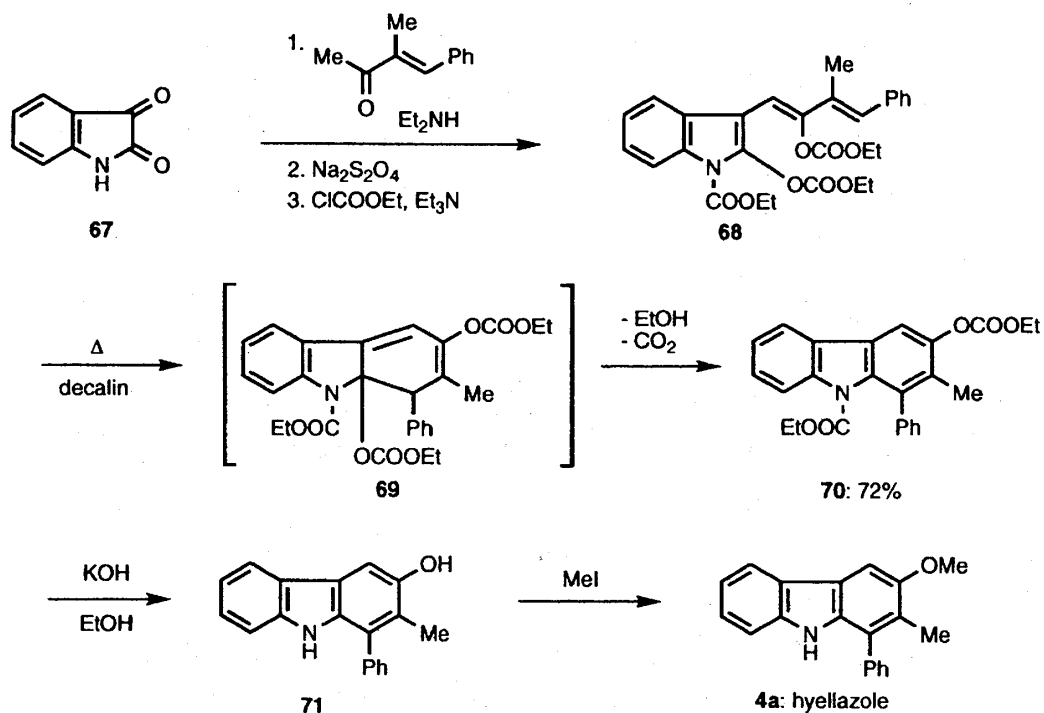
一方、坂本ら¹⁶⁾は、Type 2b に相当する 3-ブタジエニル-2-メトキシインドール 64 をトリエン系とする電子環状反応により短行程で hyellazole (4a) および deoxycarbazomycin B (27) の全合成を報告している。すなわち、2-メトキシインドール-3-オン 63 を Wittig 反応に付し、トリエン系 64 を合成し、decalin 中加熱還流すると中間体のジヒドロキソカルバゾール 65 となり、続いてメトキシ基の脱離により閉環体 66 を得ている。次いで、脱シリル化、O-メチル化、加水分解を経て hyellazole (4a) の全合成と deoxycarbazomycin B (27) を合成することで carbazomycin B (7b) の形式全合成を達成している (Scheme 15)。

Sakamoto *et al.*



Scheme 15

Beccalli *et al.*

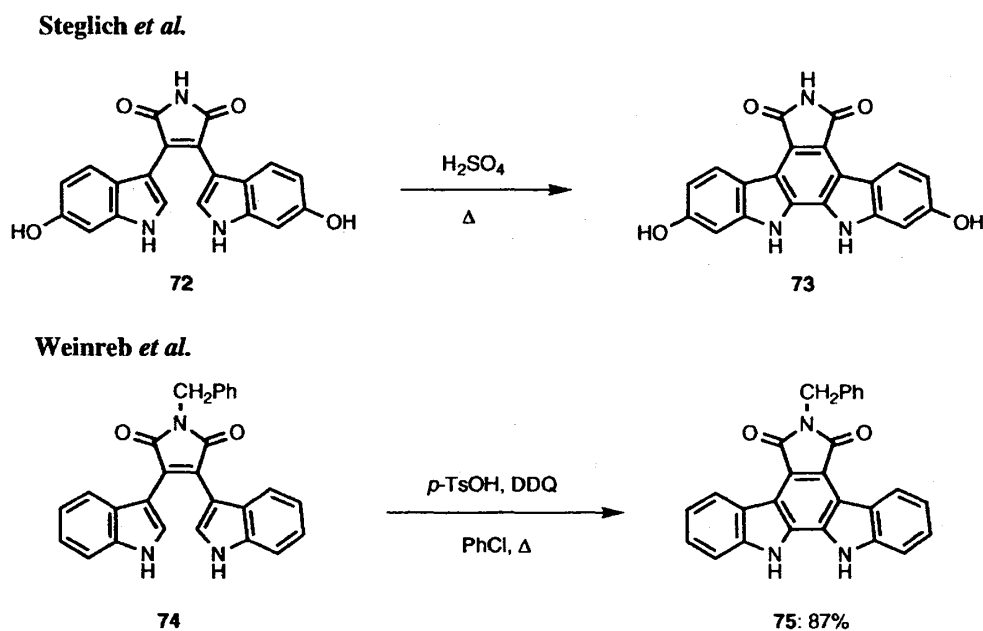


Scheme 16

また、Beccalli ら¹⁷⁾ は、同時期に坂本らの方法に類似した系により、hyellazaole (4a) の全合成を報告している。まず、indole-2,3-one (67) より数行程を経て3-ブタジエニルインドール 68 を合成し、decalin 中加熱還流すると環化反応が起こり、次いで中間体 69 よりエトキシカルボニルオキシ基がエタノールおよび二酸化炭素として脱離することでカルバゾール 70 が収率 72% で得られた。更に、加水分解、O-メチル化により hyellazole 合成を行っている (Scheme 16)。

ここで述べた、Jutz、坂本、Beccalli らの方法 (Type 2b) は、いずれも基質中に適当な脱離基を持たせ、閉環後その脱離基が機能し芳香化するため、より緩和な条件下での閉環反応が可能な例である。

Steglich ら¹⁸⁾ は、酸触媒存在下の電子環状反応により arcyriarubin C (72) から arcyriaf flavin C (73) への誘導を行っている (Scheme 17)。この場合の環化反応は、インドロカルバゾールアルカロイドの生合成経路で見られる反応様式である。更に、Weinreb ら¹⁹⁾ は、プロテインキナーゼ C 阻害作用を持つ staurosporine の芳香環部分の合成にこの方法を応用している (Scheme 17)。反応条件としては、DDQ および触媒量の *p*-TsOH 存在下 chlorobenzene 中加熱還流することでインドロカルバゾール (75: 87%) を高収率で得ている (Type 2b)。

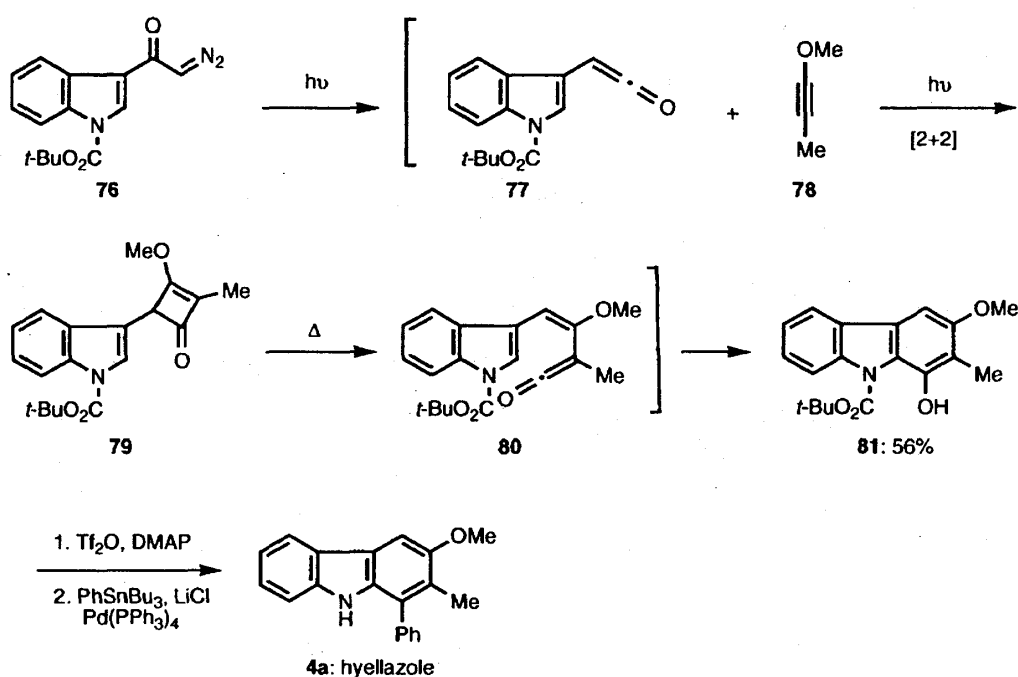


Scheme 17

次に、Danheiser ら²⁰⁾ は、 α -ジアゾケトン 76 とアセチレン 78 の混合物に対し光照射下、加熱することで起こる数種の一連の反応を巧みに利用し、位置選択的かつ高収率で 1, 2, 3-三置換カルバゾールの合成法を提供している。更に、この方法を hyellazole 合成に

も適用している。その反応機構は、最初に、 α -ジアゾケトン **76** の photochemical Wolff 転位によりインドリルケテン **77** が生成し、続いてアセチレン **78** との配向選択的な [2+2] 環化付加反応によりシクロブテノン **79** が得られる。そして、加熱するとシクロブテノンの協奏的熱開環が起こり、ブタジエニルケテン部に移行したトリエン系中間体 **80** (Type 2b) が構築され、環化反応、互変異性の順で一連の反応が one-pot で進行し、カルバゾール **81** を収率 56% で得ている。このカルバゾール **81** を *O*-トリフレートに誘導後、フェニルトリメチルスズとのクロスカップリング反応に付し hyellazole (**4a**) を合成している (Scheme 18)。

Danheiser *et al.*

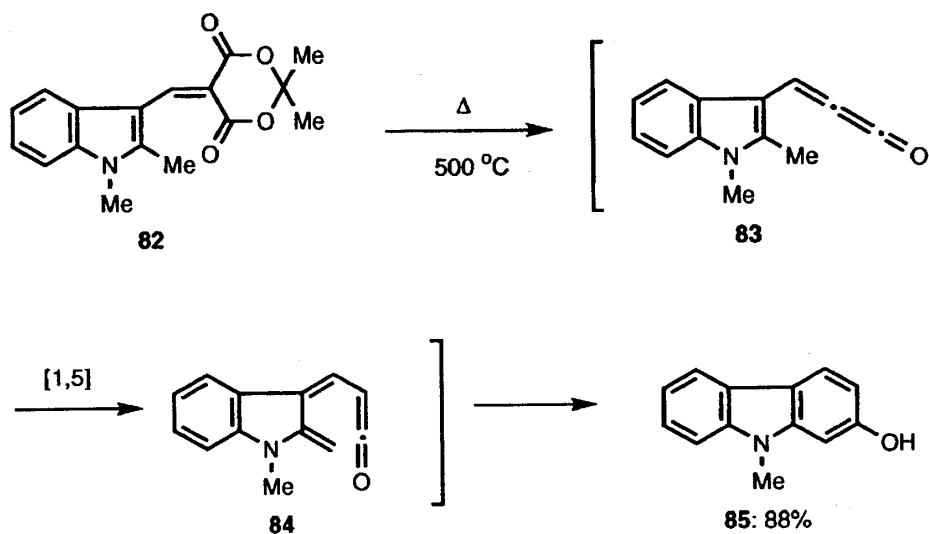


【2-3】 インドール-2,3-キノジメタン型の利用 (Type 3a および 3b)

ここでは、共役ヘキサトリエン系にインドール-2,3-キノジメタン部を組み込んだ **Type 3a** および **Type 3b** の例を紹介する。

Brown ら²¹⁾ は、化合物 **82** から高温、短時間 (500 °C, 5 min) の反応で 2-ヒドロキシカルバゾール **85** の合成を行っている。この反応は、始めに Meldrum 酸部分の熱分解によりメチレンケテン **83** が生成後、続いて [1,5] シグマトロピー転位が起こり、インドール-2,3-キノジメタン部が構築されることで、共役ヘキサトリエン系 **84** (**Type 3a**) が得られ閉環反応が進行している (Scheme 19)。

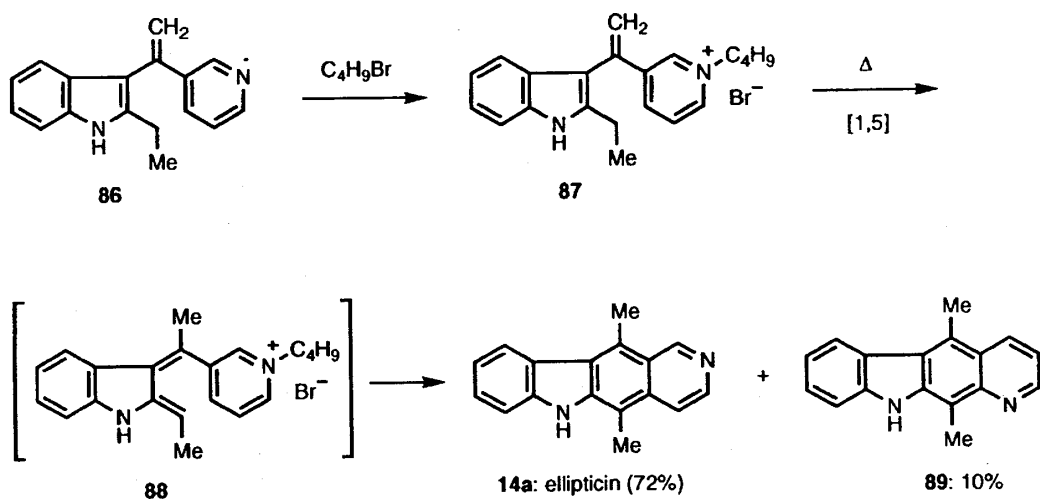
Brown *et al.*



Scheme 19

1977年 Bergman ら^{22a)} は、抗腫瘍性ピリドカルバゾールアルカロイドの ellipticine の簡便な合成を開発している。まず、2-ethylindole と 3-acetylpyridine の縮合反応後、ピリジンの窒素原子を *n*-butyl bromide によりアルキル化し、四級塩 87 としている。

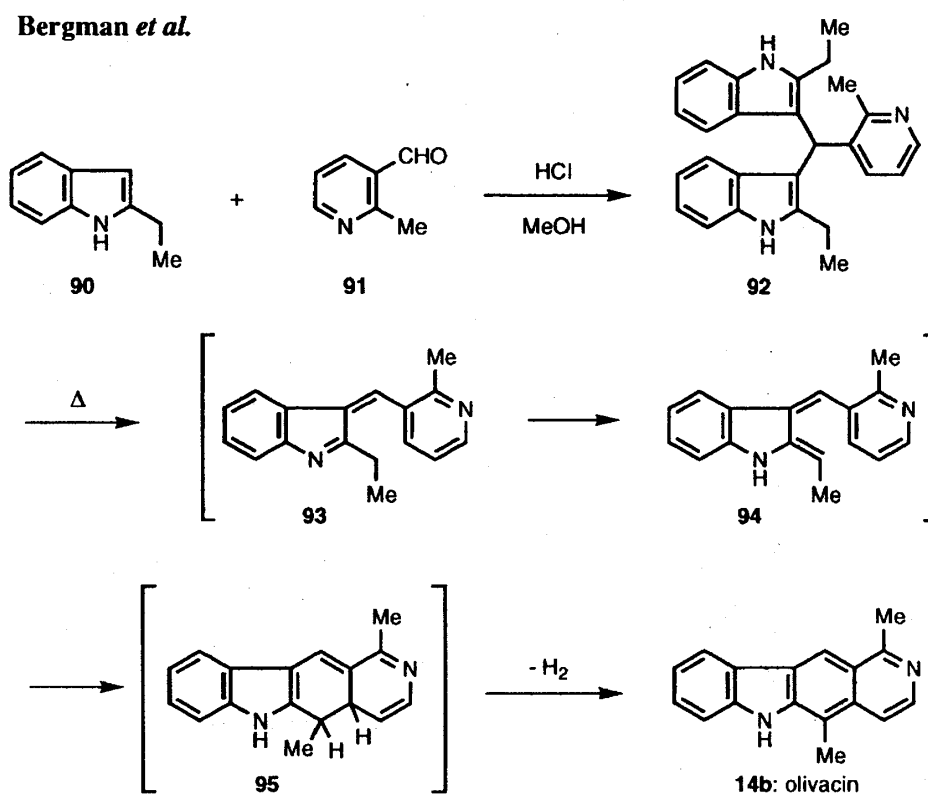
Bergman *et al.*



Scheme 20

続いて、350 ℃、5分間加熱することで[1,5]シグマトロピーを経て発生するトリエン型中間体 88 (Type 3a) の電子環状反応により ellipticine (14a: 72%) とその異性体 89 (10%) を得ている (Scheme 20)。また、これに対し、220 ℃、30 分間加熱する条件では、先の反応とは逆に、主成績体として 89 が得られると報告している。

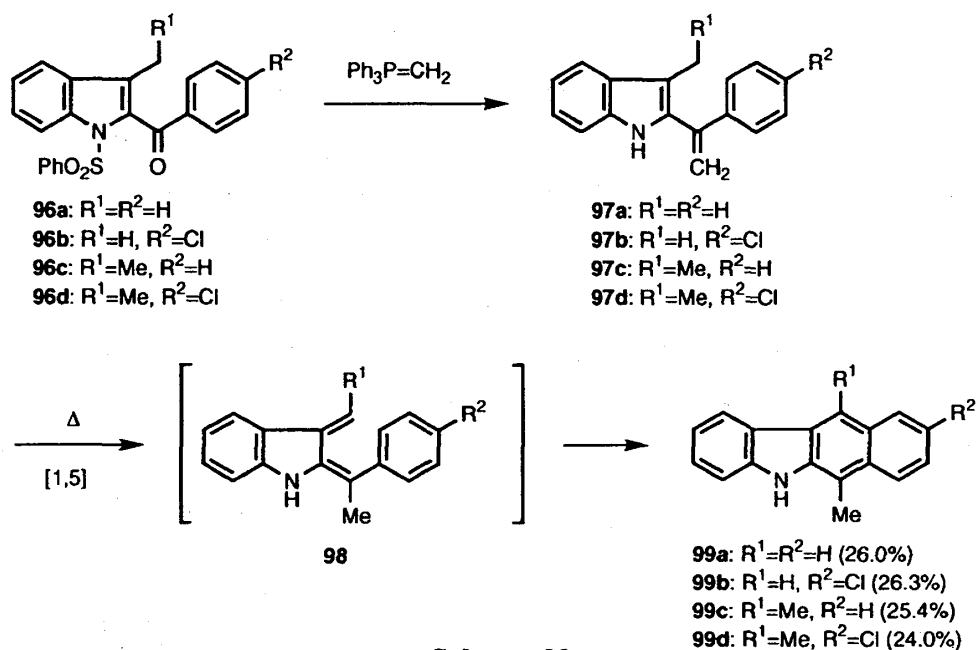
更に、彼らは、この方法を olivacine 合成にも応用している。まず、2-ethylindole (90) と 2-methyl-3-formylpyridine (91) の縮合反応により前駆体 92 へと誘導し、減圧下数分間加熱することで olivacine (14b) 合成を達成している。しかしながら、収率については記載がない。この反応の場合、92 より 2-ethylindole の脱離により化合物 93 に移行し、次いでイミン-エナミンの互変異性が起こりインドール-2,3-キノジメタン部が形成されることでトリエン系 94 (Type 3a) が構築され、環化反応が進行している^{21b)} (Scheme 21)。



Scheme 21

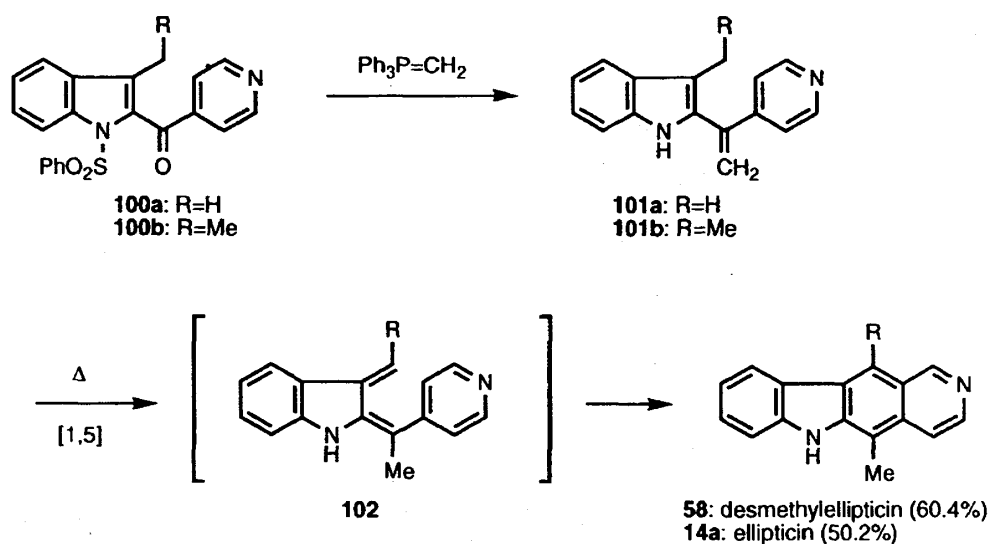
一方、著者らは、Type 3b に相当するインドール-2,3-キノジメタン部を含むトリエン系を発生させることによる電子環状反応を検討し、ベンゾ[b]カルバゾールおよびピリドカルバゾールの新規合成経路の開発を行った。すなわち、2-アルケニルインドール 97a-d を三行程で合成し、3分間 490–500 ℃で加熱すると閉環体 (99a: 26%, 99b: 26.3%) を得ることができた。3-エチルインドール 97c,d では、幾分低温 (400–410 ℃) で閉環反応が

進行し、ベンゾカルバゾール (**99c**: 25%, **99d**: 24%) に誘導できた⁴⁾ (Scheme 22)。



Scheme 22

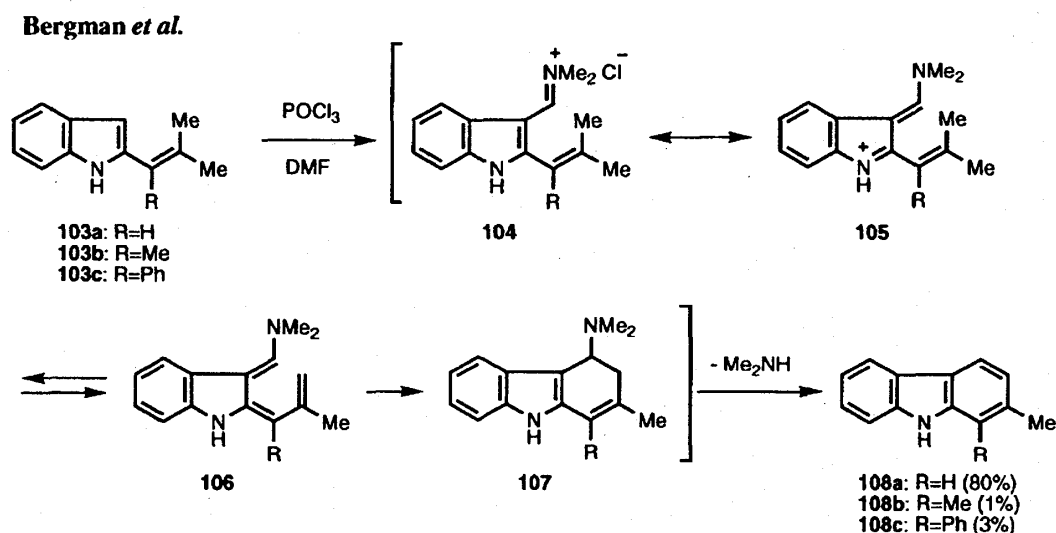
次に、ピリドカルバゾール合成にこの方法を応用してみた。前駆体 **101** を 2-アシルインドール **100** の Wittig 反応、次いで加水分解により誘導した。2-アルケニルインドール **101a** を 500 °C で 3 分間加熱すると閉環体 **58** を収率 60.4% で得た。



Scheme 23

101b は 500 °C で 7 分間加熱すると ellipticine (14a) を収率 50.2% で与えた⁴⁾ (Scheme 23)。これはほぼ同時期に行われた前述の Bergman らの方法 (Scheme 20) に比し、環化反応の過程で異性体を与えないことが利点である。

最後に、Bergman ら²³⁾ は、2-アルケニルインドールを Vilsmeier 試薬処理により得られるイミニウム塩中間体 104 が加熱されることで互変異性が起こり、インドール-2,3-キノジメタン型のトリエン系 106 (Type 3b) が形成され、電子環状反応、ジメチルアミンの脱離と反応が順次進行しカルバゾール 108a-c に誘導することを検討した。しかしながら、2-(1-置換アルケニル)インドール 103b,c の場合は、その置換基 (R=Me, Ph) の存在で立体的に混みあうため、環化反応が進行するコンホメーションのトリエン系 106 に移行できないと考え、この反応がほとんど進行しなかったと説明している (Scheme 24)。



以上、インドールの 2,3-位結合を組み込んだ三つのタイプの共役ヘキサトリエン系に熱電子環状反応を利用した benzo-annulation によりカルバゾール類の合成法を紹介した。著者らは、この三つのタイプのトリエン系を設定し、環化反応に供することでカルバゾール、ベンゾ[b]カルバゾール、およびピリド[4,3-b]カルバゾールの合成法を見出してきた。特に、カルバゾール合成においては、Type 1 の方法が Type 2 あるいは Type 3 より反応条件が緩和なため有効であると考えられる。四環性ベンゾあるいはピリドカルバゾール合成の場合には、Bergman らの方法を含めた Type 2 および Type 3 の方法は *o*-キノジメタンや複素環 *o*-キノジメタン型中間体をかなりの高温条件で発生させる必要があった。

【3】 結 語

生理活性多置換カルバゾールアルカロイドが次々と発見されている中で、今回インドールの2,3-位結合を組み込んだ共役ヘキサトリエン系の電子環状反応によるカルバゾール類合成への一手法を紹介した。しかし、その天然物のほとんどが、今だ手付かずで合成法が確立されておらず、詳細な生理作用の検討が十分になされていない。著者らを含め多くの研究グループが、様々な方法を駆使して、より簡便で効率的なこれら化合物の合成法開発に鎬を削っている。

また、著者らの方法は、カルバゾール類のみならず種々の芳香環あるいは複素芳香環類の 2π 電子を共役ヘキサトリエン系あるいは共役アザヘキサトリエン系(1-アザ、2-アザ、3-アザ)に導入すれば多種多様な縮合複素芳香環化合物の合成に威力を発揮するものと考えている。従って、著者らの基本概念の反応を、具体的な標的化合物で、熱による電子環状反応の有用性を実証しつつ、医薬素材の発見に寄与したいと考えている。

引用文献

1. Ph. D. dissertation of Tominari Choshi at Tohoku University (Professor Keiichiro Fukumoto), March, 1997: References 6, 7b, 7f and 8c-g were utilized.
2. (a) R. B. Woodward and R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 395 (1965). (b) R. B. Woodward and R. Hoffmann, "*The Conservation of Orbital Symmetry*", Verlag Chem, Weinheim, 1970, Chapter 5. (c) I. Fleming, "*Frontier Orbitals and Organic Reactions*", Wiley, London, 1976. (d) E. N. Marvel, "*Thermal Electrocyclic Reactions*", Academic Press, New York, 1980, Chapter 2. (e) W. H. Okamura and A. R. de Lera, in "*Comprehensive Organic Synthesis*", B. M. Trost, I. Fleming, and L. A. Paquette Eds.; Pergamon Press, London, New York, 1991, Vol. 5, pp. 699-750.
3. (a) S. Kano, E. Sugino, and S. Hibino, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 1241. (b) S. Kano, E. Sugino, S. Shibuya, and S. Hibino, *J. Org. Chem.*, **46**, 3856 (1981).
4. (a) S. Kano, E. Sugino, S. Shibuya, and S. Hibino, *J. Org. Chem.*, **46**, 2979 (1981). (b) S. Kano, N. Mochizuki, Y. Yuasa, S. Hibino, and S. Shibuya, *Heterocycles*, **19**, 1033 (1982). (c) S. Kano, E. Sugino, and S. Hibino, *Heterocycles*, **19**, 1673 (1982). (d) S. Kano, N. Mochizuki, S. Hibino, and S. Shibuya, *J. Org. Chem.*, **47**, 3566 (1982). (e) S. Hibino and E. Sugino, *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 1751 (1990).
5. S. Hibino, A. Tonari, T. Choshi, and E. Sugino, *Heterocycles*, **35**, 441 (1994).

6. (a) T. Choshi, T. Sada, H. Fujimoto, C. Nagayama, E. Sugino, and S. Hibino, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2593 (1996). (b) T. Choshi, H. Fujimoto, E. Sugino, and S. Hibino, *Heterocycles.*, **43**, 1847 (1996). (c) T. Choshi, T. Sada, H. Fujimoto, C. Nagayama, E. Sugino, and S. Hibino, *J. Org. Chem.*, **62**, 2535 (1997).
7. (a) S. Hibino, S. Kano, N. Mochizuki, and E. Sugino, *J. Org. Chem.*, **49**, 5006 (1984). (b) S. Hibino, E. Sugino, T. Kuwada, N. Ogura, K. Sato, and T. Choshi, *J. Org. Chem.*, **57**, 5917 (1992). (c) S. Hibino, E. Sugino, T. Yamochi, M. Kuwata, H. Hashimoto, K. Sato, F. Amanuma, and Y. Karasawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 2261 (1987). (d) S. Hibino, E. Sugino, Y. Adachi, K. Nomi, K. Sato, and K. Fukumoto, *Heterocycles*, **28**, 257 (1989). (e) S. Hibino, E. Sugino, T. Choshi, and K. Sato, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1988**, 2429. (f) H. Yoshioka, T. Choshi, E. Sugino, and S. Hibino, *Heterocycles*, **41**, 161 (1995).
8. (a) S. Hibino and E. Sugino, *Heterocycles*, **26**, 1883 (1987). (b) S. Hibino, E. Sugino, N. Ogura, Y. Shintani, and K. Sato, *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 79 (1991). (c) T. Choshi, A. Tonari, H. Yoshioka, K. Harada, E. Sugino, and S. Hibino, *J. Org. Chem.*, **58**, 7952 (1993). (d) T. Choshi, S. Yamada, E. Sugino, T. Kuwada, and S. Hibino, *Synlett*, **1995**, 147. (e) T. Choshi, S. Yamada, E. Sugino, T. Kuwada, and S. Hibino, *J. Org. Chem.*, **60**, 5899 (1995). (f) H. Yoshioka, Y. Matsuya, T. Choshi, E. Sugino, and S. Hibino, *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, 709 (1996). (g) T. Choshi, S. Yamada, J. Nobuhiro, Y. Mihara, E. Sugino, and S. Hibino, *Heterocycles*, **48**, in press(1998).
9. (a) H.-P. Husson, In *The Alkaloids*; A. Brossi, Ed.; Academic Press: New York, 1985; Vol. 26, pp 1-51. (b) P. Bhattacharyya, D. P. Chakraborty, In *Progress in Chemical and Organic Natural Products*, W. Herz, H. Grisebach, G. W. Kirby, C. Tamm, Eds.; Springer Verlag: Wien, 1987; Vol. 52, pp 159-209. (c) D. P. Chakraborty, S. Roy, In *Progress in Chemical and Organic Natural Products*, W Herz, H. Grisebach, G. W. Kirby, C. Tamm, Eds.; Springer Verlag: Wien, 1991; Vol. 57, pp 71-152. (d) D. P. Chakraborty, In *The Alkaloids*, A. Brossi, Ed.; Academic Press: New York, 1993; Vol. 44, pp 257-364.
10. (a) P. M. Jackson and C. J. Moody, *Synlett*, **1990**, 521. (b) P. M. Jackson, C. J. Moody, and R. J. Mortimer, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1991**, 2941. (c) H.-J. Knölker and T. Hopfmann, *Synlett*, **1995**, 981. (d) K. Shin and K.

- Ogasawara, *Chem. Lett.*, **1995**, 289.
11. For recent reviews, see (a) U. Pindur, *Chimia*, **44**, 406 (1990). (b) J. Bergman and B. Pelcman, *Pure Appl. Chem.*, **62**, 1967 (1990). (c) H.-J. Knölker, *Synlett*, **1992**, 371. (d) C. J. Moody, *Synlett*, **1994**, 681. (e) T. Kawasaki and M. Sakamoto, *J. Indian Chem. Soc.*, **71**, 443 (1994). (f) H.-J. Knölker, In *Advances in Nitrogen Heterocycles*; C. J. Moody, Ed.; JAI Press: Greenwich, CT, 1995; Vol. 1, pp 173–204. (g) S. Hibino and E. Sugino, In *Advances in Nitrogen Heterocycles*; C. J. Moody, Ed.; JAI Press: Greenwich, CT, 1995; Vol. 1, pp 205–227.
 12. R. A. Jones and P. M. Fresneda, *Tetrahedron*, **40**, 4837 (1984).
 13. (a) U. Pindur R. Adam, *Helv. Chim. Acta*, **73**, 827 (1990). (b) U. Pindur and R. Adam, *Heterocycles*, **31**, 587 (1990).
 14. J. Bergman and E. Desarbe, *Synlett*, **1997**, 603.
 15. (a) C. Jutz, R. Kirchlechner, and H. Seidel, *Chem. Ber.*, **102**, 2301 (1969). (b) C. Jutz and E. Schmeiger, *Chem. Ber.*, **107**, 2383 (1974). (c) C. Jutz, R. M. Wagner, H.-G. Lobering, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **13**, 737 (1974).
 16. (a) T. Kawasaki, Y. Yoneda, and M. Sakamoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 34. (b) T. Kawasaki, Y. Nonaka, M. Akahane, N. Maeda, and M. Sakamoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 1777.
 17. E. M. Beccalli, A. Marchesini, and T. Pilati, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 579.
 18. W. Steglich, B. Steffan, L. Kopanski, and G. Eckerdt, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **19**, 459 (1980).
 19. (a) R. P. Joyce, J. A. Gainor, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.*, **52**, 1177 (1987). (b) S. M. Weinreb, R. S. Garigipati, J. A. Gainor, *Heterocycles*, **21**, 309 (1984).
 20. R. L. Danheiser, R. G. Brisbois, J. J. Kowalczyk, and R. F. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 3039 (1990).
 21. (a) G. J. Baxter, R. F. C. Brown, and G. L. McMullen, *Aust. J. Chem.*, **27**, 2605 (1974). (b) R. F. C. Brown and G. L. McMullen, *Aust. J. Chem.*, **27**, 2385 (1974).
 22. (a) J. Bergman and R. Carlsson, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 4663. (b) J. Bergman and R. Carlsson, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 4055.
 23. (a) J. Bergman and B. Pelcman, *Tetrahedron*, **44**, 5125 (1988). (b) J. Bergman