

生理活性ピリドインドール群の合成に関する研究

桑田剛志¹⁾、町支臣成、日比野侑

Synthetic Studies of the Bioactive Pyridoindoles

Takeshi Kuwada, Tominari Choshi, Satoshi Hibino

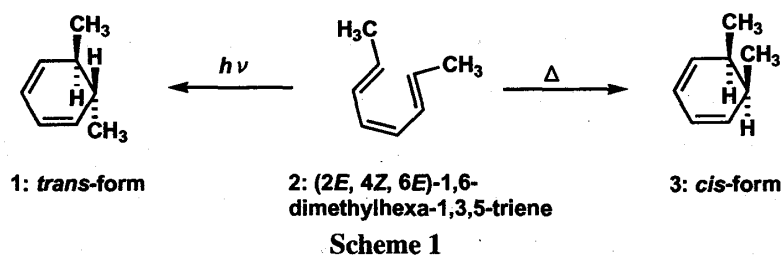
ABSTRACT

Synthetic studies of bioactive products by two types of electrocyclic reactions of 6π electron systems have been described as follows; 1) the synthesis of mutagenic α -carbolines, A α C and MeA α C based on the thermal electrocyclic reaction of an 2-azahexatriene system involving an indole 2,3-bond, and 2) the asymmetric synthesis of β -carboline alkaloids, oxopropaline D and pyridindololes based on the thermal electrocyclic reaction of an 1-azahexatriene system involving an indole 2,3-bond, and the determination of an absolute configuration of (+)-oxopropaline D by the asymmetric synthesis of (*R*)-oxopropalin D acetonide based on the results of theoretical calculations by two *ab initio* MO methods. In addition, a new deprotection method of *N*-methoxymethyl-heterocyclic compounds and its utilization has been also described.

はじめに

複素環化合物は天然物、生体成分由来が多く、医薬品を含め生物活性物質を開発する場合、最も確立の高い化合物群である。このことから複素環化合物は「医薬品の源泉」と称され、古くから有機合成反応の研究対象として膨大な探索がなされてきた。また、ヘテロ原子を持つ誘導体を比較的容易に合成することができることから、様々な反応理論を検証する場として利用されている。

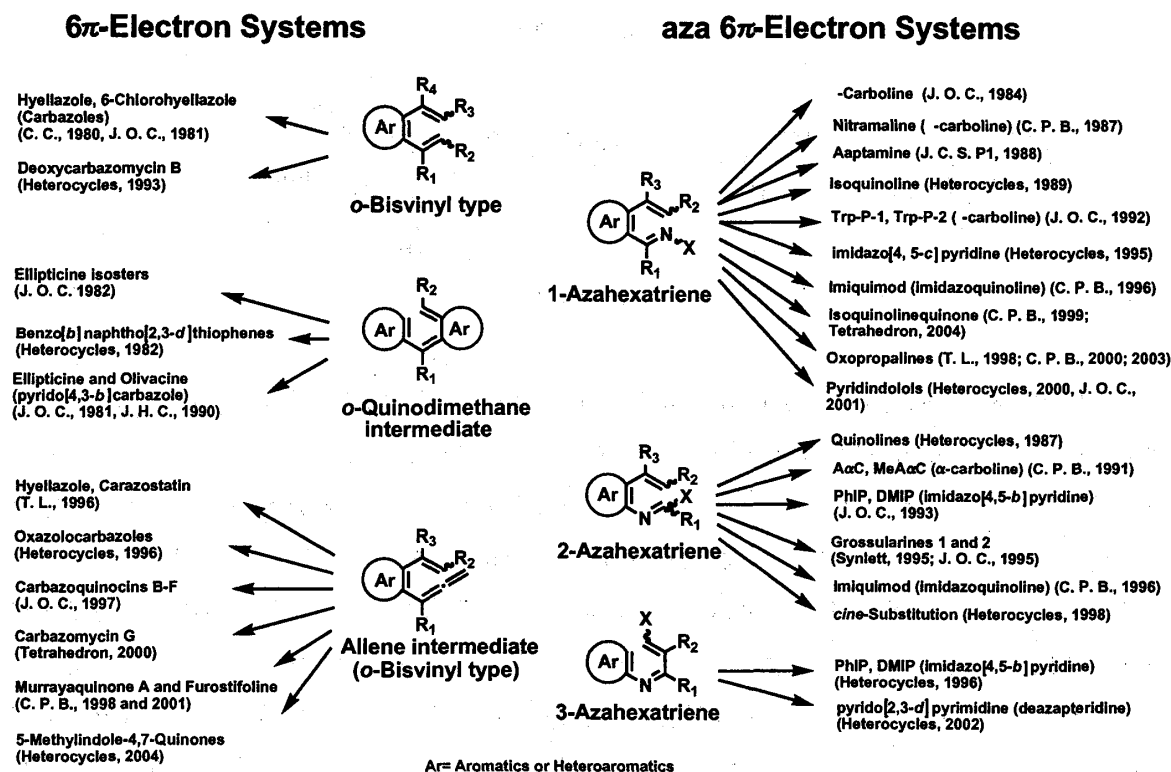
有機合成反応として理論的にも重要な位置を占める Woodward-Hoffmann 則²⁾は、Fukui³⁾らのフロンティア電子理論を土台として体系付けられたものであり、ペリ環状反応を見事なまでに説明可能にした規則である。電子環状反応^{2,4)}は4つに分類されるペリ環状反応の内の一つであり、C₆系（共役ヘキサトリエン系）においては Scheme 1 に示す反応例が有名²⁾で、熱反応の場合は逆旋で閉環しシス型 3 を与え、光反応であれば同旋で閉環しトランス体 1 を与える。このように熱、光といった反応条件を変えることで、容易に立体制御が可能であるため様々な研究がなされてきた。



しかしながら、本反応は Diels-Alder 反応、シグマトロピー転位などと比較した場合、ヘキサトリエンの不安定性等からその活用が格段に遅れていた。Hibino ら⁵⁾は、このことに着目し、芳香環あるいは複素芳香環の 2π 電子を共有することで、安定で容易に調製可能な共役ヘキサトリエン系を利用する熱電子環状反応による複素芳香環の合成、また共役ヘキサトリエン系の6個の炭素のうち1個を窒素原子に置き換えることによって導かれる1-アザヘキサトリエン、2-アザヘキサトリエン、3-アザヘキサトリエン系の熱電子環状反応を利用した種々の縮合ピリジン環の合成研究を推進し、成果を公表してきた。すなわち、安定型共役ヘキサトリエン系である *o*-bisvinyl 型中間体および不安定型共役ヘキサトリエン系の *o*-quinodimethane 型中間体、そして allene 型 (*o*-bisvinyl 型) 中間体を利用することにより抗腫瘍性アルカロイド Ellipticine 類を始めとする様々な天然物の全合成、また、1984年 γ -カルボリン類、チエノピリジン類の合成にアザヘキサトリエン系の活用が可能であることを実証して以来、変異原性物質 Trp-P-1、Trp-P-2、海洋天然物 grossularine-1、-2 などの全合成に成果を見出し、本反応の有用性をさらに証明しつつある (Scheme 2)。

本著は、このアザヘキサトリエン系の熱電子環状反応による縮合ピリジン類合成法の有用性を実証することを目的とし、以下の項目に挙げる標的化合物群の基本構造の主たる分子設計に

本反応を取り入れ、共同研究を推進したものである。

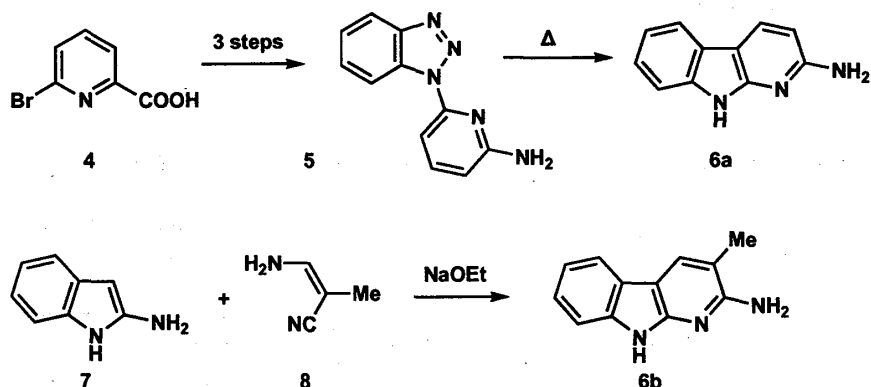


Scheme 2

1. α-カルボリン構造を有する変異原性化合物 AαC および MeAαC の合成研究

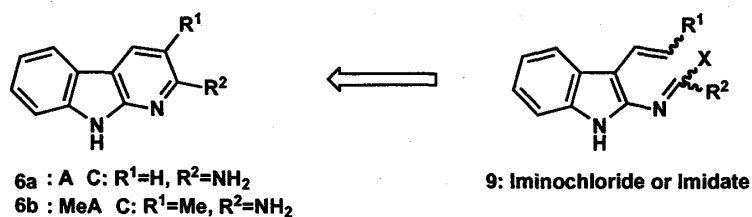
α-カルボリン骨格は、自然界での分布が非常に稀であり、本骨格を有する天然物としては海洋藻類 *Dendrodoa grossularia* より単離、構造決定された抗腫瘍性アルカロイドの grossularine-1 および -2⁶⁾ と、タンパク質、アミノ酸の熱分解産物から単離、構造決定された変異原性化合物 AαC、MeAαC⁷⁾ および近年の神経細胞保護作用物質 mescengricin⁸⁾ が僅かに知られるのみである。

変異原性物質、2-amino-9H-pyrido[2,3-b]indole (**6a**: AαC)、2-amino-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indole (**6b**: MeAαC) は、環境変異原性物質、発癌性物質の広範囲な探索により、タンパク質もしくはアミノ酸の熱分解産物から単離され、X線結晶構造解析等により構造が決定された。これらの化合物の合成は Matsumoto ら⁹⁾ によって、Graebe-Ullmann 反応 (**6a**: AαC)、2-アミノインドール **7** と 2-メチルエナミノニトリル **8** との縮合反応 (**6b**: MeAαC) により既に達成されている。しかしながら、本合成法は収率が非常に低く (AαC: **4** から 3.3%、MeAαC: **7** から 1.7%)、また原料であるベンゾトリアゾール **5**、エナミノニトリル類 **8** の調製が困難であることから、α-カルボリン骨格構築反応としては実用性に乏しい (Scheme 3)。



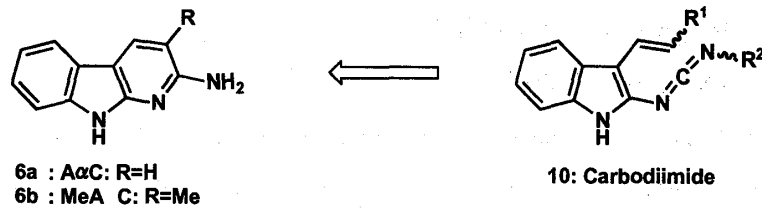
Scheme 3

このようにA α C (6a), MeA α C (6b) の変異原性、発癌性の発現機構に興味を持たれているが、研究に供する化合物の確保に問題があった。著者らは、このことに興味をもち、共役ヘキサトリエン系の2位の炭素を窒素原子に置き換え、芳香環あるいは、複素芳香環の2 π 電子を組み入れた2-アザヘキサトリエン系は電子環状反応により、縮合ピリジン環に変換できることが報告¹⁰⁾されており、 α -カルボリン構造の分子設計に2-アザヘキサトリエン化合物の熱電子環状反応の活用を考えた。そこで、まずそれらの経路、すなわち2-アザヘキサトリエン中間体9として、イミノクロリド、イミデートを経由する合成法を利用し、 α -カルボリン骨格構築の検討を行った (Scheme 4)。しかしながら、予備実験の段階で α -カルボリンは合成できるものの低収率であったため、いずれも良好な結果を与えなかった。



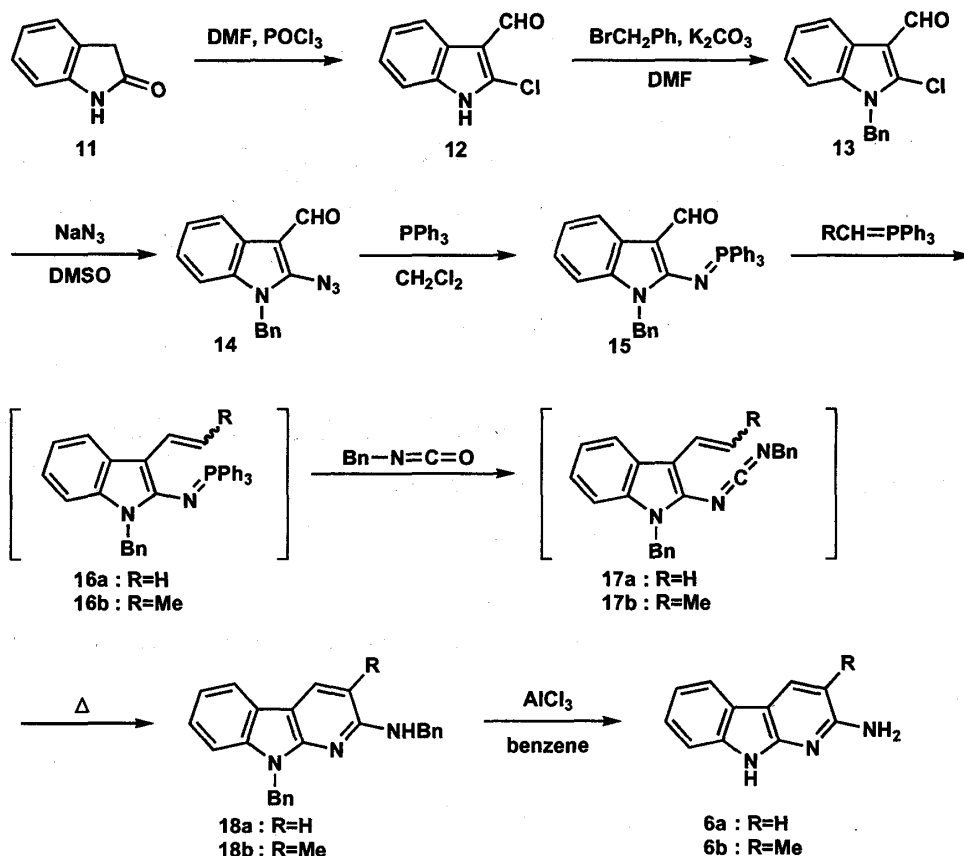
Scheme 4

そこで、アジドとトリフェニルホスフィンが脱窒素縮合して得られるイミノホスホランは、適当なカルボニル基を有する一連の化合物と反応し、シッフ塩基などへ変換されるという aza-Wittig 反応に着目し、2-アザヘキサトリエン系の中間体10としてそれらを用いることができれば、電子環状反応により α -カルボリン骨格が構築できると考え、これを利用した閉環反応を検討した (Scheme 5)。



Scheme 5

出発原料のオキシインドール **11** から、3工程でアジド体 **14** を得た。アジド体 **14** にトリフェニルホスフィンを作用させ、イミノホスホラン体 **15** として単離した後、Wittig反応に付し、アルケン体 **16a, b** に導いた。溶媒を減圧下留去した後、単離することなく溶媒をトルエンに置換し、ベンジルイソシアナート存在下、加熱還流することにより aza-Wittig 反応、熱環化反応が進行しジベンジル- α -カルボリン体 (**18a**: 75.5%、**18b**: 71.3%) がいずれも好収率で得られた。次に標的化合物である A α C (**6a**) ならびに MeA α C (**6b**) に導くための脱ベンジル化を、酢酸中、10%Pd-Cもしくは5%Pt-Cを用いた接触還元を種々の温度条件で検討したが、2位のアミノベンジル基が選択的に脱ベンジル化されたのみで、インドール窒素に結合したベンジル基は還元的手法では開裂されないことが判明した。そこで村上らの方法、¹¹⁾すなわちベンゼン中、塩化アルミニウムを用いる脱ベンジル化を検討したところ、首尾よく双方が脱ベンジル化され、目的の A α C (**6a**: 71.4%)並びに MeA α C (**6b**: 81.1%)を得ることができ、新規合成経路の開発を達成した (Scheme 6)。¹²⁾



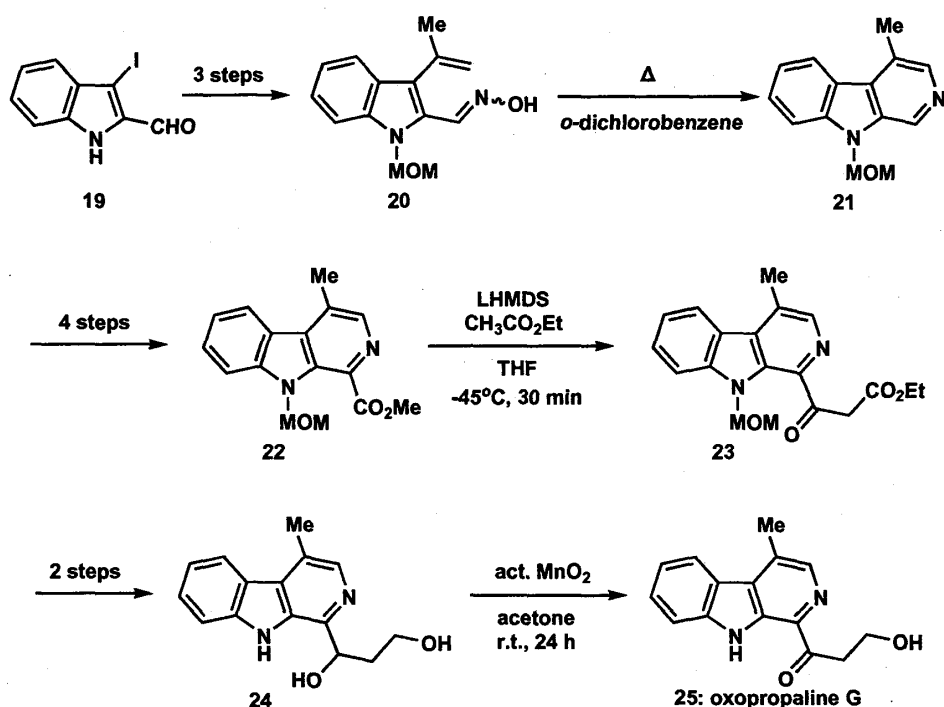
Scheme 6

2. β -カルボリン構造を有する天然物合成

2-1. (+)-oxopropaline Dの不斉合成

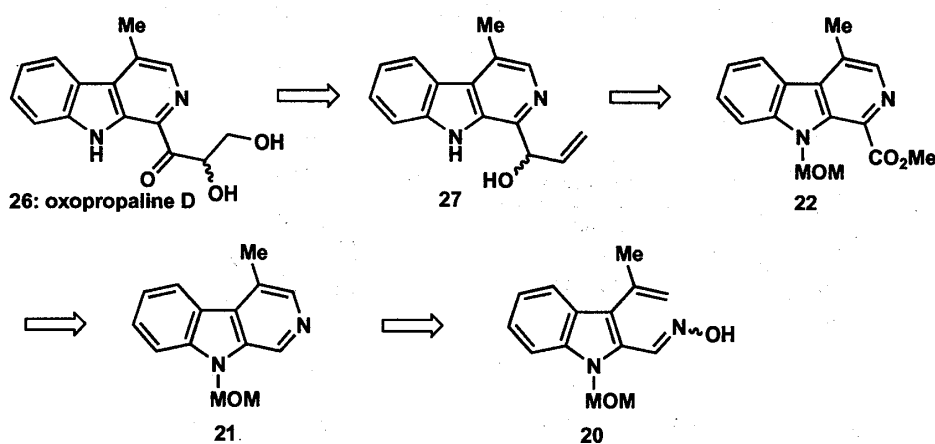
(+)-Oxopropaline D (**26**) は lavendamyacin 産生菌株 *Streptomyces*. sp. G324 から阿部らによって単離、構造決定された抗腫瘍性抗生物質 oxopropaline 類の一つである。¹³⁾ その構造は β -カルボリンで、1 位側鎖上の C₁₁ 位の絶対構造は未だに明らかにされていなかった。そこで著者らは、その全合成と絶対配置の決定を目的とした。

Hibino らは、すでに Scheme 7 に示すように 1-アザヘキサトリエン系 **20** に対する熱電子環状反応を鍵反応として利用した縮合ピリジン類の合成法を活用した β -カルボリン構造の oxopropaline G (**25**) の最初の全合成¹⁴⁾ に成功している。



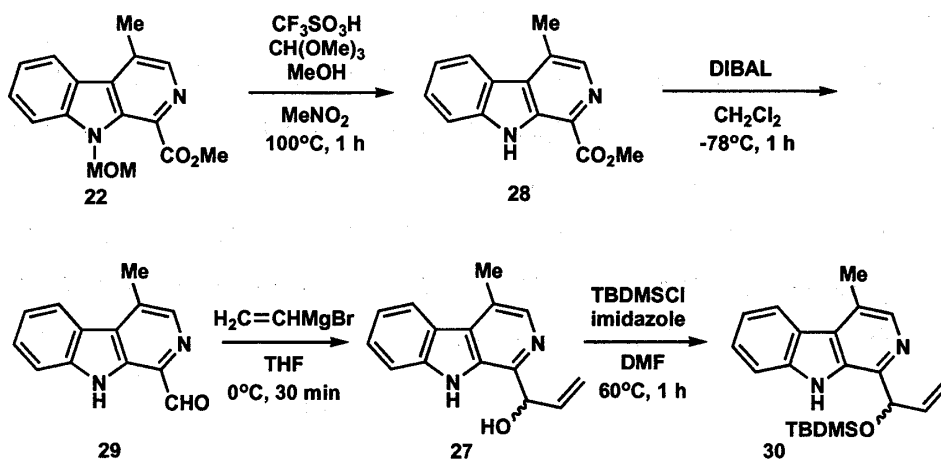
Scheme 7

ここに示した oxopropaline G (**25**) の合成法を活用することとし、oxopropaline D (**26**) の全合成を計画した (Scheme 8)。すなわち、oxopropaline D (**26**) の 1 位アシル基上の 1,2-ジオール部の導入に際しては、アリルアルコール体 **27** に対する不斉ジオール化反応を検討することとし、そのアリルアルコール部はエステル体 **22** からの誘導を計画した。そのエステル体 **22** は、Scheme 7 に示したように oxopropaline G (**25**) 合成の際の合成中間体 **22** を利用し、以下のように全合成を実施した。



Scheme 8

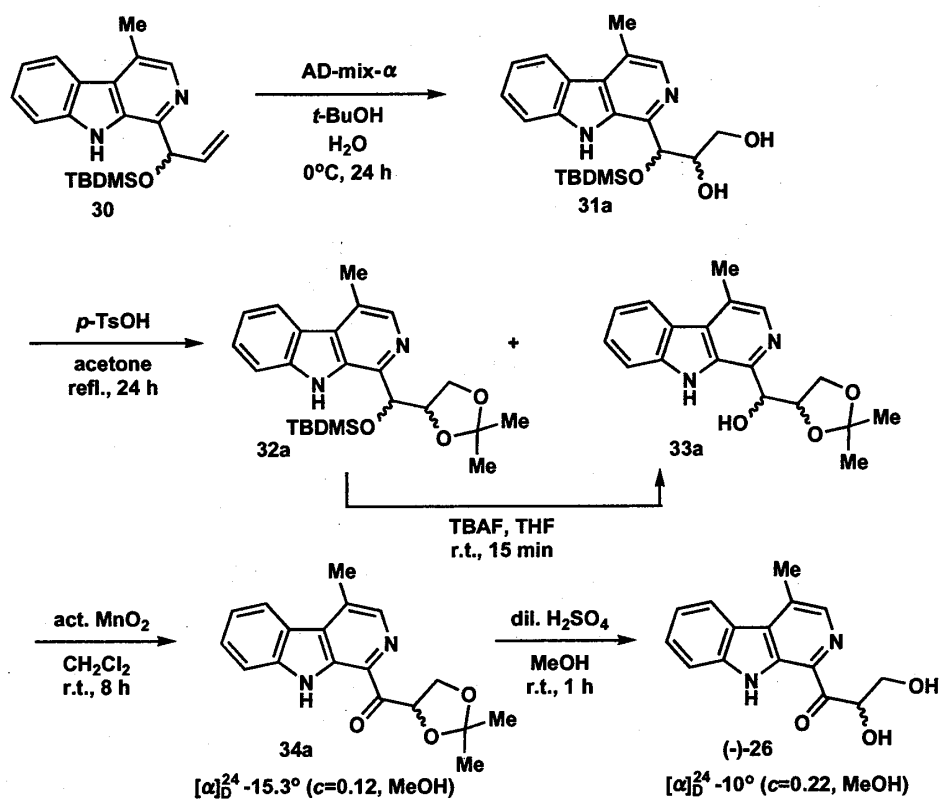
鍵化合物となるエステル **22** は、oxopropaline G (**25**) の合成法に従って合成した。次いで、エステル体 **22** の MOM 基の除去を、oxopropaline G (**25**) 合成の過程で見出された方法、¹⁴⁾ すなわち、ニトロメタン (MeNO₂) 中オルトギ酸メチル (CH(OMe)₃)、MeOH、およびトリフルオロメタンスルホン酸 (CF₃SO₃H) 処理を行い、鍵化合物の β-カルボリン体 **28** を得ることができた。続いて、β-カルボリン体 **28** を diisobutylaluminium hydride (DIBAL) 還元により、ホルミル体 **29** へ誘導した後、vinylmagnesium bromide との Grignard 反応により逆合成経路 (Scheme 8) で示したアリールアルコール **27** を得、そのアルコール部を *tert*-butyldimethylsilyl (TBDMS) 基で保護したシリルアリールエーテル **30** へと誘導した。



Scheme 9

次にシリルアリールエーテル **30** に対し、Sharpless らによって開発された不斉ジオール化反応¹⁵⁾ である AD-mix- α との酸化反応により、1,2-ジオール体 **31a** へ変換し、続いてそのジオール部をアセトナイド **32a** へと導いた。その際、**32a** から脱シリル化が進行したアルコール体 **33a** との混合物として得られた。シリル体 **32a** は tetrabutylammonium fluoride (TBAF) 処理により脱シリル化し、アルコール体 **33a** へ導いた。さらに、活性 MnO₂ による酸化を行い (-)-oxopropaline D

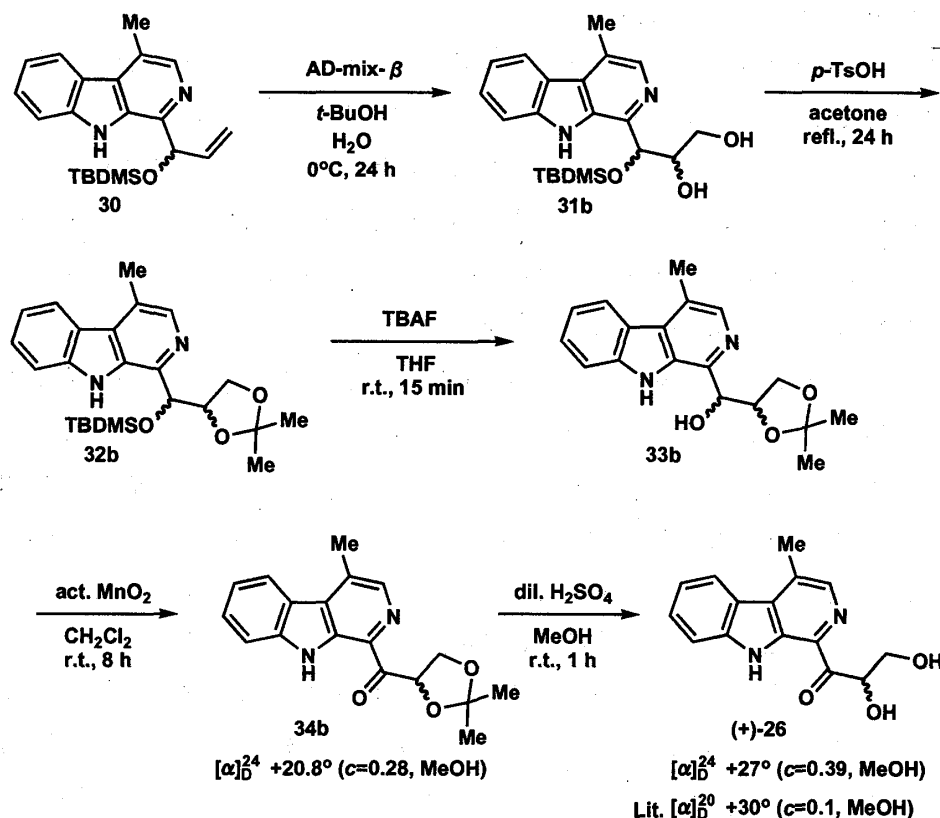
acetone (34a: $[\alpha]_D^{24} -15.3^\circ$ ($c=0.12$, MeOH, 90%ee by HPLC) へと誘導することができた (Scheme 10)。



Scheme 10

一方、シリルアリルエーテル **30** を AD-mix- β による不斉ジオール化に付し、1,2-ジオール **31** とした後、上述の方法に従い、(+)-oxopropaline D acetone (34b: $[\alpha]_D^{24} +20.8^\circ$ ($c=0.28$, MeOH), 95%ee by HPLC) を得ることができた (Scheme 11)。

最後に、この両ケトン体 (**34a**, **34b**) をそれぞれ 0.8% 希硫酸にてすばやく処理し、(-)-oxopropaline D (**26a**: 72%ee by HPLC) および(+)-oxopropaline D (**26b**: 93%ee by HPLC) の両エナンチオマーを得ることができた (Scheme 10, Scheme 11)。



Scheme 11

このようにして得られた両エナンチオマー (**26a** および **26b**) は、文献¹³⁾記載の各種スペクトルデータと一致した。そのうち、AD-mix-βによるアリルシリルエーテル**30**の不斉ジオール化によって得られた(+)-oxopropaline D (**26b**)の比旋光度 $[\alpha]_D^{24} +27^\circ$ ($c=0.39$, MeOH)が天然物 oxopropaline Dの比旋光度 $[\alpha]_D^{20} +30^\circ$ ($c=0.1$, MeOH)¹³⁾と近似値を示した。

以上のように、1-アザヘキサトリエン系の熱電子環状反応により、1,4-ジ置換-β-カルボリン骨格合成を経由して、(+)-oxopropaline D (**26b**)の全合成を達成することができた。また、そのエナンチオマー(-)-oxopropaline D (**26a**)の全合成も達成することができた。¹⁶⁾

2-2. (R)-oxopropaline Dの比旋光度計算とそれに基づく(R)-(+)-oxopropaline D acetonideの不斉合成による(+)-oxopropaline Dの絶対配置の決定

前節で合成した(+)-Oxopropaline D (**26b**)の絶対配置は、Sharpless酸化の法則¹⁵⁾からS配置を持つと予想される。しかし、これはあくまでも立体的要因を無視した予測であり、実験的に決定したものではない。そこで、(R)-Oxopropaline Dの比旋光度の理論計算から絶対配置を予測し、その結果に基づいて不斉合成を行い、(+)-Oxopropaline Dの絶対配置を決定することとした。

(1) (R)-Oxopropaline D の比旋光度計算

理論計算から求められる鏡像体 (R-配置と S-配置) の比旋光度は、絶対値が同じで符号が異なる結果を与えることが知られている。すなわち、理論計算から絶対配置を決定するには、R-配置または S-配置のいずれかの絶対配置をもつ化合物の比旋光度の理論計算を行えばよいことになる。Kondru ら¹⁷⁾ は計算から得られた比旋光度の値と符号から絶対配置を決定することができると報告している。そこで、著者らは (R)-Oxopropaline D の比旋光度の理論計算を行ない、得られた比旋光度の値と符号から絶対配置を予測することとした。

分子の安定な最適化構造 (幾何学構造) は半経験的分子軌道法 (semi-empirical MO 法) と非経験的分子軌道法 (*ab initio* MO 法) で異なることが知られている。そこで、分子の幾何学構造を決定するため、まず semi-empirical MO 法 MNDO-AM1 (A 法)¹⁸⁾ と *ab initio* MO 法 HF/3-21G* (B 法)¹⁹⁾ を用いて配座探索を行ない、ボルツマン分布が 1% 以上を示す配座だけを抽出した。次いで、それぞれの方法で抽出した配座について、*ab initio* MO 法 HF/6-31G* で最適化を行なった。2つの方法で得られた配座を比旋光度の計算に用いた。

一方、比旋光度の計算は *ab initio* MO 法で用いる基底関数に依存することが知られている。そこで、本研究では基底関数依存性を検討するため、*ab initio* MO 法による比旋光度の計算は 6-31G* と 6-31G** の 2つの基底関数を用いて行なった。

Table 1 に本研究で求めた比旋光度の計算結果を示す。基底関数 6-31G* での比旋光度は $[\alpha]_D +138 \pm 9^\circ$ (A 法)、 $[\alpha]_D +52 \pm 31^\circ$ (B 法) で、6-31G** での比旋光度は $[\alpha]_D +139 \pm 10^\circ$ (A 法)、 $[\alpha]_D +61 \pm 29^\circ$ (B 法) である。この結果から、(R)-oxopropaline D の比旋光度は B 法の結果が A 法の結果に比べて天然物 $[\alpha]_D +27^\circ$ とほぼ偏差内で一致していることが明らかである。その上、(R)-oxopropaline D はいずれの方法でも比旋光度の符号が正であることを示した。従って、(R)-oxopropaline D の比旋光度の計算結果は基底関数依存性を示さないことが分かった。

Table 1. Theoretical Specific Rotation Angles of (R)-Oxopropaline D in Methanol Solution

Basis set used in specific rotational angles	$[\alpha]_D \pm 2\sigma$, Conformational Search by	
	HF/3-21G*	MNDO-AM1
HF/6-31G*	+52 ± 31	+138 ± 9
HF/6-31G**	+61 ± 29	+139 ± 10

All units are degree

Table 2に比旋光度の計算に用いる配座、比旋光度と存在確率を示す。Table 2から明らかなように、計算に用いた配座がA法では6個で、B法では8個であり、2つの方法で配座の数が異なることが分かる。また、最安定構造はいずれの方法でもFig. 1に示すように3つの内部水素結合を形成した配座であった。しかし、負の比旋光度を与えるID 2,3,6の配座がA法では得られず、+128°の比旋光度を示すID 1の存在確率が約70% (B法: 約48%) と高いために、A法で求めた比旋光度が大きな正の値を示したことが明らかとなった。

以上の比旋光度の理論計算結果から、配座探索はsemi-empirical MO法ではなく、比較的小さな基底関数であっても*ab initio* MO法で行なうことが望ましいことが分かった。また、基底関数6-31G*と6-31G**で計算した比旋光度はそれぞれ+52°と+61° (B法)及び+138°と+139° (A法)であり、基底関数は比旋光度の計算結果に影響を与えないことが明らかとなった。(R)-oxopropaline Dがいずれの方法でも正の比旋光度を与えることから、本理論計算の結果は実測された天然物(+)-oxopropaline DがR-配置であると予測することができた。

Table 2. Conformer's Specific Rotation Angles and Boltzmann Population of (R)-Oxopropaline D Optimized by HF/6-31G*

ID	[α] _D (degree)	HF/3-21G** ^{a)}	MNDO-AM1 ^{a)}
		Population ^{b)} (%)	Population ^{b)} (%)
1	+128	47.5	70.7
2	-160	21.8	
3	+48	15.1	22.6
4	-92	10.2	
5	+23	1.9	2.9
6	-82	1.4	
7	+124	1.3	1.9
8	+37	0.8	1.3
9	-104		0.6

a) HF/6-31G* and MNDO-AM1 methods are used in conformational search.

b) Boltzmann population are calculated at T=300K.

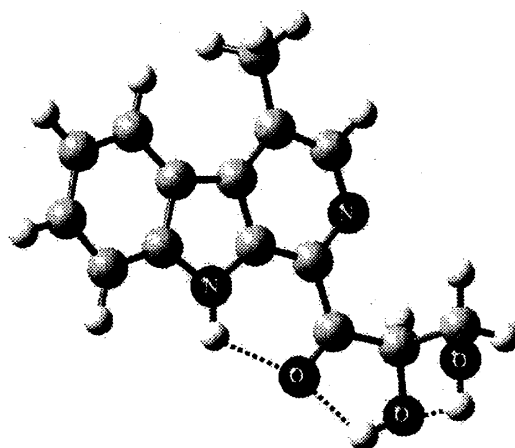
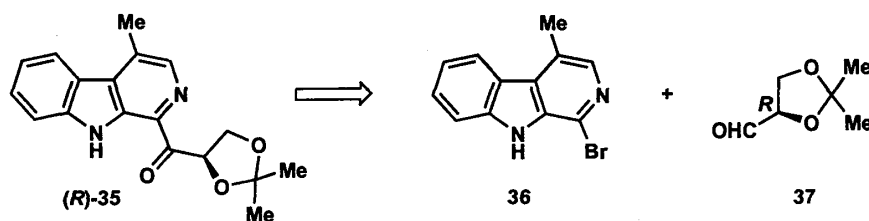


Fig. 1. Most Stable Conformer of Oxopropaline D Optimized by HF/6-31 G*

(2) (*R*)-Oxopropaline D acetonide の不斉合成

(*R*)-oxopropaline D の比旋光度の理論計算結果が+の旋光性を示すことから、天然物(+)-oxopropaline D は *R*-配置であることが予測されたため、(*R*)-oxopropaline D acetonide を不斉合成し、先に合成した(+)-oxopropaline D acetonide の比旋光度 ($[\alpha]_D^{20} +20.8^\circ$)、HPLC での挙動等を比較し、絶対構造を決定することとした。

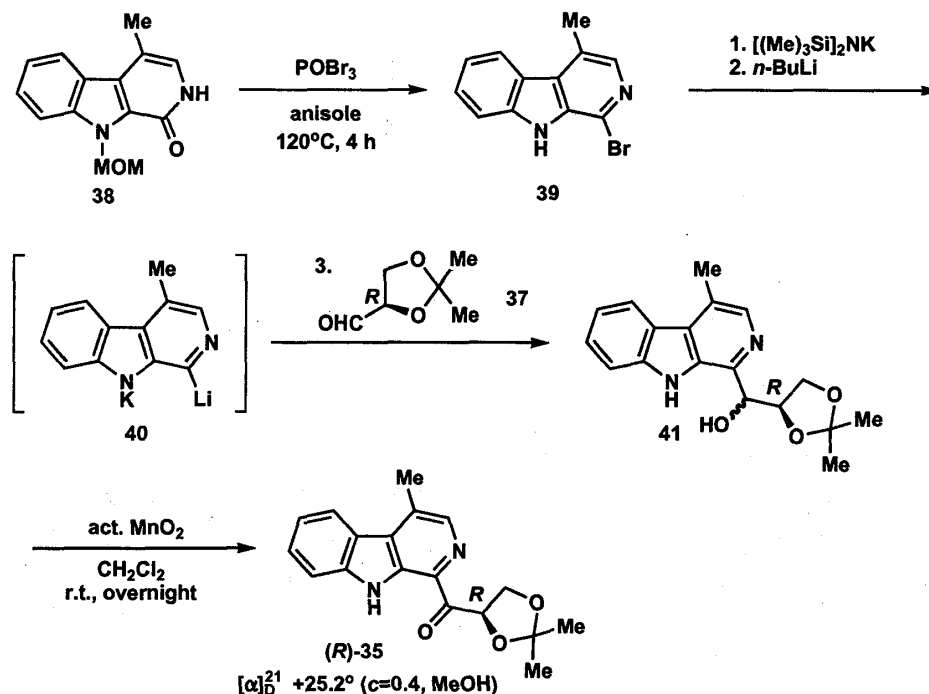
合成法としてはキラルプール法、すなわち容易に入手できる光学活性化合物を原料とし、そのキラリティーを直接標的化合物中に導入する方法で、(*R*)-oxopropaline D acetonide **35** の合成を計画した。すなわち、 β -カルボリンの1位でアニオンを発生させ、D-mannitol から合成できる (*R*)-glyceraldehyde acetonide **37** を反応させる方法により、(*R*)-(+)-oxopropaline D acetonide **35** を合成することとした (Scheme 12)。



Scheme 12

Scheme 13 に示すように、上述の合成中間体であるピリドン体 **38** を anisole 中オキシ臭化リン (POBr_3) 処理し 1-bromo- β -carboline 体 **39** を合成した。 β -カルボリン **39** の1位炭素上でアニオンを発生させる方法として、Hildebrand らの方法²⁰⁾ をもとに、種々条件検討を行った結果、塩基として $[(\text{Me})_3\text{Si}]_2\text{NK}$ と *n*-BuLi を使用する条件が中間体のリチウム塩 **40** を与え、(*R*)-glyceraldehyde acetonide **37** を添加すると低収率ながらアルコール体 **41** が得られた。そのアルコー

ル体 **41** を活性 MnO_2 により酸化することで、臭素体 **39** から 2 工程 25% の収率でケトン体 (*R*)-(+)-oxopropaline D acetonide **35** を得ることができた。



Scheme 13

ここで得られたケトン体 **35** と、先に合成した 2 種のアセトナイド保護体 [(-)-**34a**, (+)-**34b**] を HPLC による同定を試みた。Fig. 2 に示すように、(-)-**34a** と (*R*)-(+)-**35** との混合では当然のことながら retention time は一致しなかったが、(+)-**34b** と今回合成した (*R*)-(+)-**35** との混合では retention time が完全に一致した。従って、(+)-**34b** と (*R*)-(+)-**35** は同一化合物であることが判明した。この結果から、(+)-**34b** の 11 位の絶対配置は *R*-配置であり、この化合物から誘導された (+)-oxopropaline D (**26b**) および天然物 oxopropaline D の 11 位の絶対配置は、*R*-配置であることが判明した (Scheme 14)。²¹⁾

以上のように、前項において (*R*)-oxopropaline D の比旋光度の理論計算が + の旋光性を示すことから、天然物 (+)-oxopropaline D (**26**) は *R* 体であることが予測された。この結果に基づいて (*R*)-glyceraldehyde acetonide **37** をキラル合成素子として用い (*R*)-oxopropaline D acetonide **35** ($[\alpha]_D +25.2^\circ$) を合成した。これは不斉合成した (+)-oxopropaline D acetonide **34b** の HPLC の挙動および比旋光度 ($[\alpha]_D +20.8^\circ$) と一致した。したがって、絶対配置が報告されていなかった天然物 (+)-oxopropaline D の C_{11} の不斉中心の絶対配置が *R* であることを本研究により明らかにすることができた。

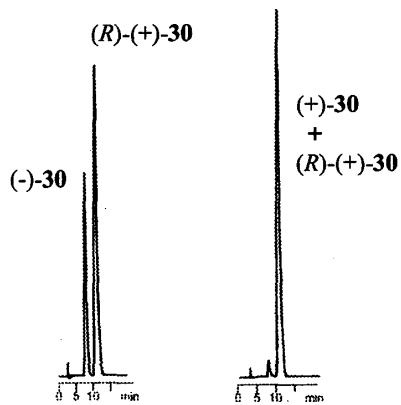
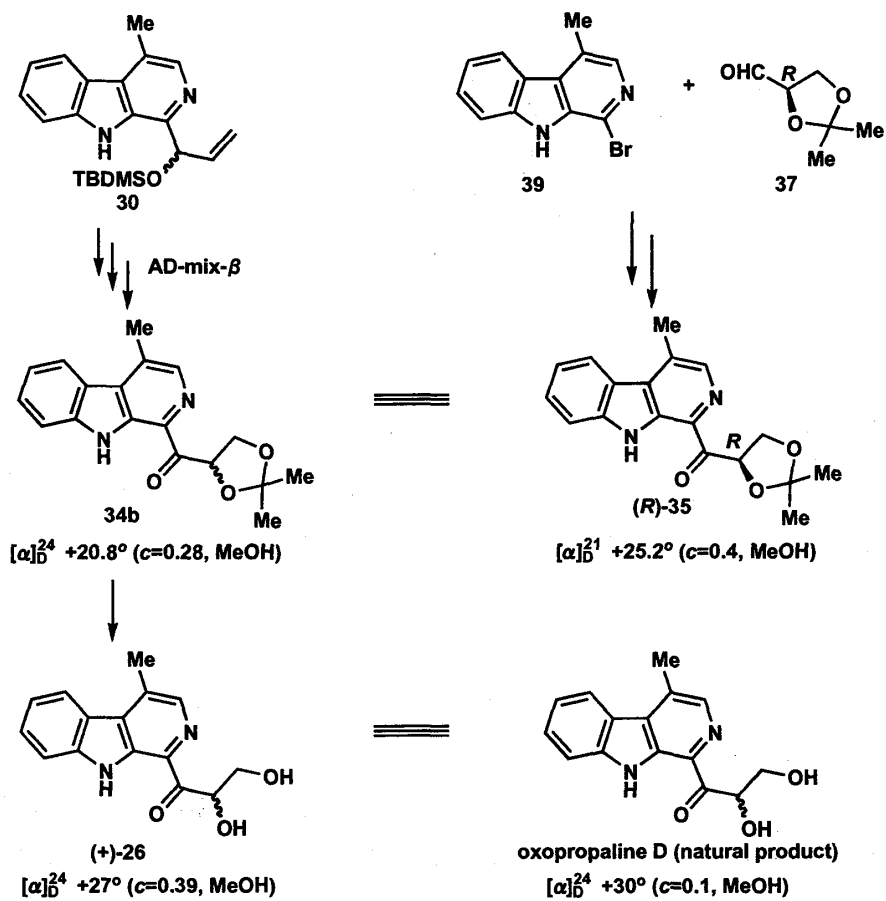
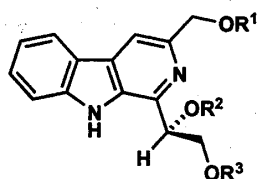


Fig. 2



Scheme 14

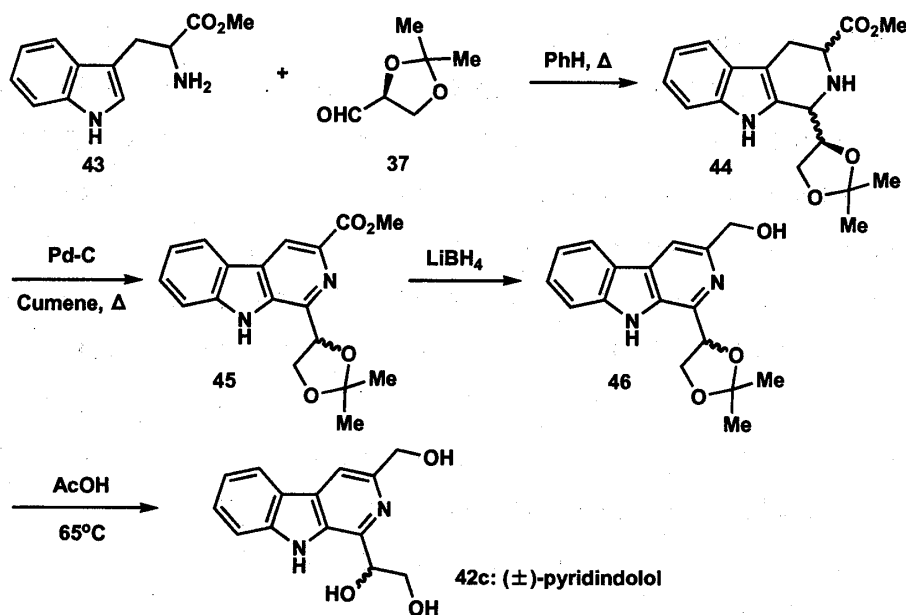
2-3. Pyridindolol 群の不斉合成



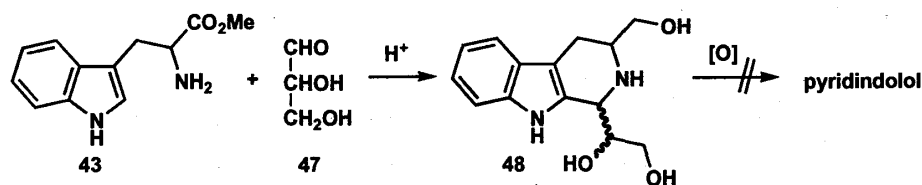
- 42a : pyridindolol K1 : R¹=R³=COCH₃, R²=H
 42b : pyridindolol K2 : R¹=COCH₃, R²=R³=H
 42c : pyridindolol : R¹=R²=R³=H

Scheme 15

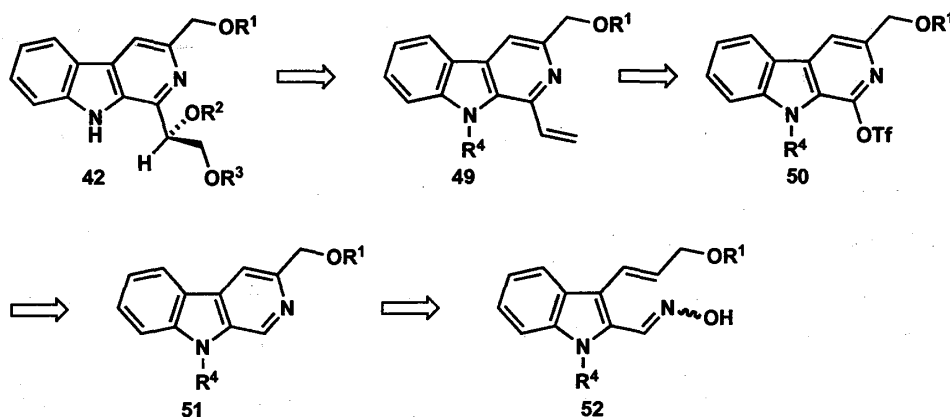
Pyridindolol 類 **42** は 1975 年梅沢ら²²⁾ により *Streptomyces albovericillus* から、また pyridindolol K1 (**42a**) および pyridindolol K2 (**42b**) は 1997 年大村ら^{23, 24)} によって *Streptomyces* K93-0711 より単離構造決定された化合物である。さらに、キラル中心である C₁₄ は R 配置であること、Pyridindolol K1、K2 には抗腫瘍活性があることも合わせて報告されている。ところで、Pyridindolol 類 (**42a-c**) の全合成に関する試みは、pyridindolol (**42c**) についてのみ報告されている。すなわち、Cook ら²⁵⁾ は Scheme 16 に示すようにトリプトファン **43** と (R)-グリセルアルデヒドアセトニド **37** との Pictet-Spengler 反応により 1,2,3,4-テトラヒドロ-β-カルボリン体 **44** に誘導し、次いで酸化し、1,3-ジ置換-β-カルボリン体 **45** を得ている。しかしながら、酸化の行程 (**44** → **45**) でラセミ化が進行し、本ルートを経て得られた最終物 **42c** はラセミ体の (±)-pyridindolol であったと報告されていた (Scheme 16)。なお、Cook ら²⁵⁾ の報告に先立ち、大木ら²⁶⁾ はテトラヒドロ-β-カルボリンの合成を行っていたが酸化過程で成果を見出せなかったと報告している (Scheme 17)。



Scheme 16



Scheme 17



Scheme 18

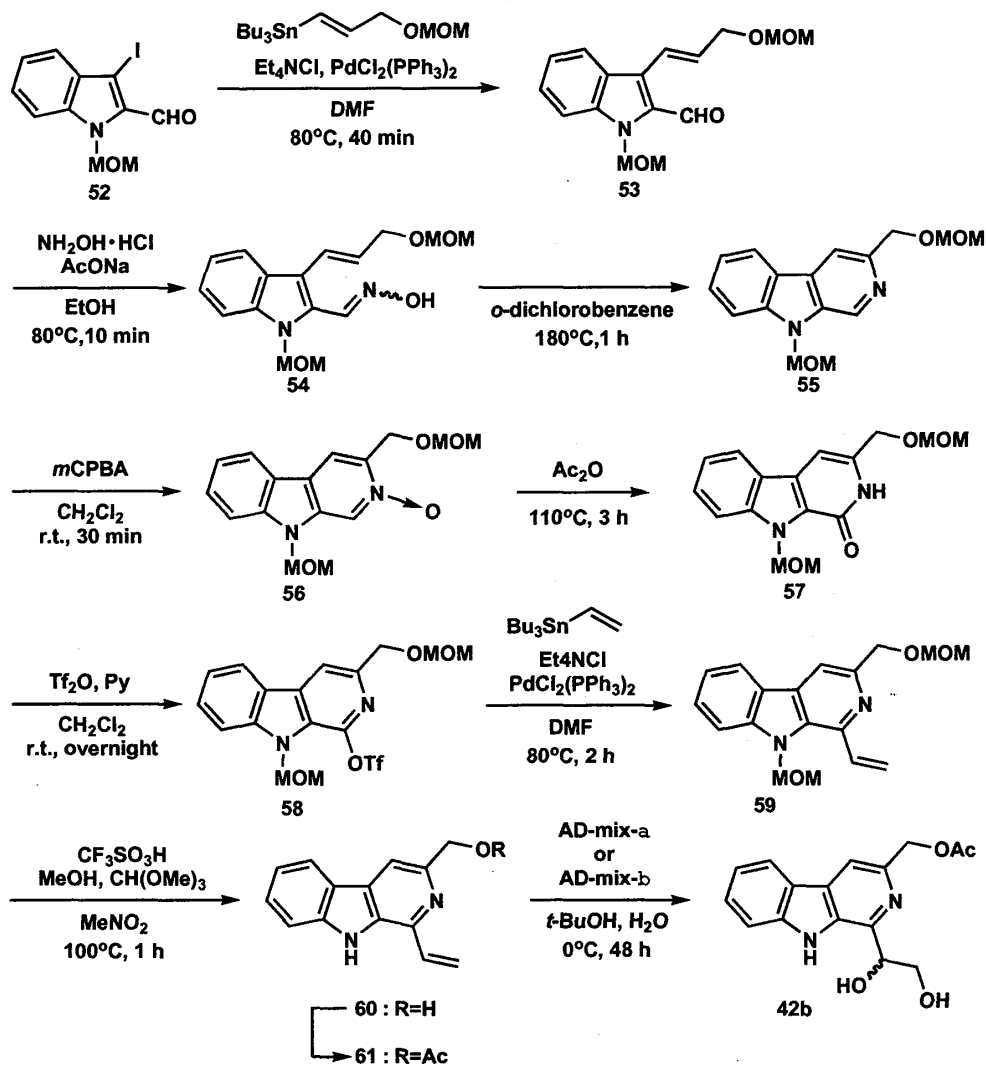
これらの化合物も oxopropaline 類と同様に β -カルボリン骨格を有しており、1-アザヘキサトリエン **52** に対する熱電子環状反応を利用し、**51** を構築後、官能基変換により全合成を行うこととした。

2-ホルミルインドール **52** をアルケニルスズとのクロスカップリング反応をパラジウム触媒存在下行い、3-アルケニルインドール **53** へと誘導することができた。次に、酢酸ナトリウム存在下アルコール中、ヒドロキシルアミンと処理し、1-アザヘキサトリエン系に相当するオキシム **54** に誘導し、*o*-dichlorobenzene 中、熱電子環状反応を行ったところ、良好な収率で環化反応が進行した。続いて、 β -カルボリン **55** を *m*CPBA と反応させ *N*-オキシド体 **56** へ導くことができた。得られた β -カルボリン-*N*-オキシド **56** を無水酢酸中で加熱攪拌し、ピリドン体 **57** へと変換したのち、*O*-トリフレート体 **58** へ誘導した。続いて、*O*-トリフレート体 **58** にパラジウム触媒存在下、ビニルスズとのクロスカップリング反応を行うことにより、1-ビニル- β -カルボリン体 **59** を得ることができた。このようにして得られた1-ビニル- β -カルボリン体 **59** の窒素原子の MOM 基の脱保護を MeNO₂ 溶液中、CH(OMe)₃ 存在下 CF₃SO₃H 処理を行い、 β -カルボリン体 **60** に導くことができた。さらに、pyridindolol K2 (**42b**) に誘導するためにアルコール部分をピリジン存在下、無水酢酸によりアセチル化し、*O*-アセチル体 **61** へと導いた。次に、*O*-アセチル体 **61** に対し、AD-mix- α あるいは β を反応させたところ、66%、60% と高収率ではないが、不斉収率は 99.2%ee、99.6%ee と高立体選択的に不斉ジオール化が進行することがわかった。不斉収率は、キラルカラムを用いた HPLC により計算した。この結果から AD-mix- α を使用した場

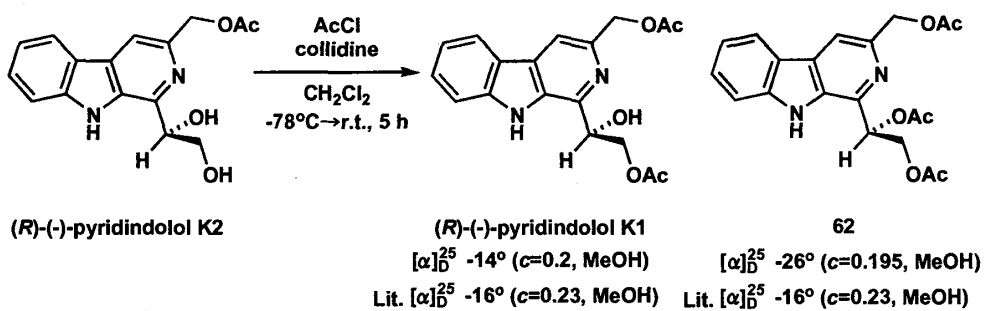
合、 $[\alpha]_D^{23} +33.0^\circ$ ($c=0.212$, in MeOH) の旋光度を持つ (+)-pyridindolol K2 ((+)-(42b))、AD-mix- β からは、 $[\alpha]_D^{23} -33.8^\circ$ ($c=0.195$, in MeOH) の旋光度を持つ (-)-pyridindolol K2 (-)-(42b) が得られたことになり、(+)-pyridindolol K2 ((+)-(42b)) およびそのエナンチオマーの (-)-pyridindolol K2 ((-)-(42b)) の全合成をそれぞれ高エナンチオ選択的に達成することができた。また、(-)-pyridindolol K2 ((-)-(42b)) は、旋光度及び他のスペクトルデータが天然物のデータと一致し、絶対配置は*R*と決定されているので、ここに(*R*)-(-)-pyridindolol K2 (42b) の全合成となった。さらに、(*R*)-(-)-pyridindolol K1 (42a) の合成については、先に合成した(*R*)-(-)-pyridindolol K2 (42b) の1-位のジオール部の1級アルコールのみを選択的にアセチル化する条件が必要となる(Scheme 20)。そこで、塩基としてCollidineを用いる条件²⁷⁾を参考に、反応条件の検討を行った。反応温度は反応開始時-78℃に冷却し、1時間後室温まで昇温させる条件が最も収率良く(*R*)-(-)-pyridindolol K1 (42a) を得ることがわかった。

最後に、(*R*)-(-)-pyridindolol K2 (42b) から(*R*)-(-)-pyridindolol (42c) への誘導のため、42bの脱アセチル化を検討した。まず、大村ら²⁴⁾によりトリアセチル体 62 を1M MeONa/MeOHで処理し、(*R*)-(-)-pyridindolol (42c) の合成が成されていることから、この方法に準じ、(*R*)-(-)-pyridindolol K2 (42b) から pyridindolol (42c) への誘導を検討したが、目的物は得られず、構造不明物を得るのみであった。そこで、炭酸カリウム水溶液による加水分解条件を用いた。すなわち、(*R*)-(-)-pyridindolol K2 (42b) のMeOH溶液中に炭酸カリウム溶液を滴下したところ、目的とする(*R*)-(-)-pyridindolol (42c) を77%の収率で得ることができた。合成した42aおよび42cの比旋光度を含む諸データは、天然物の諸データと一致した。

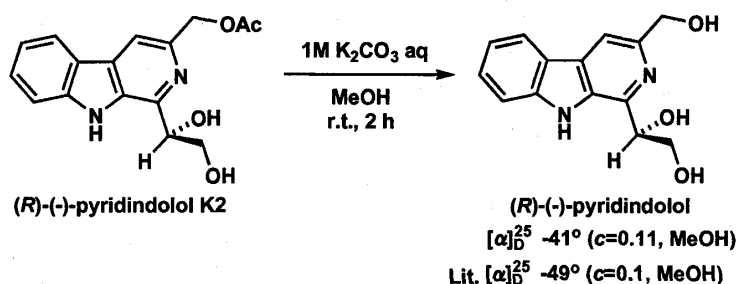
以上のように、1-アザヘキサトリエン系の熱電子環状反応によって β -カルボリン骨格を構築し、Sharplessらの不斉ジヒドロキシ化を経て、(*R*)-(-)-pyridindolol K2 (42b) とそのエナンチオマー(*S*)-(+)-pyridindolol ((+)-42b) のエナンチオ選択的全合成を完成させた。次にこれを原料として、(*R*)-(-)-pyridindolol K1 (42a) および(*R*)-(-)-pyridindolol (42c) の全合成を達成することができた。²⁸⁾



Scheme 19



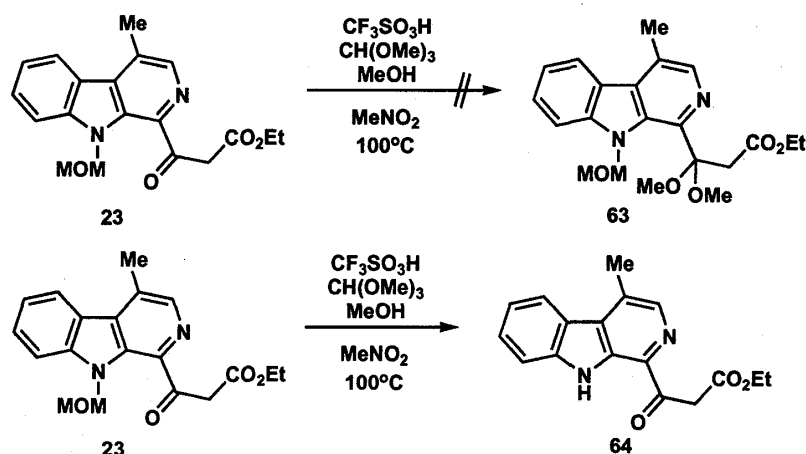
Scheme 20



Scheme 21

2-4. *N*-メトキシメチル基の新規脱保護条件の検討

Methoxymethyl 基 (MOM) は、ヒドロキシル基、カルボキシル基、アミノ基など様々な官能基の保護に利用されてきた。それらに比べ、複素芳香環の窒素保護への応用は、1960年 O'Brien Smith によって、カルバゾールを Birch 還元に付すために *N*-MOM 保護し、その反応後に脱保護を行ったことが始めて報告²⁹⁾されているが、その後の報告は他の官能基保護に比べて極めて稀である。イミダゾール³⁰⁾やインドール³¹⁾の *N*-MOM 保護の後には、塩酸³⁰⁾、もしくは無水酢酸中 lithium bromide-boron trifluoride³⁰⁾ という苛酷な条件で脱保護を行うことが一般的である。さらに、Meyers ら³²⁾のグループがヨヒンビンアルカロイドの不斉合成の際、*N*-MOM 基を利用したが、*N*-MOM 基の脱保護は極めて困難であると報告している。

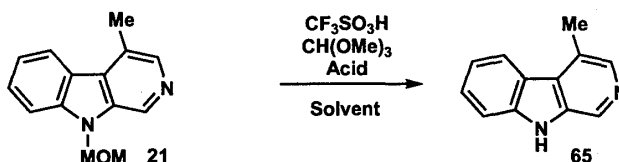


Scheme 22

著者らは新規 β -カルボリンアルカロイド oxopropaline D、G の全合成研究の際、エステル基のアルコールへの選択的還元を目的とした β -ケトエステル **23** のケタール化を、Rice らの条件³³⁾[メタノール (10 eq)、methyl orthoformate (10 eq)、trifluoromethanesulfonic (triflic) acid (0.2 eq) / MeNO_2 , 100°C] にて検討したが、ケタール化は進行しなかった (Scheme 22)。そこで *N*-MOM 保護 β -カルボリン **21** を基質とし種々反応条件検討を行った結果、triflic acid を 2 当量へ増量した際、 β -ケトエステル基に影響を与えることなく選択的に脱 MOM 化が進行し、 β -カルボリン体

64 を 77% の収率で得ることができた。そこで、本反応を脱 *N*-MOM 化条件として確立すべく、反応条件の最適化を実施するとともに、基質の官能基に対する影響や、 β -カルボリン以外の含窒素複素環類への応用に関して検討した。

Table 3. Deprotection of *N*-MOM- β -Carboline



Run	MeOH(eq)	CH(OMe) ₃ (eq)	Acid (eq)	Solvent	Temp.(°C)	Time (h)	Yield(%) ^{a)}
1	10	10	CF ₃ SO ₃ H (0.2)	MeNO ₂	100	overnight	n.r. ^{b)}
2	10	10	CF ₃ SO ₃ H (2.0)	MeNO ₂	100	2	65
3	10	10	CF ₃ SO ₃ H (3.0)	MeNO ₂	100	3	92
4	-	10	CF ₃ SO ₃ H (3.0)	MeNO ₂	100	1	76
5	10	-	CF ₃ SO ₃ H (3.0)	MeNO ₂	100	overnight	65
6	10	10	CH ₃ SO ₃ H (3.0)	MeNO ₂	100	overnight	-
7	10	10	CF ₃ CO ₂ H (3.0)	MeNO ₂	100	overnight	n.r.
8	10	10	CF ₃ SO ₃ H (3.0)	MeCN	80	overnight	n.r.
9	10	10	CF ₃ SO ₃ H (3.0)	THF	70	1	n.r.
10	10	10	CF ₃ SO ₃ H (3.0)	dioxane	100	overnight	21
11	10	10	CF ₃ SO ₃ H (3.0)	DMF	100	overnight	-
12	10	10	CF ₃ SO ₃ H (3.0)	CH ₂ Cl ₂	50	1	25
13	10	10	CF ₃ SO ₃ H (3.0)	DMSO	100	3	n.r.
14	10	10	CF ₃ SO ₃ H (3.0)	toluene	100	overnight	37
15	10	10	CF ₃ SO ₃ H (3.0)	EtOAc	70	overnight	8

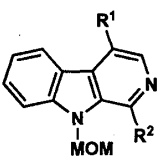
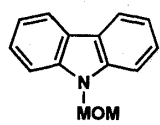
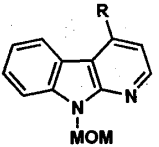
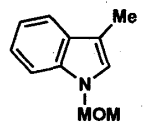
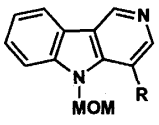
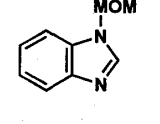
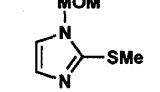
a) Isolated yield of 65. b) n.r.: not reacted

N-MOM-4-メチル- β -カルボリン **21** を基質として酸の影響、添加剤 (MeOH、methyl orthoformate)、溶媒について検討した (Table 3)。まず、triflic acid の当量を検討したが、反応完結のためには少なくとも 3 当量必要であることが判った (Run 1-3)。メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸 (TFA) などの他の酸については良い結果が得られなかった (Run 6, 7)。また、Run 4 に示す通り MeOH の添加は必ずしも必要ではないことが判ったが、MeOH もしくは methyl orthoformate が存在しない場合脱保護された β -カルボリン体 **65** の収率が低下することが判明した (Run 4, 5)。ここまでの結果から MeOH、methyl orthoformate の組み合わせは必要であると考えられる。次に、MeNO₂ の代わりに dioxane (Run 10)、CH₂Cl₂ (Run 12)、toluene (Run 14)、そして EtOAc (Run 15) で検討したところ、これらの溶媒は効果的ではないことが分った。

また、MeCN (Run 8)、THF (Run 9)、DMF (Run 11)、そして DMSO (Run 13) を溶媒とした場合では目的物を得ることができなかつた。以上の結果から Run 3 の条件が本基質に対しての最良の条件であると考えられる。また、反応時間は 3 時間以内が最良であり、反応時間が長くなれば

ばなるほど目的物の収率が低下する傾向が見られた。

Table 4. Deprotection of the *N*-MOM-heterocyclic compounds

Ar-MOM		$\xrightarrow[\text{MeNO}_2, 100^\circ\text{C}]{\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}, \text{CH}(\text{OMe})_3, \text{MeOH}}$		Ar-H	
				Ar: heteroaromatics	
Substrates	Yield (%) of 67a - i	Substrates	Yield (%) of 67j - n		
	66a: R ¹ =Me, R ² =OH 66b: R ¹ =Me, R ² =CHO 66c: R ¹ =Me, R ² =OSO ₂ CF ₃ 66d: R ¹ =Me, R ² =COOMe 66e: R ¹ =H, R ² =COOMe	67a 81 67b 68 67c 45 67d 94 67e 88		66j	unknown products
	66f: R=H ^{a)} 66g: R=Me ^{a)}	67f 74 67g 70		66l	67l ^{b)}
	66h: R=H 66i: R=Me	67h 97 67i 87		66m	67m ^{b)}
				66n	67n ^{b)}

a) 5 eq. of CF₃SO₃H was used. b) 67k - n were not isolated.

さらに、本 *N*-MOM 基の脱保護条件の、他の官能基を有する β-カルボリン類 (66a-e) への応用を検討した。その結果 Table 4 に示す通り、各々の β-カルボリン体 (67a-e) を 45-94% の率で得ることができた。本法は他の官能基に影響を与えていないと推察される。

次に、*N*-MOM 保護複素芳香環 α-カルボリン体 (66f-g)、γ-カルボリン体 (66g, 66i)、カルバゾール体 (66j)、2-formylindole (66k)、3-methylindole (66l)、benzimidazole (66m)、および 2-methylthioimidazole (66n) への応用を試みた。その結果、*N*-MOM 保護 α-カルボリン類、γ-カルボリン類は問題無く反応成績体である α-, γ-カルボリン類 (67f-i) へ良好な収率 (70-97%) で誘導できたが、カルバゾール (66j)、インドール類 (66k-l)、ベンズイミダゾール (66m)、およびイミダゾール (66n) については良い結果を得ることができなかった。

以上、Rice らのジアリールケトンのケタール化条件を少し変更することで、*N*-MOM 基の脱保護条件に利用できることを見出した。本法は、α-, β-, γ-カルボリン類を基質とした場合の *N*-MOM 脱保護として有効に作用したが、他の基質に対しては、反応の進行が認められないため、本条件は極めて制限された反応であると考えている。³⁴⁾

結語および謝辞

本研究から、アザヘキサトリエン系 (aza 6 π -電子系) 電子環状反応が標的化合物 α -カルボリン構造の A α C、MeA α C および 1,4-、1,3-ジ置換 β -カルボリン構造の oxopropaline 群、pyridindolol 群の分子設計に有効な手法であることを明らかにすることができた。さらに、本研究から *N*-脱メトキシメチル化の望外な新知見を得ることができた。なお、本合成研究における化合物群の生物活性については、継続検討中である。

本研究の一部は、文部科学省科学研究費によることを付記し、謝意を表します。本研究のうち、(+)-oxopropaline D の絶対配置の決定に関し、共同研究としてご参加いただいた本学薬学部小野行雄教授、秦 季之講師に感謝いたします。また、本研究の機会をいただいた大正製薬株式会社 大平 明副社長、同医薬研究所 森本 繁雄所長らに感謝する次第です。

引用文献

1. Ph. D. dissertation of Takeshi Kuwada at Fukuyama University, March, 2004: References 12, 16, 21, 28, and 34 were utilized. 福山大学大学院薬学研究科博士前期課程平成4年3月修了。現所属：大正製薬株式会社，医薬研究所 創薬研究室
2. R. B. Woodward and R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 395, 2046, 2511 (1965).
3. (a) K. Fukui, A. Imamura, T. Yonezawa, C. Nagata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **33**, 1591 (1960), (b) K. Fukui, *Tetrahedron Lett.*, 2009 (1965).
4. (a) R. B. Woodward and R. Hoffmann, “*The Conservation of Orbital Symmetry*”, Verlag Chem, Weinheim, 1970, Chapter 5. (b) I. Fleming, “*Frontier Orbitals and Organic Reactions*”, Wiley, London, 1976. (c) E. N. Marvel, “*Thermal Electrocyclic Reactions*”, Academic Press, New York, 1980, Chapter 2. (d) 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, p. 699.
5. (a) S. Hibino and E. Sugino, “*Advances in Nitrogen Heterocycles*”, C. J. Moody Ed., JAI Press, Connecticut, 1995, Vol. 1, p 205. (b) T. Choshi, E. Sugino, and S. Hibino, “*Annual Report of Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*”, 1997, No. 15, pp 1. (c) E. Sugino and S. Hibino, *Heterocycles*, **50**, 543 (1999). (d) T. Choshi, *Yakugaku Zasshi*, **121**, 487 (2001). (e) S. Hibino, T. Choshi, and J. Nobuhiro, “*Scientific Report of The Japan Research Institute of Industrial Science*”, 2002, No. 11, p 77. (f) T. Kumemura, T. Choshi, A. Hirata, M. Sera, Y. Takahashi, J. Nobuhiro, and S. Hibino, *Heterocycles*, **61**, 13 (2003). (g) N. Kuwabara, H. Hayashi, N. Hiramatsu, T. Choshi, T. Kumemura, J. Nobuhiro, and S. Hibino, *Tetrahedron*, **60**, 2943 (2004). (h) M. Hirayama, T. Choshi, T. Kumemura, S. Tohyama, J. Nobuhiro, and S. Hibino, *Heterocycles*, **63**, 1765 (2004).
6. C. Moquin-Patty and M. Guyot, *Tetrahedron*, **45**, 3445 (1989).

7. (a) D. Yoshida, T. Matsumoto, R. Yoshimura, and T. Matsuzaki, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **83**, 915 (1978). (b) D. Yoshida, H. Nishigata, and T. Matsumoto, *Agric. Biol. Chem.*, **43**, 1769 (1979). (c) R. Kato and Y. Yamazoe, *Jpn. J. Cancer Res. (Gann)*, **78**, 297 (1987).
8. J. S. Kim, K. Shin-ya, K. Furihata, Y. Hayakawa, and H. Seto, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 3431 (1997).
9. (a) T. Matsumoto, D. Yoshida, H. Tomita, and H. Matsushita, *Agric. Biol. Chem.*, **43**, 675 (1979). (b) T. Matsumoto, D. Yoshida, and H. Tomita, *ibid.*, **45**, 2031 (1981).
10. S. Hibino and E. Sugino, *Heterocycles*, **26**, 1883 (1987).
11. Y. Murakami, T. Watanabe, A. Kobayashi, and Y. Yokoyama, *Synthesis.*, **738** (1984).
12. H. Hibino, E. Sugino, T. Kuwada, N. Ogura, Y. Shintani, and K. Sato, *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 79 (1991).
13. (a) N. Abe, Y. Nakakita, T. Nakamura, N. Enoki, H. Uchida, S. Takao, and M. Munekata, *J. Antibiotics*, **46**, 1672 (1993). (b) N. Abe, N. Enoki, Y. Nakakita, H. Uchida, T. Nakamura, and M. Munekata, *J. Antibiotics*, **46**, 1678 (1993).
14. T. Choshi, Y. Matsuya, M. Okita, K. Inada, E. Sugino, and S. Hibino, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 2341 (1998).
15. (a) K. B. Sharpless, E. N. Jacobsen, I. Marco, W. S. Mungall, and G. Schroder, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 1968 (1988). (b) K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K.-S. Jeong, H.-S. Kwong, K. Morikawa, Z.-M. Wang, D. Xu, and X.-L. Zhang, *J. Org. Chem.*, **57**, 2768 (1992).
16. T. Choshi, T. Kuwada, M. Fukui, Y. Matsuya, E. Sugino, and S. Hibino, *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 108 (2000).
17. R. K. Kondru, P. Wipf, and D. N. Bertan, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 2204 (1998).
18. M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, and J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 3902 (1985).
19. Gaussian 98, Revision A. 11, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, R. E. Stratmann Jr., J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. T. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, P. Salvador, J. J. Dannenberg, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara M., Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. M. Chen, W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-

- Gordon, E. S. Replogle, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2001.
20. D. Hildebrand and F. Bracher, *Tetrahedron*, **43**, 12329 (1994).
 21. T. Kuwada, M. Fukui, T. Hata, T. Choshi, J. Nobuhiro, Y. Ono, and S. Hibino, *Chem. Pharm. Bull.*, **51**, 20 (2003).
 22. M. Kumagai, Y. Aoyagi, and H. Umezawa, *J. Antibiotics*, **29**, 696 (1976).
 23. Y.-P. Kim, S. Takamatsu, M. Hayashi, K. Komiyama, and S. Omura, *J. Antibiotics*, **50**, 189 (1997).
 24. M. Hayashi, Y.-P. Kim, H. Hiraoka, M. Natori, S. Takamatsu, T. Kawakubo, R. Masuma, K. Komiyama, and S. Omura, *J. Antibiotics*, **48**, 1435 (1995).
 25. D. Soerens, J. Sandrin, F. Ungemach, P. Mokry, G. S. Wu, F. Yamanaka, L. Hutchins, L. DiPierro, and J. M. Cook, *J. Org. Chem.*, **44**, 535 (1979).
 26. F. Hamaguchi, S. Ohki, *Heterocycles*, **8**, 383 (1977).
 27. K. Ishikura, H. Kurihara, and H. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, **58**, 3791 (1993).
 28. N. Kanekiyo, T. Choshi, T. Kuwada, E. Sugino, and S. Hibino, *J. Org. Chem.*, **66**, 8793 (2001).
 29. S. O'Brien and D. C. C. Smith, *J. Chem. Soc.*, 4609 (1960).
 30. (a) A. M. Roe, *J. Chem. Soc.*, 2195 (1963). (b) C. C. Tang, D. Davalian, P. Huang, and R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 3918 (1978).
 31. R. J. Sundberg and H. F. Russel, *J. Org. Chem.*, **38**, 3324 (1973).
 32. (a) M. F. Loewe and A. I. Meyers, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 3291 (1985). (b) A. I. Meyers, T. Sohda, and M. F. Loewe, *J. Org. Chem.*, **51**, 3108 (1986). (c) A. I. Meyers, D. B. Miller, and F. H. White, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 4778 (1988). (d) A. I. Meyers, T. K. Highsmith, and P. T. Buonora, *J. Org. Chem.*, **56**, 2960 (1991).
 33. A. Thurkauf, A. E. Jacobsen, and K. C. Rice, *Synthesis*, 233 (1998).
 34. T. Kuwada, M. Fukui, M. Hirayama, J. Nobuhiro, T. Choshi, and S. Hibino, *Heterocycles*, **58**, 325 (2002).