

複素環キノン系化合物の新規合成と
細胞増殖抑制効果に関する研究

福山大学 大学院 薬学研究科 医療薬学専攻

博士課程 4年 医薬品化学研究室

8711201 西山 卓志

目 次

第 1 章 総 論	1
第 2 章 多官能性インドール誘導体合成と生物活性評価試験	
第 1 節 多官能性インドール誘導体の合成と細胞増殖抑制試験	
	16
第 2 節 実験の部	24
第 3 章 三環性 carbazole-1,4-quinone 誘導体の合成と細胞増殖抑制活性評価	
第 1 節 RCM 反応を利用した carbazole-1,4-quinone 骨格の新規合成法の開発とその応用	28
第 2 節 分子内 CO 挿入シクロカルボニレーション反応の確立とその応用	35
第 3 節 Carbazole-1,4-quinone 誘導体の合成	41
第 4 節 細胞増殖抑制活性評価	45
第 5 節 実験の部	51
第 4 章 四環性 ellipticine quinone 誘導体の合成と細胞増殖抑制試験	
第 1 節 Ellipticine quinone 誘導体の合成	83
第 2 節 細胞増殖抑制活性評価	88
第 3 節 実験の部	91
結 論	102
引用文献	109
謝 辞	113

第1章 総 論

悪性新生物 (がん) は、日本において、死因の第一位を占め、その治療法は外科的療法、化学療法、放射線療法の 3 種類である。今日まで外科的療法ががん治療の中心であったが、近年は化学療法や放射線療法が進歩し、がんの種類や進行状況によっては外科的療法を必要としない治療が行われている。がん治療の一端を担うがん化学療法で使用される抗がん剤には、その構造や作用機序によりアルキル化剤、抗がん性抗生物質、代謝拮抗薬、生物学的応答調節剤、ニトロソウレア、プラチナ化合物、トポイソメラーゼ阻害薬、植物アルカロイドなどに分類される。また近年では、悪性黒色腫 (メラノーマ) や肺がん治療の新薬としてヒト型抗ヒトPD-1 モノクローナル抗体医薬品であるニボルマブが承認・販売された。この医薬品は、免疫の仕組みを利用し、PD-1 とそのリガンドとの結合を阻害することで、がん細胞により不応答となっていた抗原特異的T細胞を回復・活性化させ、抗腫瘍効果を示す新たな作用機序をもつ抗がん剤として注目を集めている。しかしながら、現在使用されている抗がん剤の多くは、重篤な副作用が頻繁に発現し、がん患者のQOL を著しく低下させることなどの問題点を抱えている。したがって、がん化学療法に期待されていることは、より効果的で安全な新しい治療薬の開発が切望されている。¹⁾

さてキノン構造は、ユビキノン (1)、ピロロキノリンキノン (2; PQQ)などのビタミン様物質やビタミン K₁ (3)の構造中にも含まれており、生体内では電子伝達系や酸化還元の補酵素として重要な役割を担っている (Figure. 1)。また、Figure. 2 に示す抗がん剤、mitomycin C (4)、daunomycin (5) や mitoxantrone (6) は、キノン構造を含む医薬品であり現在も臨床で用いられている。一方、近年では、様々な種を起源としてキノン構造を含む新しい縮合複素環系化合物が単離・構造決定されてきており、さらに抗腫瘍活性のみならず、抗原虫活性、抗菌活性、抗マラリア活性などの生物活性を有することが併せて報告されている。²⁾

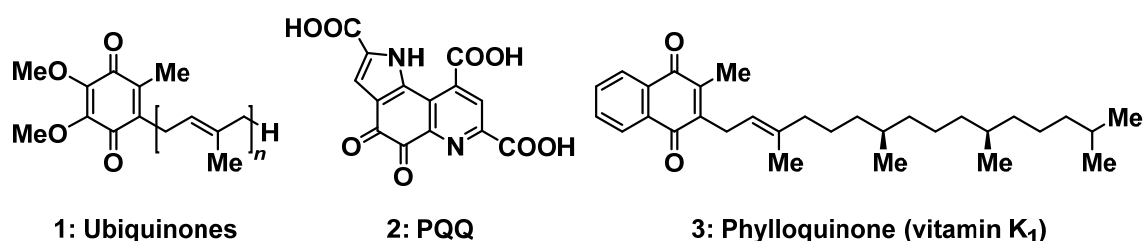


Figure. 1: Naturally occurring quinones that participate in biological redox process

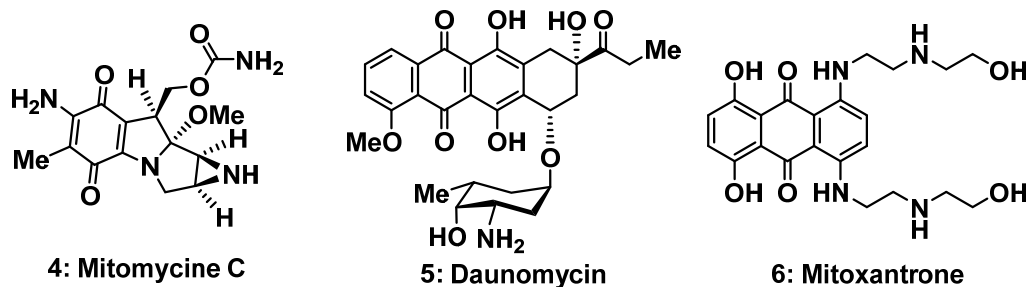


Figure. 2: Naturally occurring quinones with anticancer properties

著者の所属する研究室では、Figure. 3 に示すようにキノン構造をもつ生理活性天然物 murrayaquinone A³⁾ (7)、carbazomycin G⁴⁾ (8)、carquinonstatin A^{5a)} (9)、carbazomycin 類^{5b)} (10)、calothrixin 類⁶⁾ (11) の全合成研究を通して、効率的な合成手法の開発を検討すると共に、新規により作用の強力な医薬素材の探索研究を展開している。

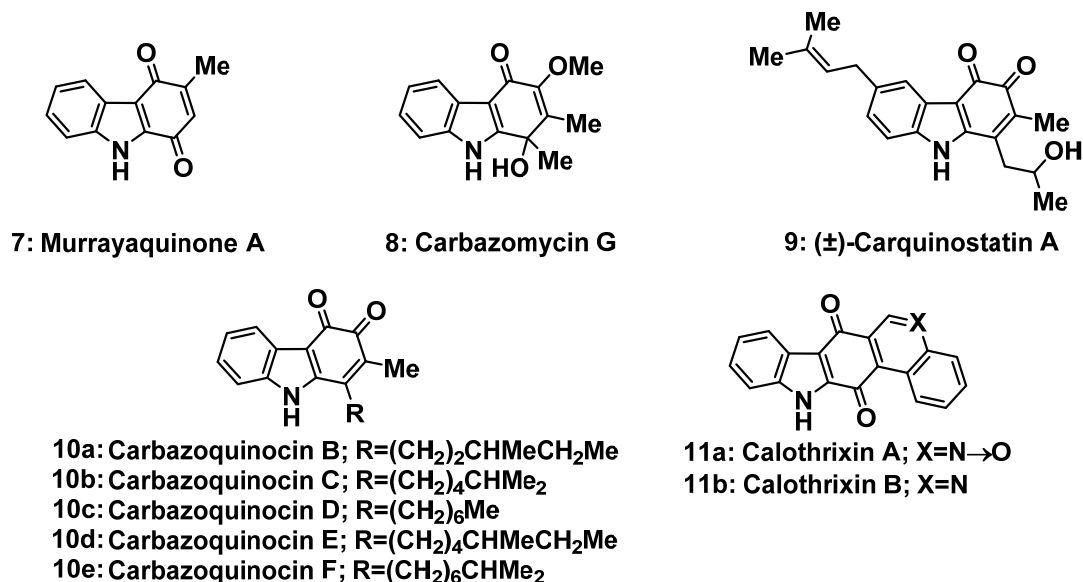


Figure. 3: Carbazolequinone alkaloids from natural products

その1つに、福山ら⁷⁾によって *Drupella fragum* より単離・構造決定された 5-methylindole-4,7-quinone (12a) とその類縁化合物を当研究室で開発したアレン中間体を含む共役ヘキサトリエン型化合物 14 に対する熱電子環状反応を鍵反応とする合成ルートによって全合成を達成し報告している (Scheme 1)。⁸⁾ そして、これら一連の化合物は、アルキル化剤である mitomycin C (4) の基本骨格である indole-4,7-quinone をもつことから、日本化薬株式会社 (当時) との共同研究により、ヒト肺非小細胞癌 NCI-H460 およびヒト乳がん由来細胞 MDA-MB-231 に対する細胞増殖抑制活性評価試験を実施し、ヒト乳がん由来細胞において、既存の抗がん剤である cisplatin (CDDP) より高い活性を示す化合物であることを明らかにしている (Table 1)。⁸⁾

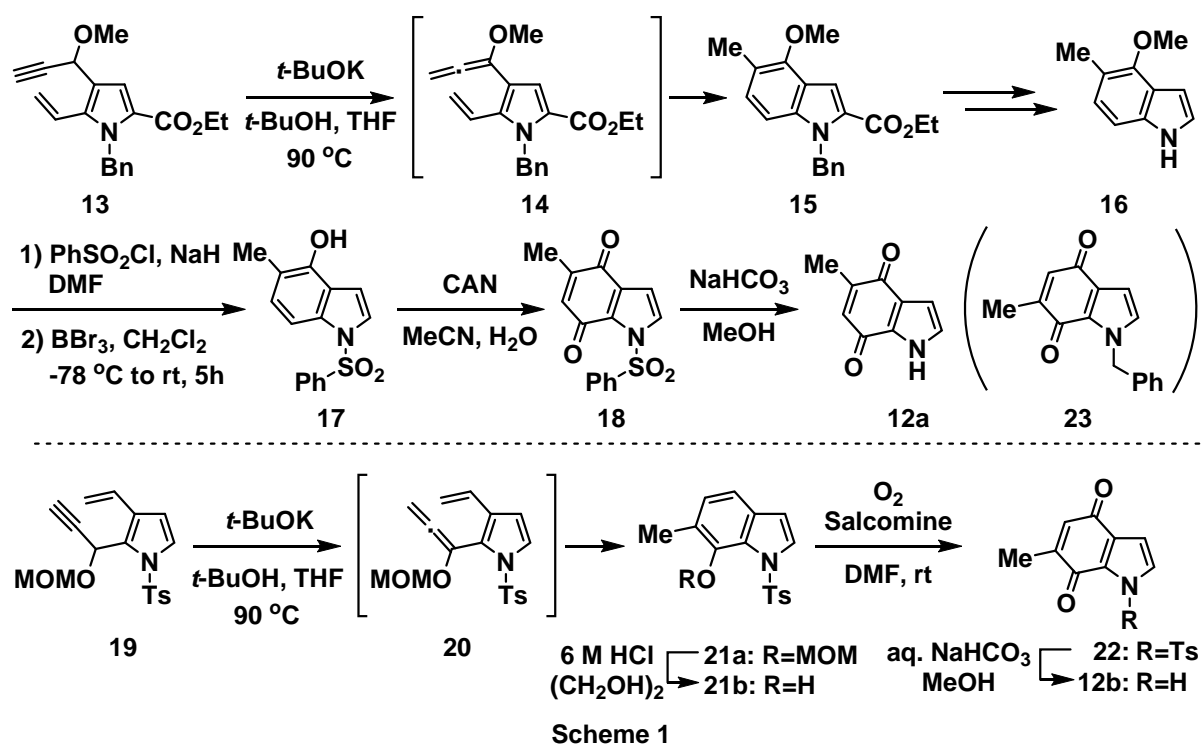
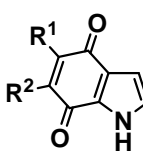


Table 1: Cytotoxic activities of indole-4,7-quinone derivatives

	IC ₅₀ value (μM)	
	NCI-H460	MDA-MB-231
CDDP	0.483	11.6
12a	16.60	17.4
12b	2.93	3.51
18	10.10	7.38
22	8.43	3.98
23	9.85	1.96

5-methylindole-4,7-quinone: R¹=Me, R²=H (12a)
 6-methylindole-4,7-quinone: R¹=H, R²=Me (12b)
 Origin: *Druplla fragum*

このようにキノンを含む縮合複素環化合物は、新しい医薬品やそのリード化合物となる可能性を多分に秘めていると考えることができる。

Ellipticine (**24**) は、1959 年 *Ochrosia elliptica* から Goodwin ら⁹⁾ により単離・構造決定された四環性 pyrido[4,3-*b*]carbazole アルカロイドであり、生物活性として、高い抗腫瘍活性と抗マラリア活性を有することで注目され、多くの研究グループにより全合成および構造-活性相関研究が実施されてきた。¹⁰⁾ 特に、2 位にアルキル基を導入した四級塩、6 位へのアルキル基の導入、9 位にメトキシ基あるいは水酸基を導入することで生物活性が増強することがこれまでに報告されている。¹¹⁾ その結果、ellipticine 誘導体である celiptinium (**25**)、すなわち、9-hydroxy-*N*-methyl-elliptinium が乳がんの骨髄転移治療薬として臨床応用されている (Fig. 4)。¹²⁾

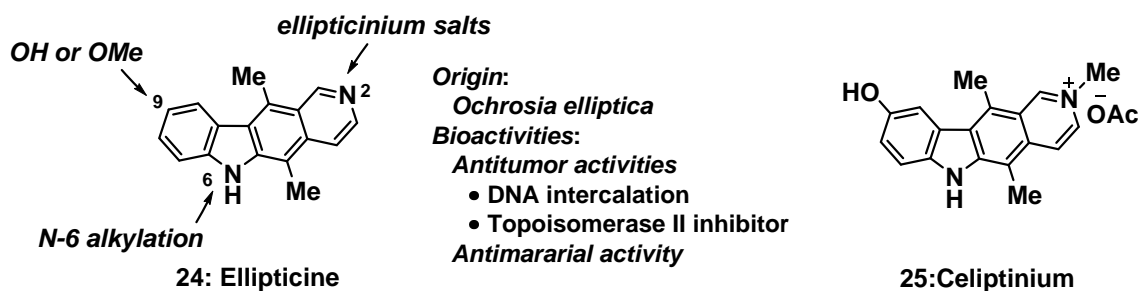


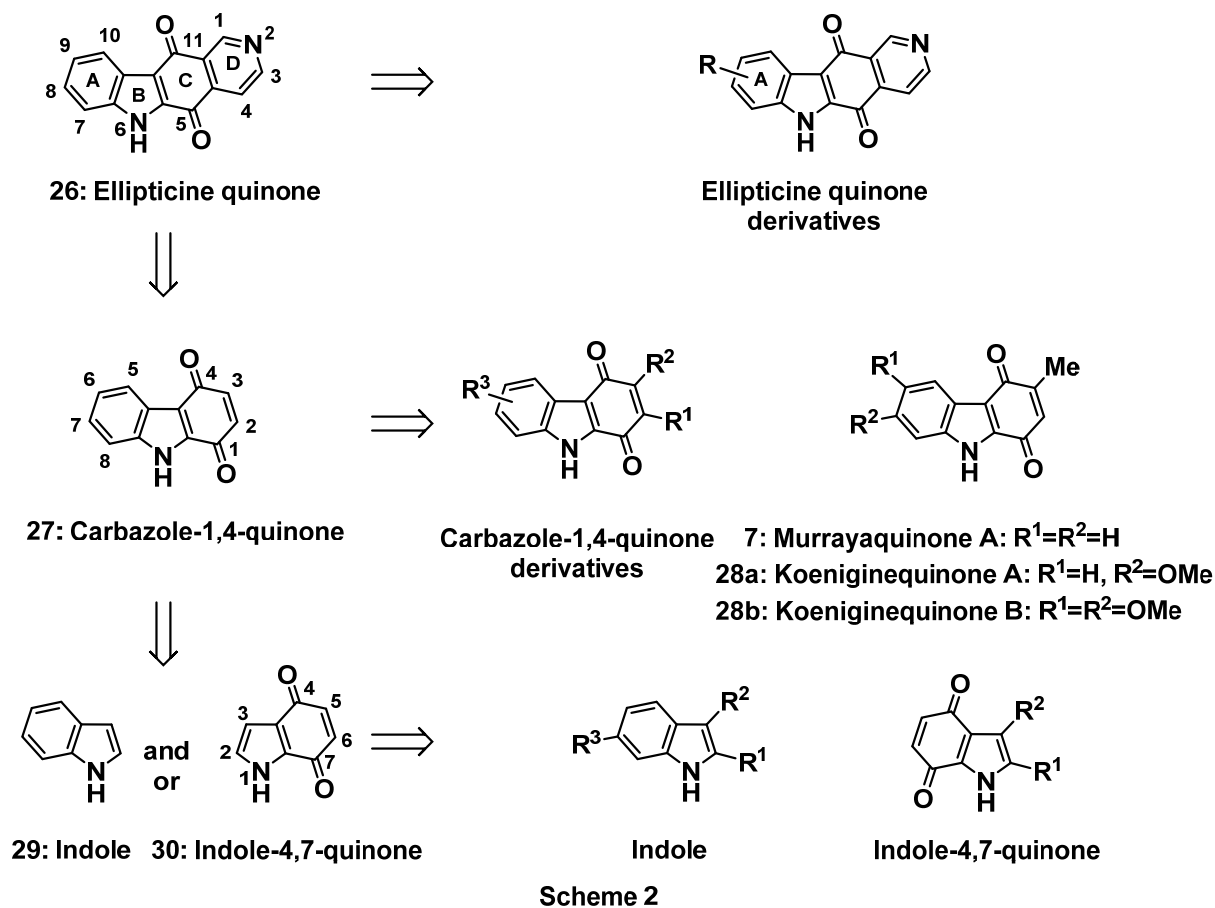
Figure 4: Structure of ellipticine and analogue

この ellipticine (24) の全合成研究の中、1984 年 Gribble ら¹³⁾ により ellipticine (24) の合成中間体として ellipticine quinone (26) が初めて報告された。2004 年 Bernardo ら¹⁴⁾ は、*in vitro* 試験においてヒト子宮頸癌由来細胞株 Hela 細胞に対する細胞毒性試験を実施し、ellipticine quinone (26) が高い抗腫瘍活性を示すことを報告している。しかし、未だ ellipticine quinone 誘導体を使用した生物活性評価試験に関する報告は少なく限られている。¹⁴⁾ この点に着目し、著者は、新たな抗腫瘍活性化合物の探索研究を実施するキノン系縮合複素環化合物の基質として ellipticine quinone (26) を設定した。

Ellipticine (24) の作用機序¹⁵⁾ は、インターカレーションとトポイソメラーゼ II の阻害作用であることが明らかにされている。著者が標的とする ellipticine quinone (26) は、構造の類似性はあるもののキノン構造を含むため作用部位に与える相互作用はかなり異なることが予想される。

そこで、その ellipticine quinone (26) に関する構造-活性相関研究として、Scheme 2 に示す研究計画を立案し、新たな医薬素材の創生を試みた。研究課題を以下に示す。① ellipticine quinone (26) の効率的な合成法の開発と、その方法を活用し A 環部 (ベンゼン環) へ置換基導入した誘導体を合成し活性評価を実施し有用な化合物を見出す。② ellipticine quinone (26) の四環性構造の必要性をみる目的でピリジン環を消失させた三環性の carbazole-1,4-quinone (27) を合成し、その誘導体を含めた化合物の活性評価を実施し有用な化合物を見出す。③ carbazole-1,4-quinone (27) から、さらに環数を減少させた二環性の indole (29) あるいは indole-4,7-quinone (30) 誘導体を合成し、活性評価を実施し有用な化合物を見出す。以上の計画を遂行することで、新しい医薬素材の候補化合物を探索し、将来的な展望として、より詳細な作用メカニズムを解明しつつ、最適な医薬品あるいはリード化合物の候補化合物の合成へと挑戦していくことが到達目標であると考えた。そのために、今回著者が実施する課題は、

①～③の課題を実施するにあたって、本課題を達成するため ellipticine quinone (**26**) の効率的な合成法開発を念頭においてその基本構造でもある carbazole-1,4-quinone (**27**) の簡便かつ効率的な新規合成手法の確立が重要な第 4 の課題であると考え、本研究に着手した。



まず、indole-4,7-quinone (**30**) 誘導体に関しては、上述したように既に抗腫瘍活性を有することは明らかにしている (Scheme 1)。そこで、インドール誘導体での抗腫瘍活性化合物の創生に取り組んだ。Indole (**29**) は、様々な生理活性物質の探索研究の基本構造として盛んに利用されている。¹⁶⁾ その一例を Figure. 5 に示すと、海洋天然物である dragmacidin D ¹⁷⁾ (**31**) は、ネズミ白血病細胞 P388 (IC₅₀: 1.4 μM) およびヒト肺癌細胞株 A549 (IC₅₀: 4.4 μM) に対する細胞毒性が報告されている。また、indole-2-carboxylic acid benzylidene hydrazide ¹⁸⁾ (**32**) は、ヒト乳がん由来細胞 T47D (EC₅₀: 0.1±0.06 μM、GI₅₀: 0.9±0.2 μM) と、ヒト結腸腺がん細胞 DLD-1 (EC₅₀: 0.6±0.1 μM、GI₅₀: 0.4±0.05 μM) に対するアポトーシス誘導作用が報告されている。そして、Pinto ら ¹⁹⁾ は、methyl 6-methoxy-3-(4-methoxyphenyl)indole-2-carboxylate (**33**) を使用し、ヒト乳がん細胞 MCF-7 (GI₅₀: 0.37±0.02 μM)、ヒト悪性黒色腫細胞 A375-C5 (GI₅₀:

0.33±0.03 μM)、およびヒト非小細胞性肺癌細胞 NCI-460 (GI_{50} : 0.25±0.02 μM) に対して、低濃度で細胞増殖抑制作用を示すことを報告している。一方で、共同研究者の岩村ら²⁰⁾は、制吐剤である loperamide (34) に抗腫瘍活性作用があることが知られていたことから、その構造-活性相関研究を実施し、*N*-(3,3-diphenyl-3-hydroxypropyl)-4-aryl-4-hydroxypiperidine (35a) が活性発現に必須であることを明らかにしている (Figure. 6)。

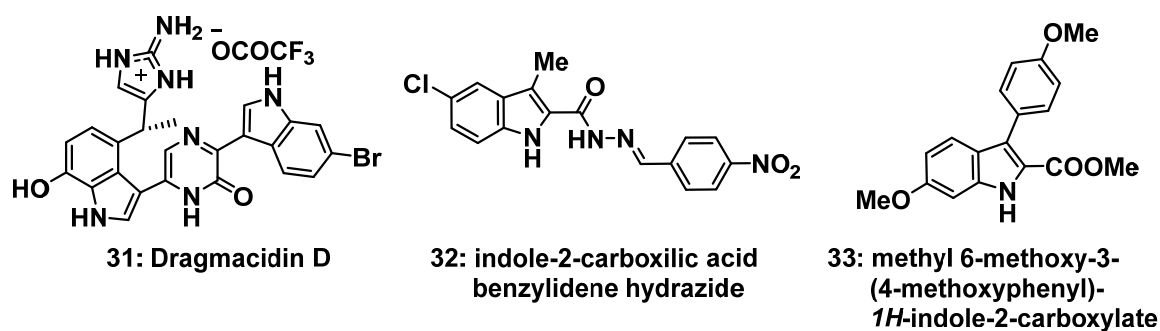


Figure. 5: Structures of the antiproliferative indole derivatives

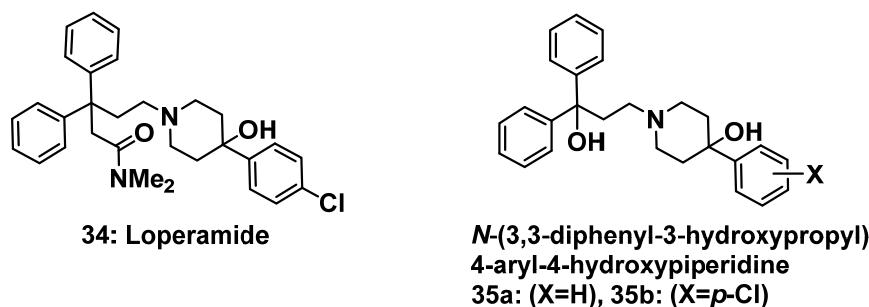
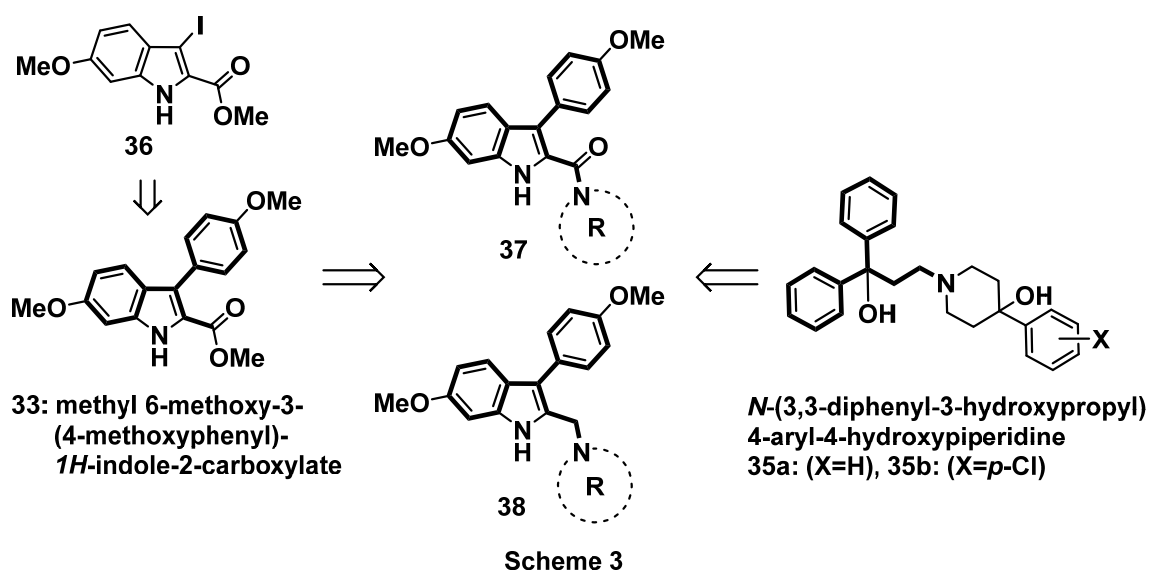


Figure. 6: Structure of the 4-arylpiperidine derivatives



当研究室では、methyl 3-iodo-6-methoxyindole-2-carboxylate (36) を原料とした天然物合成を行ってきた。そこで、上述した methyl 6-methoxy-3-(4-methoxyphenyl)indole-2-carboxylate (33) に

抗腫瘍活性があることと、岩村、波多江ら²⁰⁾により明らかにされた化合物 **35** が、Scheme 3 に示すように構造的類似性があると仮定し、6-methoxy-3-(4-methoxyphenyl)indole (**33**) の 2 位に様々な置換基導入を行い、細胞増殖抑制活性評価試験を実施し、より作用の強い化合物を見出すための研究を実施した。この間の経緯について第 2 章第 1 節で詳しく述べる。

Carbazolequinone は、三環性含窒素縮合複素環キノン類の中では、最も単純な構造を有するものの一つであり、生物活性としてこれまでに強心作用、抗腫瘍作用、抗結核作用、神経保護作用などが報告²¹⁾されている (Figure. 7)。中には、民間薬として利用されているものもあり、これらの構造的特徴とその生物活性への興味から多くの研究グループにより全合成研究²¹⁾ が盛んに行われている。

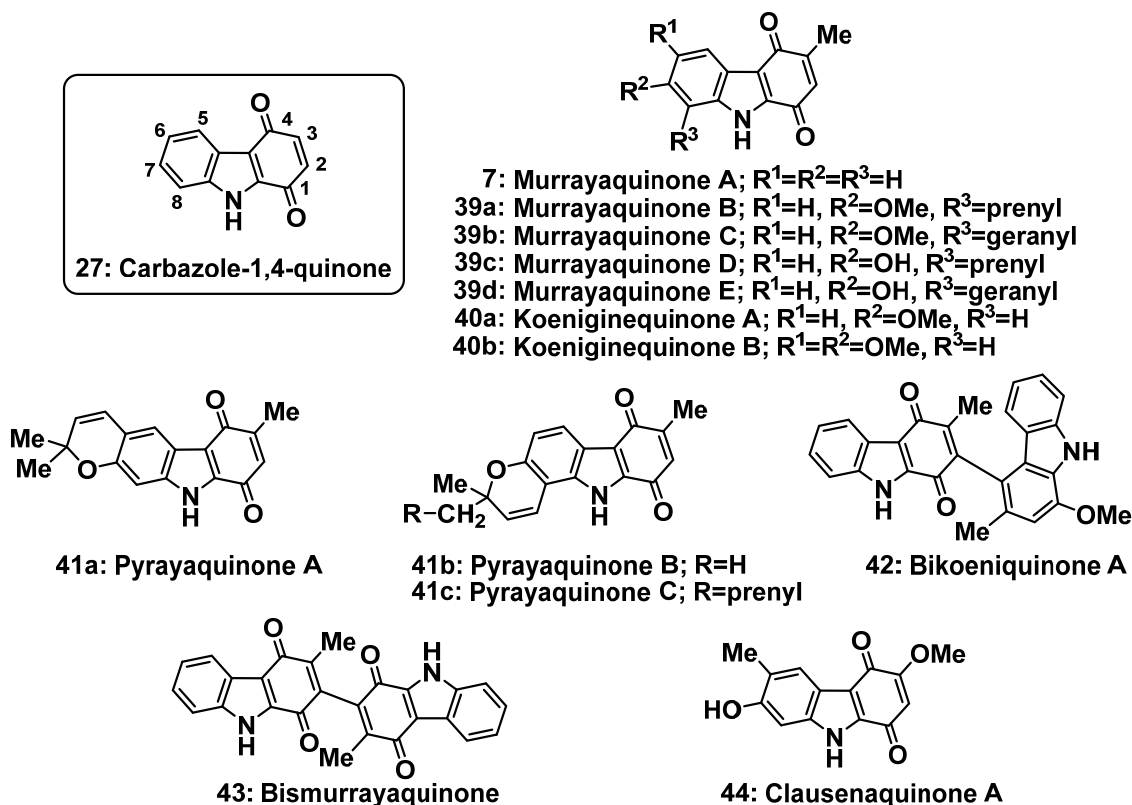


Figure.7: Carbazole-1,4-quinone alkaloids

今回、著者が研究対象とするのは、carbazole-1,4-quinone (**27**) を基本とする抗腫瘍活性化合物の探索である。この carbazole-1,4-quinone (**27**) 構造をもつ天然物の中で最もシンプルなものは murrayaquinone A (**7**) である。Murrayaquinone A (**7**) は、古川ら²²⁾によって *Murraya euchrestifolia* Hayata から単離・構造決定された carbazolequinone アルカロイドであり、これまで多くの研究グループによって、形式合成を含む全合成が報告²³⁾されている。その carbazole 骨格構築は、①1-2 位間と 3-4 位間での炭素-炭素結合形成、②1-1a 位間と 4-4a 位間での炭素

-炭素結合形成、③1a-9 位間炭素-窒素と 4a-4b 位間炭素-炭素結合形成によるものがほとんどである (Figure. 8)。

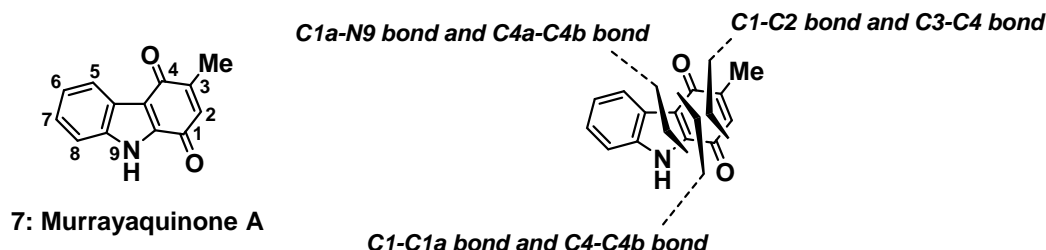
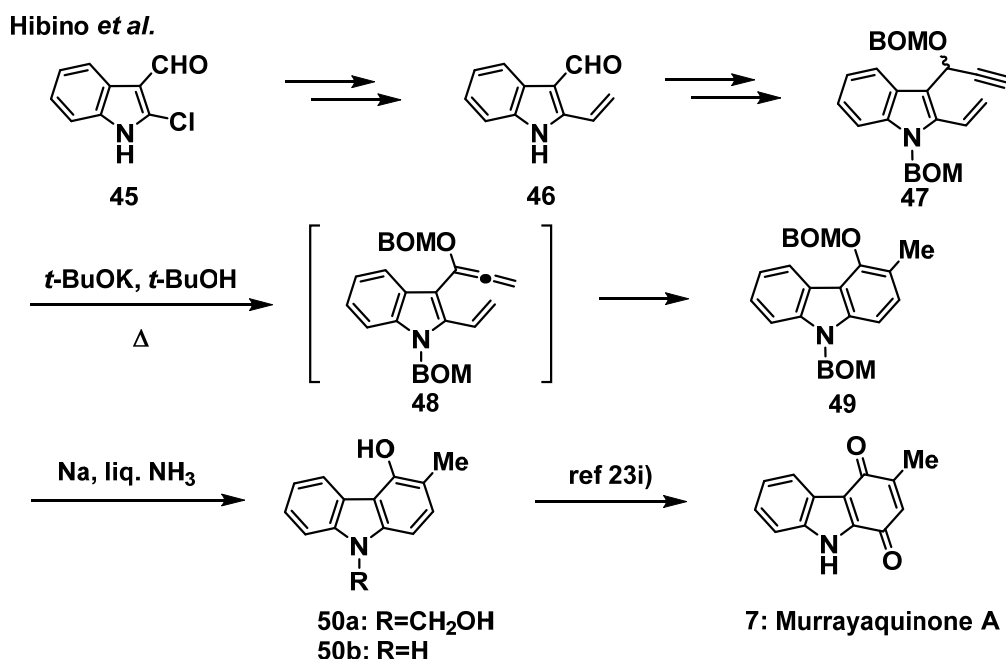


Figure. 8: Synthesis of murrayaquinone A (7)

これに対して、当研究室では、2-chloroindole-3-carbaldehyde (**45**) より 4 工程を経て、プロパルギルエーテル **47** を得、**47** に塩基処理するとアレン中間体 **48** を経由した共役ヘキサトリエン型熱電子環状反応が進行しカルバゾールの 2-3 位間炭素-炭素結合形成が進行し骨格形成される独自の的方法論に従って、murrayaquinone A (**7**) の全合成を達成している (Scheme 4)。³⁾

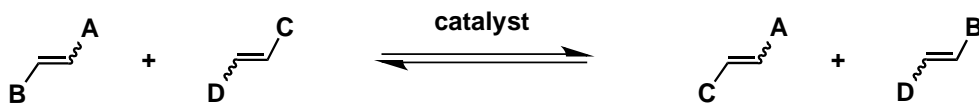


Scheme 4: Our previous synthesis of murrayaquinone A (7)

我々の合成法を含め、これまでの合成法は murrayaquinone A (**7**) の合成には適しているが、誘導体合成となると一般性等に問題点があるため、上述した著者の研究目標である ellipticine quinone (**26**) への展開や、そのベンゼン環部への様々な置換基導入など般性が高く、短行程で簡便な carbazole-1,4-quinone 骨格合成法の開発が必要である。

そこで、著者は、新しい合成法の鍵反応として、近年目覚ましい発展を遂げた遷移金属触媒を用いた炭素-炭素結合形成反応の中で、オレフィンメタセシス反応に着目し、その活用を考

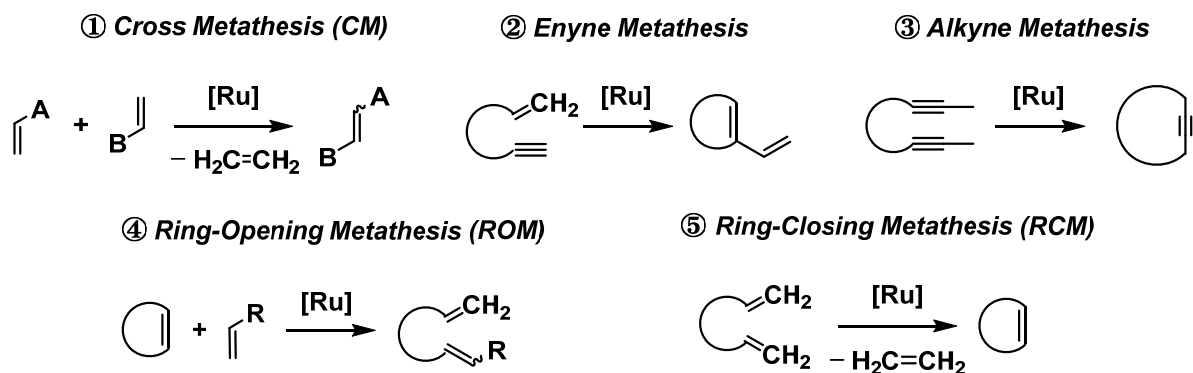
えた (Scheme 5)。



Scheme 5: Olefin metathesis

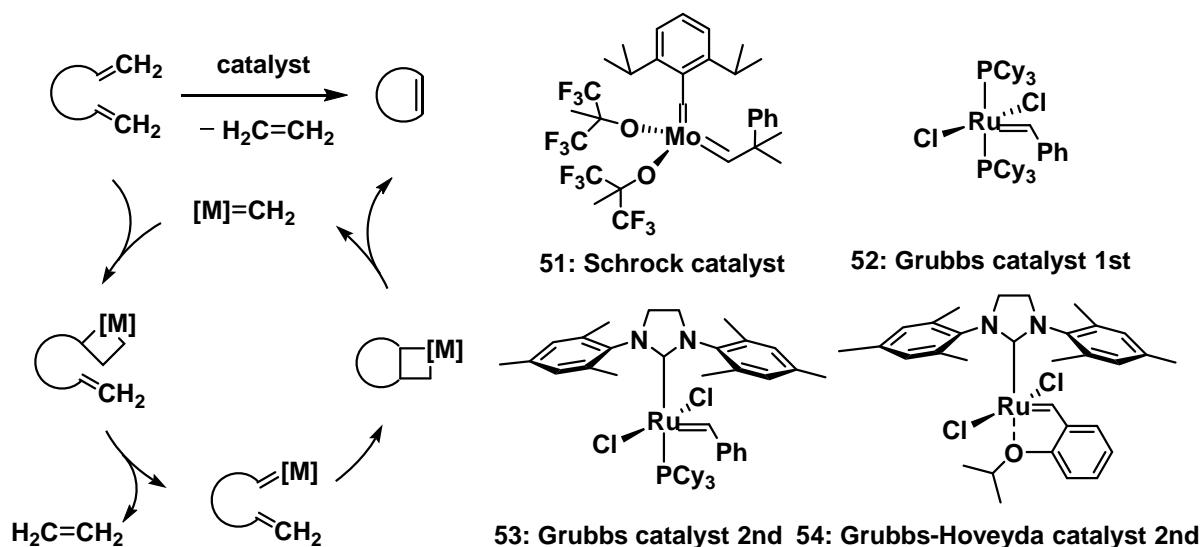
オレフィンメタセシス反応²⁴⁾は、二種類の異なるオレフィン間で結合の組換えが起こる触媒反応である。1964年 Fischer らによってカルベン錯体が単離され、有機合成への利用研究がされるようになったが、その錯体が不安定で扱いにくい欠点をもっていた。1992年 Grubbs らが、水や酸素に対して比較的安定なルテニウムカルベン錯体を開発したことで、本反応の有機合成への利用が活発となり、次々に類似の触媒が開発された。そして、Grubbs らによって、メタセシス反応が体系化され、その功績により 2005 年にノーベル化学賞を授与されている。

オレフィンメタセシス反応は、反応形式により①交差メタセシス (CM: Cross Metathesis)、②エンインメタセシス (Enyne Metathesis)、③アルキンメタセシス (Alkyne Metathesis)、④開環メタセシス (ROM: Ring Opening Metathesis) と⑤閉環メタセシス (RCM: Ring Closing Metathesis) があり、RCM 反応が、有機合成化学の分野では最も頻繁に用いられている (Scheme 6)。



Scheme 6: Types of olefin metathesis

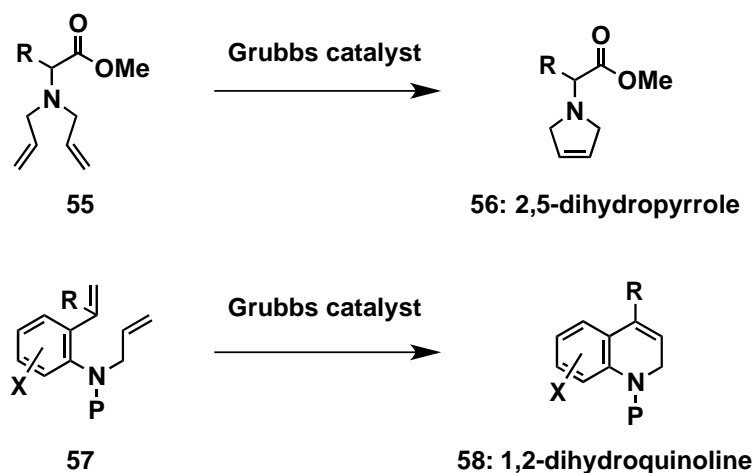
RCM 反応の反応機構²⁵⁾は、Scheme 7 のように考えられている。まず系中で生じた金属-炭素二重結合をもつ化学種であるメタルアルキリデン化学種 (Figure. 9) が、オレフィンに対して付加環化し、メタロシクロブタンを形成する。次に逆付加環化過程を経てメチレン基の交換を行う。ここで、メタルアルキリデン化学種が再生し、触媒的に反応が進行する。



Scheme 7: Reaction mechanism of RCM

Figure. 9: Carbene complex catalyst

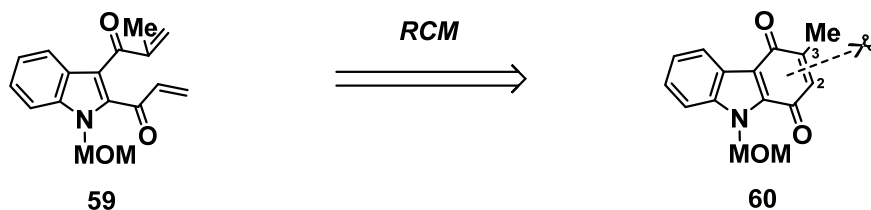
近年、医薬品や生理活性天然物の環状構造形成に、RCM 反応が活用される例が多く報告²⁶⁾されている。しかしながら、Scheme 8 に示すように、窒素や酸素などのヘテロ原子を含む複素環化合物の合成に RCM 反応を利用した例はあまりなく、数例が報告されているのみである。



Scheme 8: Synthesis of heterocycles using RCM reaction

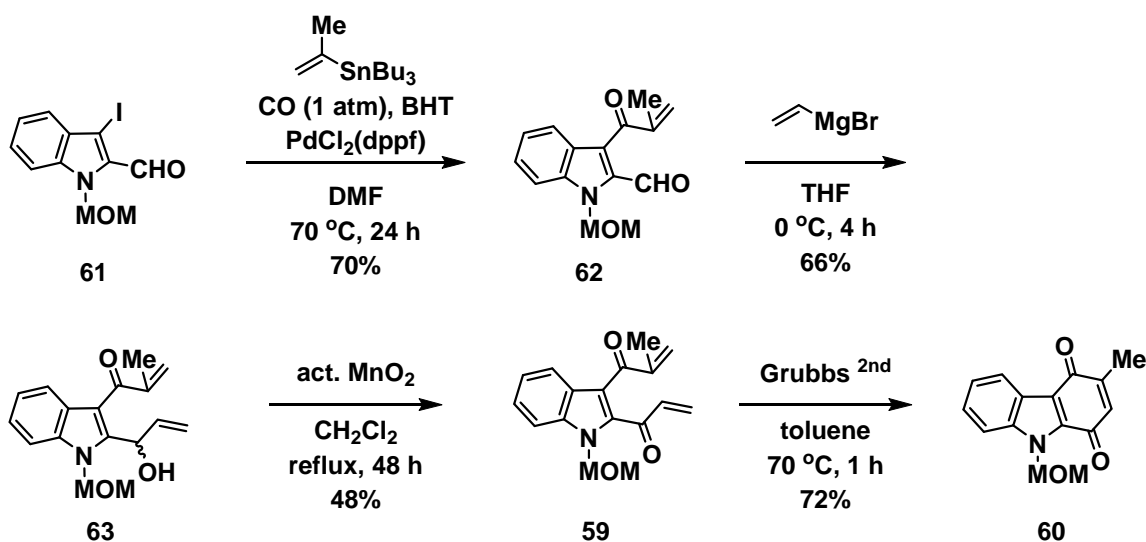
そこで、著者は、複素環化合物である carbazole-1,4-quinone 骨格合成に、RCM 反応を鍵反応とする新たな含窒素複素環キノンの合成法の確立を目指した。

合成計画として、Scheme 9 に示すように Grubbs 触媒存在下、2,3-ビスアクリロイルインドール誘導体 **59** の RCM 反応による炭素-炭素結合形成によって carbazole-1,4-quinone (**60**) の 2,3 位結合部を構築することで carbazole-1,4-quinone 類の合成を計画した。



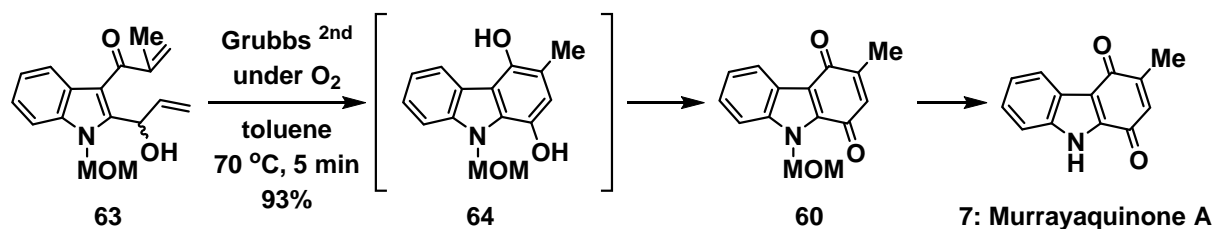
Scheme 9: Synthesis of carbazole-1,4-quinone by RCM reaction

出発原料3-iodoindole-2-carbaldehyde **61**より一酸化炭素挿入クロスカップリング反応、次いでGrignard反応に付し、得られた2級水酸基をMnO₂により酸化することで鍵化合物である2,3-bis(acryloyl)indole (**59**) を合成した。これに対し、Grubbs触媒存在下RCM反応を行ったところ、目的とするcarbazole-1,4-quinone (**60**) を合成することができた (Scheme 10)。



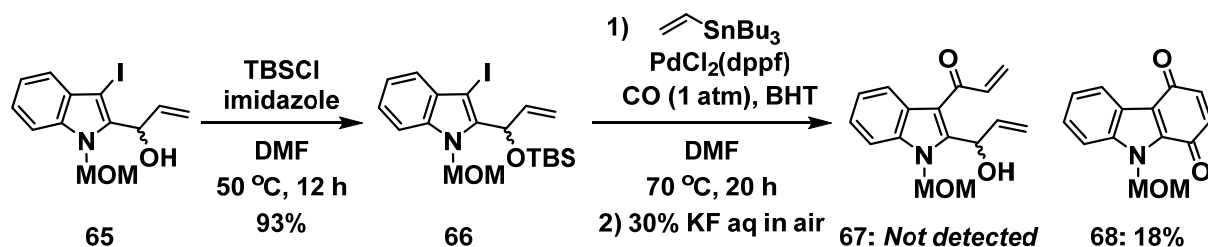
Scheme 10: Synthesis of N-MOM-carbazole-1,4-quinone (60)

しかしながら、2級水酸基を酸化し、鍵化合物である2,3-bis(acryloyl)indole **59** を合成するステップが低収率であったため、合成ルートを改善する目的で、その前駆体であるアリルアルコール**63**に対して、RCM反応を行ったところ閉環反応と脱水素反応が連続して進行し、carbazole-1,4-quinone (**60**) が一挙に生成することを見出した (Scheme 11)。本反応条件を種々検討した結果、murrayaquinone A (**7**) の全合成が4工程で達成できたと共に、タンデムRCM-脱水素反応を鍵反応としたcarbazole-1,4-quinone骨格の効率的な新規合成法を確立できた (Scheme 11)。この間の経緯について第3章第1節で詳しく述べる。



Scheme 11: Synthesis of murrayaquinone A (7) by RCM and dehydrogenation reaction

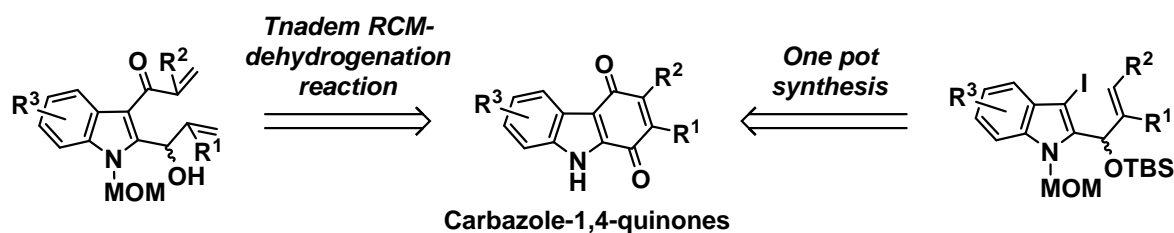
上記のタンデム RCM-脱水素反応により carbazole-1,4-quinone 構造の短工程での合成法を確立できた。しかし、Grignard 反応によって得られる本反応の鍵中間体であるアリルアルコール **63** が基質によっては収率が低く問題を残した。この原因として、3 位のアクリロイル基が Grignard 試薬によって求核攻撃を受けやすいことが考えられた。そこで、更なる一般性を向上させるため、合成ルート改善を目的に、先に Grignard 反応を行いアリルアルコール **65** としたのち、その 2 級水酸基をシリル基により保護し、2-allylindole **66** を合成した。これに対し、Pd 触媒存在下、ビニルスズ化合物と共に一酸化炭素挿入クロスカップリング反応を行い、その 3 位へのアクリロイル基導入を行い 3-acryloyl-2-(1-hydroxyprop-2-enyl)indole **67** の改良合成を検討した。その結果、予想に反して最終目的物である carbazole-1,4-quinone **68** が一挙に生成することが明らかとなった (Scheme 12)。



Scheme 12: Synthesis of 3-acryloylindole

この現象について詳細に検討した結果、2-allylindole **66** の構造中にある孤立したアルケン部に対して cyclocarbonylation が進行し、続いて脱シリル化、そして酸化を経てキノン部が形成される one-pot 反応が進行する新たな carbazole-1,4-quinone 骨格合成法を確立できた。これらの経緯については第 3 章第 2 節で詳しく述べる。

Carbazole-1,4-quinone 骨格に対して、①タンデム RCM-脱水素反応と、②cyclocarbonylation \rightarrow 脱シリル化 \rightarrow 酸化反応が連続して進行する one-pot 反応を鍵反応とした効率的な 2 つの合成法を確立できた (Scheme 13)。

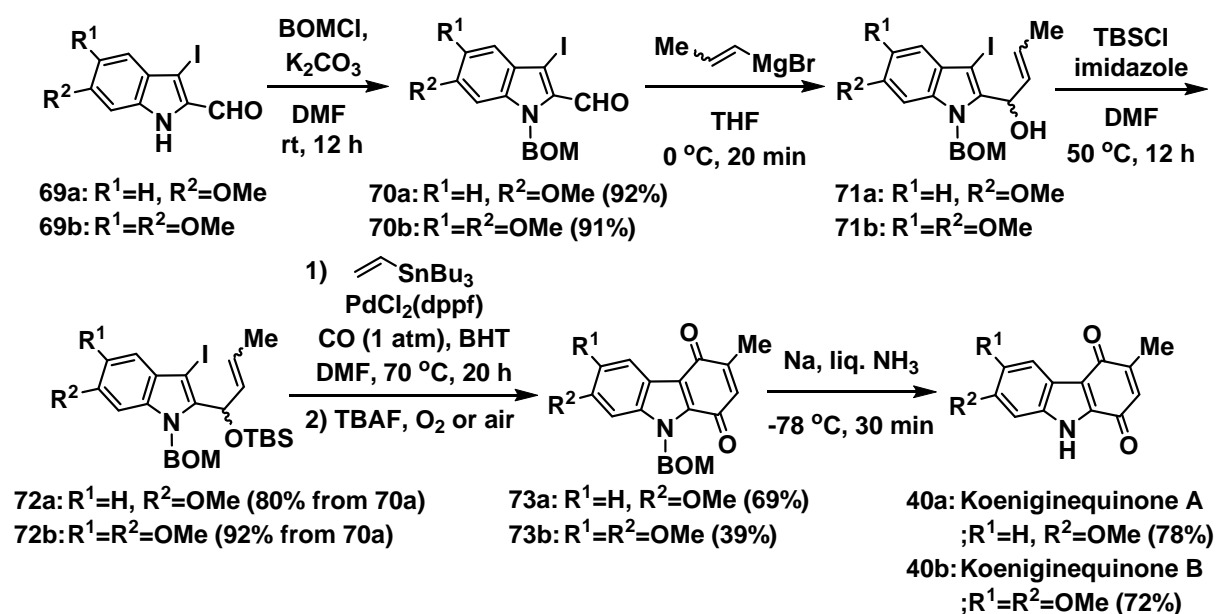


Scheme 13

次に、carbazole-1,4-quinone 誘導体を使った細胞増殖抑制活性評価試験は、2000 年糸魚川ら^{21b)}によって、2-メチルおよび3-メチルカルバゾールキノン誘導体を用いてヒト口腔類表皮がん細胞株 KB、ヒト皮膚がん細胞株 SK-MEL-5、結腸細胞株 Colo-205、ヒト大腸がん由来細胞株 HCT-8 に対する *in vitro* 試験を実施し、特に 3-methyl-6-methoxycarbazole-1,4-quinone がそれぞれの細胞に対し、高い活性を示すことが報告されている。

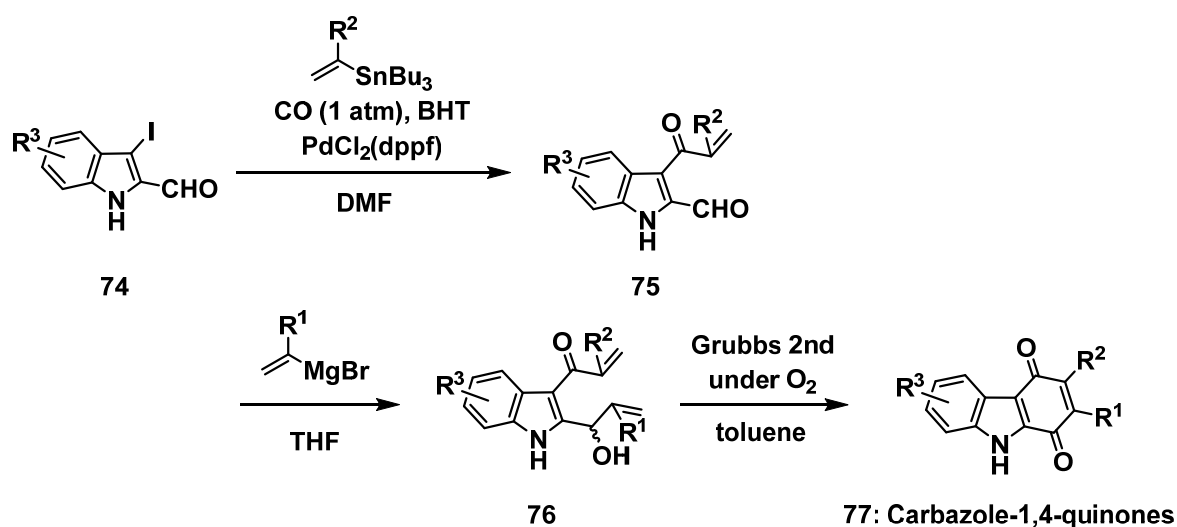
そこで、これら 2 つの合成法を活用し、carbazole-1,4-quinone 誘導体の合成とヒトがん細胞に対する細胞増殖抑制活性評価試験を実施した。

まず、carbazole-1,4-quinone 誘導体合成の 1 つとして、天然物である koeniginequinone A²⁷⁾ (40a) および B²⁷⁾ (40b) を標的化合物に設定し、全合成を検討した。出発原料である 6-methoxyindole-2-carbaldehyde 69a および 5,6-dimethoxyindole-2-carbaldehyde 69b に対し、パラジウム触媒存在下での one-pot 反応を鍵反応とした koeniginequinone A (40a) および B (40b) の全合成を 5 工程で達成出来た。これらの経緯について第 3 章第 3 節で詳しく述べる (Scheme 14)。



Scheme 14: Synthesis of koeniginequinones (40a and 40b)

また、タンデム RCM-脱水素反応を鍵反応とした 4 工程での koeniginequinone A (**40a**) 及び B (**40b**) の全合成にも成功した。さらに、本合成ルートを改良する目的で、インドール窒素原子に保護基を導入せず同様に反応を行うことにより、carbazole-1,4-quinone 誘導体 **77** を 3 工程で合成することができた (Scheme 15)。そこで、著者は carbazole-1,4-quinone 誘導体の活性評価を検討する目的で、その A 環であるベンゼン環への様々な置換基導入と、C 環の 2 位と 3 位のメチル基の必要性をみるために、24 種の carbazole-1,4-quinone 誘導体 **77** をデザインし、その合成と活性評価に関する構造-活性相関研究に着手した。これらの誘導体の合成及び活性評価試験の結果については第 3 章第 4 節で詳しく述べる。

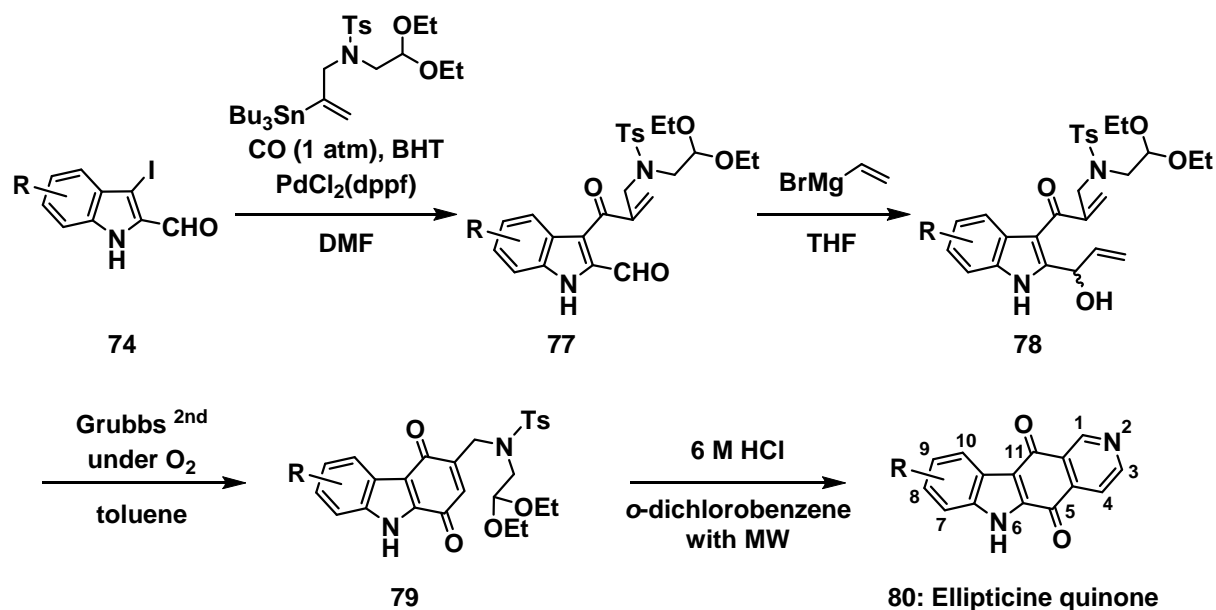


Scheme 15: Synthesis of carbazole-1,4-quinone derivatives

次に、最終標的化合物として ellipticine quinone (**26**) の合成を計画した。本化合物の合成を達成する鍵は、開発した 2 つの方法で合成可能な carbazole-1,4-quinone の 3 位へのピリジン環構築の手がかりとなる置換基をもつ化合物の合成である。そこで、効率的な合成法を確立するためにタンデム RCM-脱水素化反応を鍵反応に使用することとした (Scheme 16)。

3-Iodoindole-2-carbaldehyde (**74**) に対して、Donohoe らの方法²⁸⁾ を応用し、aminoacetaldehyde diethylacetal から調整した有機スズ試薬との一酸化炭素挿入クロスカップリング反応により、目的とするアクリロイル基を導入した。次いで vinylmagnesium bromide を用いた Grignard 反応に付し、鍵化合物である 2-allylindole **78** へと誘導した。この基質に対し、Grubbs 触媒を用いたタンデム RCM-脱水素反応により 3 位に望む置換基をもつ carbazole-1,4-quinone **79** を合成できた。最後に塩酸存在下、Pomeranz-Fritsch 反応²⁹⁾ に付し、ピリジン環部を構築することができ、4 工程で ellipticine quinone (**26**) の合成ルートを確立できた。これらの経緯について

は第4章第1節で詳しく述べる。



Scheme 16: Synthesis of ellipticine quinone (80) by tandem RCM-dehydrogenation

最後に、本合成ルートを使い ellipticine quinone (26) の 8 位あるいは 9 位に置換基をもつ誘導体 (80) 合成を実施し、より高活性な抗腫瘍活性化合物の探索を行った。Ellipticine quinone (26) を含む 12 種類の誘導体を合成し、ヒト大腸がん由来細胞株 HCT-116 およびヒト白血病細胞株 HL-60 を用いた *in vitro* 試験を実施した。その中で、9 位にニトロ基を有する ellipticine quinone 誘導体 (80) が、既存の抗がん剤である camptothecin と同等の高い活性を示すことを見出した。活性評価試験の結果については第4章第2節で詳しく述べる。

第2章 多置換インドール誘導体合成と生物活性評価試験

第1節 多官能性インドール誘導体の合成

インドールおよびその関連化合物は、天然物や生理活性物質の構造中に基本骨格とするものが多く、医薬品の創薬研究においてもインドールを基盤とした研究の報告例も多くある^{16, 30)}。特に、インドールの2位、または3位に様々な置換基を有するインドール誘導体は、抗腫瘍活性を示す化合物が多く報告されている (Figure. 1)。海洋天然物である dragmacidin D¹⁷⁾ (**1**) は、ネズミ白血病細胞 P388 (IC_{50} : 1.4 μ M) およびヒト肺がん細胞株 A549 (IC_{50} : 4.4 μ M) に対する細胞毒性が報告されている。また、indole-2-carboxylic acid benzylidene hydrazide¹⁸⁾ **2** は、ヒト乳がん由来細胞 T47D (EC_{50} : 0.1 ± 0.06 μ M、 GI_{50} : 0.9 ± 0.2 μ M)、ヒト結腸腺がん細胞 DLD-1 (EC_{50} : 0.6 ± 0.1 μ M、 GI_{50} : 0.4 ± 0.05 μ M) に対するアポトーシス誘導作用が報告されている。そして、Pinto ら¹⁹⁾ は、methyl 6-methoxy-3-(4-methoxyphenyl)indole-2-carboxylate (**3**) を使用し、ヒト乳がん細胞 MCF-7 (GI_{50} : 0.37 ± 0.02 μ M)、ヒト悪性黒色種細胞 A375-C5 (GI_{50} : 0.33 ± 0.03 μ M)、およびヒト非小細胞性肺がん細胞 NCI-460 (GI_{50} : 0.25 ± 0.02 μ M) に対する細胞増殖抑制試験を実施しており、低濃度で細胞増殖抑制作用を示すことを報告³¹⁻³⁴⁾している。

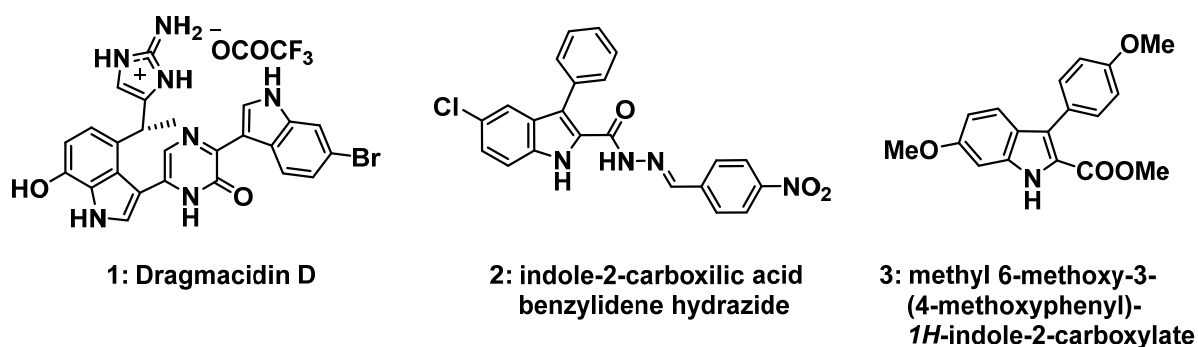


Figure 1: Structures of the antiproliferative indole derivatives

一方で、近年、 μ オピオイド受容体アゴニストとして知られる 4-arylpiperidine 誘導体である loperamide (**4**) は、ヒト肺がん細胞 A549 に対する細胞増殖抑制作用と DNA の断片化作用を示すことが報告されている (Figure. 2)。2013 年、岩村、波多江らは、loperamide (**4**) を基盤とした構造-活性相関研究の結果、抗腫瘍活性発現には、複素環であるピペリジンの4位にアリール基、1位に3,3-ジフェニルプロピル基をもつことが必要であると報告している²⁰⁾。

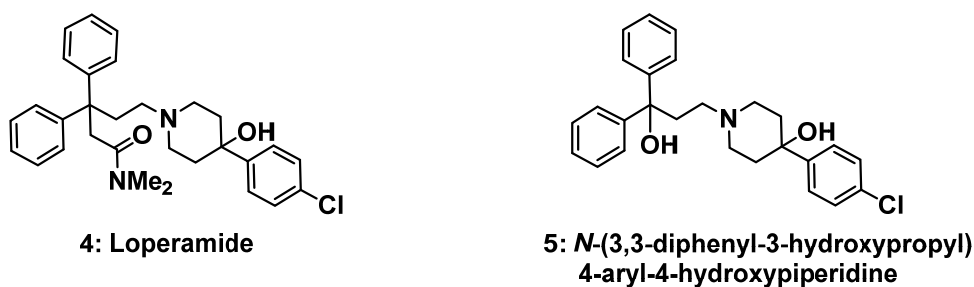
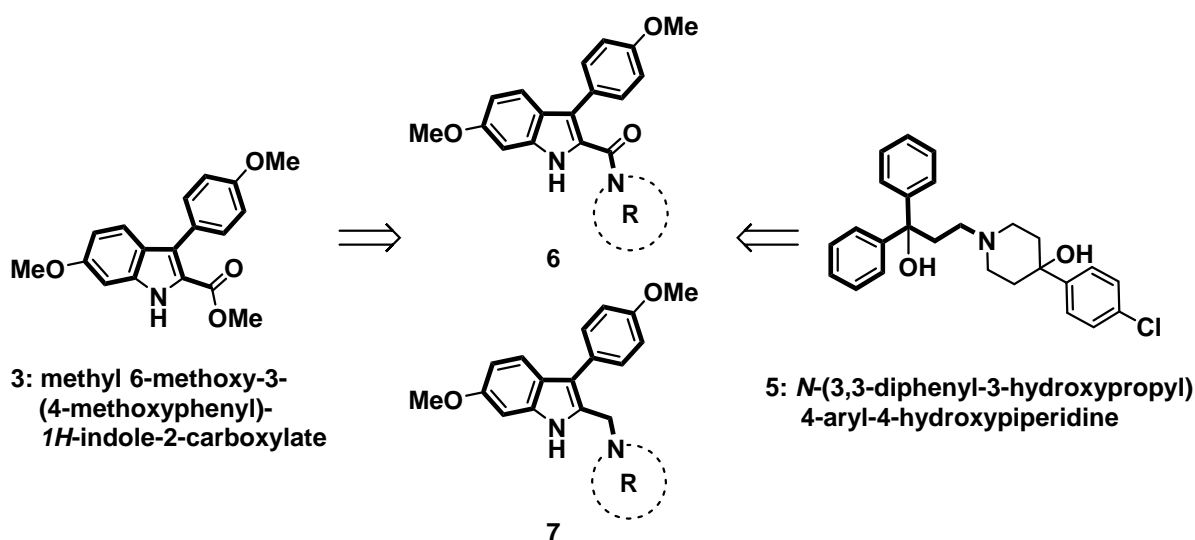


Figure 2: Structures of the 4-arylpiperidine derivatives

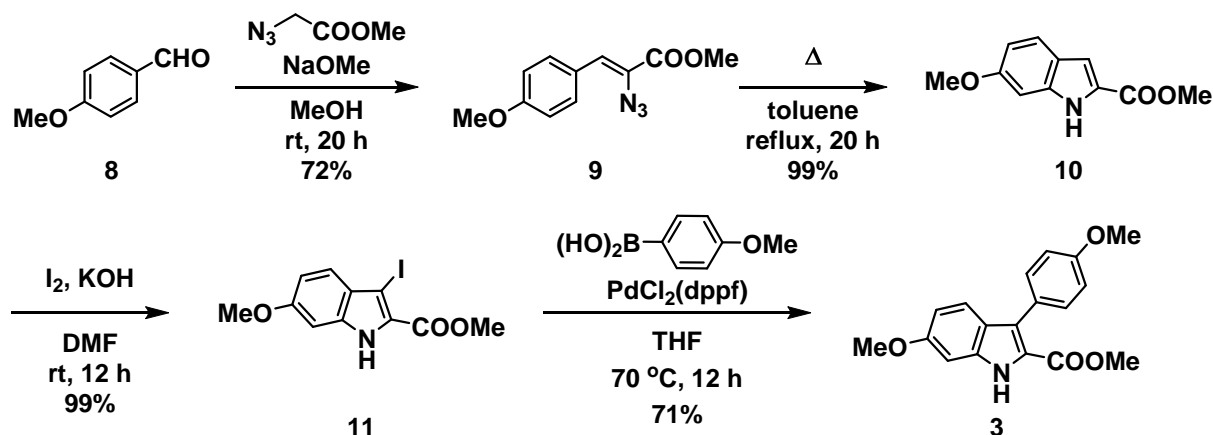
以上の 2 つの報告から、両化合物の構造に非常に類似性があると考えた。すなわち、Scheme 1 に示すように methyl 6-methoxy-3-(4-methoxyphenyl)indole-2-carboxylate (**3**) の 3 位フェニル基、とインドール環内のベンゼン部、そして岩村らのプロピル基のメチレン基 3 個に対して、2 位置換基のカルボニル基炭素-2 位炭素-3 位炭素原子がそれぞれ対応していると考えられる。そこで、6-methoxy-3-(4-methoxyphenyl)indole の 2 位に様々な置換基を導入した誘導体 **6**, **7** を合成し、細胞増殖抑制活性評価試験を実施することで新たなインドール誘導体での抗腫瘍活性化合物の探索研究を実施した。



Scheme 1

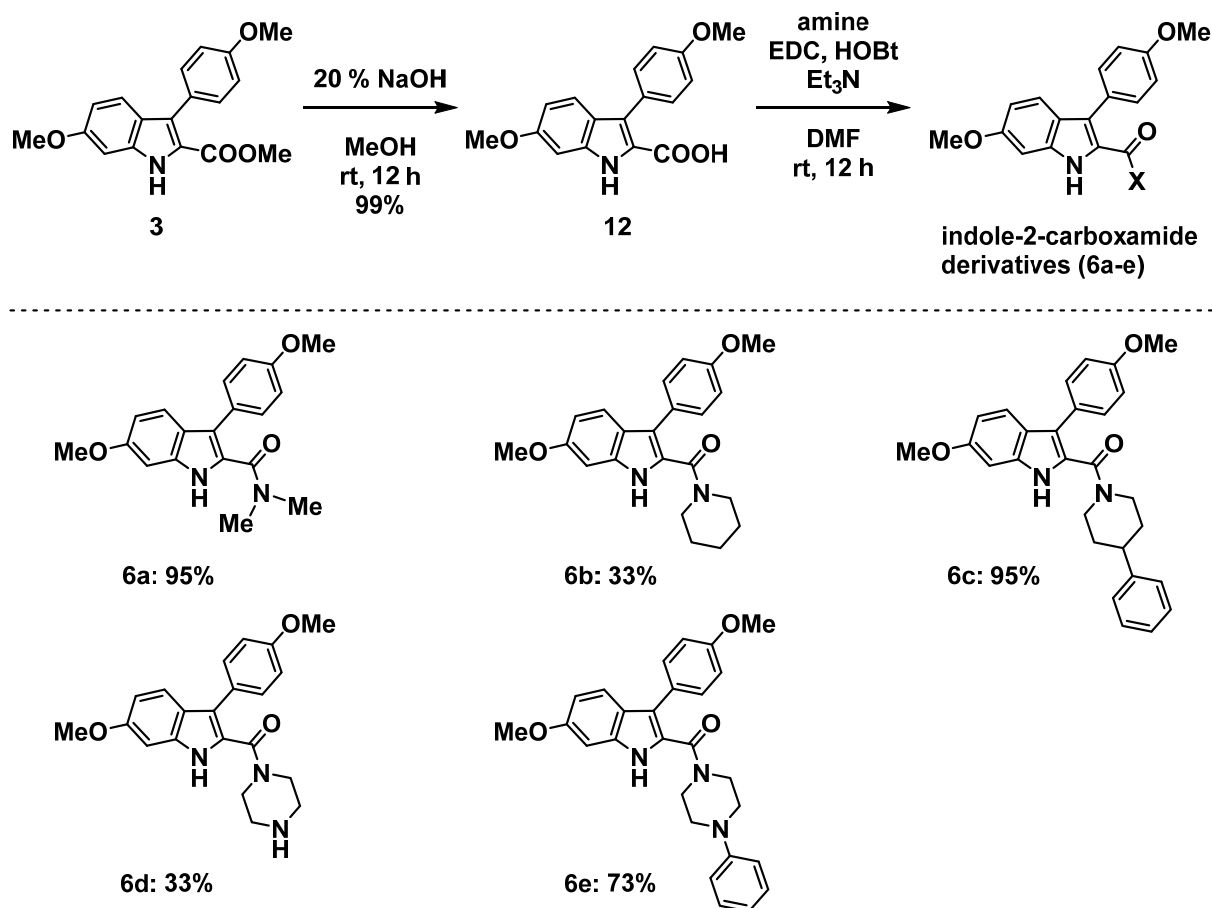
まず、標的化合物として設定した 2-アミド型インドール誘導体 **6** と 2-アミノメチル型インドール誘導体 **7** の合成について述べる。出発物質である methyl 6-methoxyindole-2-carboxylate (**10**) は、Moody らの報告^{35, 36)}に従って、4-methoxybenzaldehyde (**8**) に対し methyl azidoacetate の縮合反応、続く熱閉環反応の 2 工程で合成した。得られた indole-2-carboxylate **10** を KOH 存在下ヨウ素処理し、3-ヨードインドール **11** を得た。続いて、4-methoxyphenylboronic acid をパラジウム触媒存在下、Suzuki-Miyaura カップリング反応に付すことで、本課題の鍵化合

物である methyl 3-(4-methoxyphenyl)indole-2-carboxylate (**3**) を合成した (Scheme 2)。



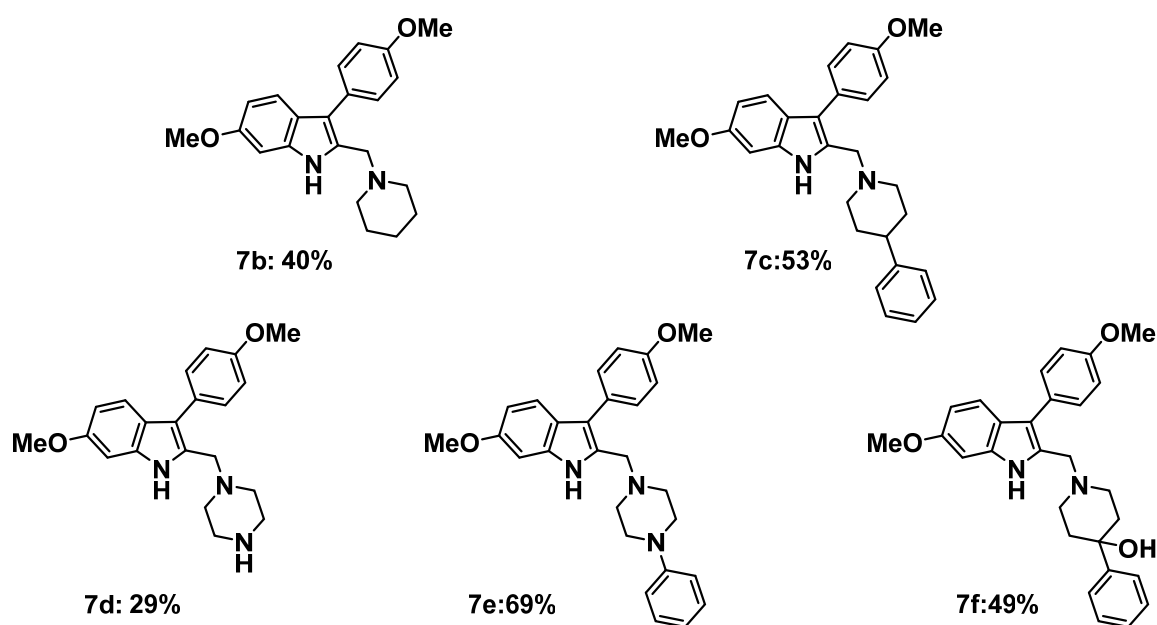
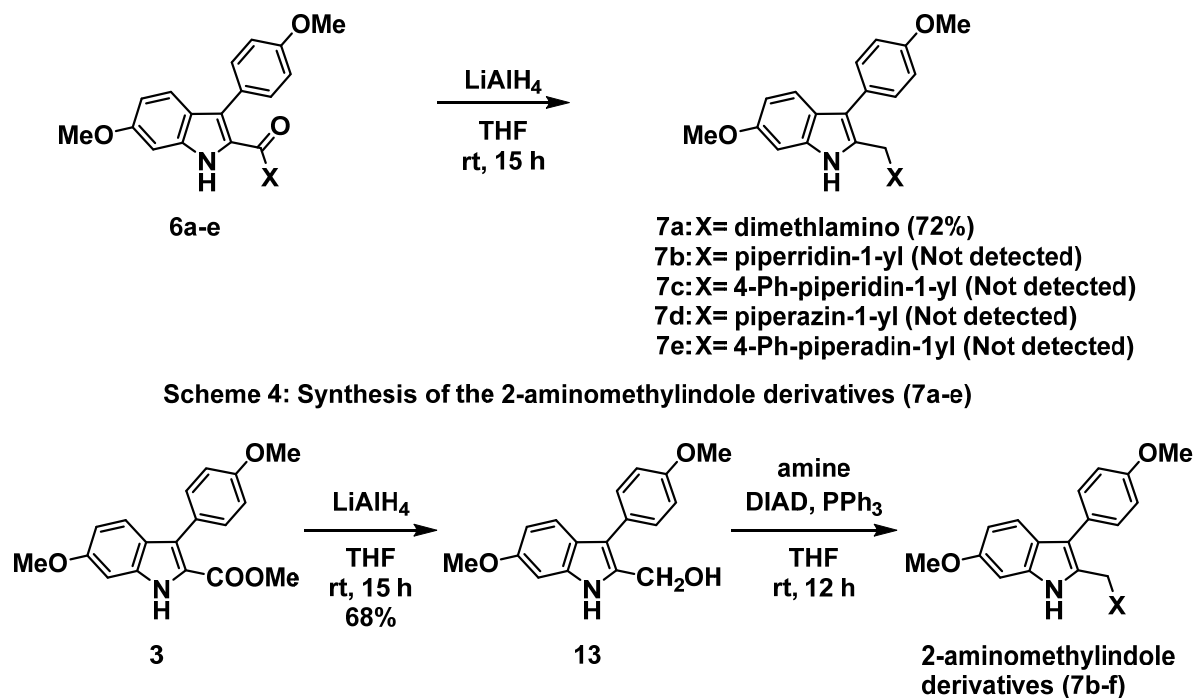
Scheme 2: Synthesis of indole-2-carboxylate (**3**)

得られた indole-2-carboxylate **3** の 2 位のエステル部を、20%NaOH 水溶液と MeOH 混合液中で加水分解し、カルボン酸 **12** を得たのち、種々のアミンを 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide (EDC)、1-hydroxybenzotriazole (HOBt)、および triethylamine (Et₃N) 存在下縮合反応に付し、5 種類のアミド型インドール誘導体 **6a-e** をそれぞれ合成した (Scheme 3)。



Scheme 3: Synthesis of the indole-2-carboxamide derivatives (**6a-e**)

次に、合成した一連のアミド型インドール誘導体 **6** から直接、 LiAlH_4 を用いたカルボニル基の還元反応を行い、アミノメチル型インドール誘導体 **7** の合成を試みた。Scheme 4 に示すように、**6a** は、72%で反応が進行するものの、その他の化合物 **6b-e** では、目的のアミノメチル型インドール誘導体 **7b-e** が得られなかった。

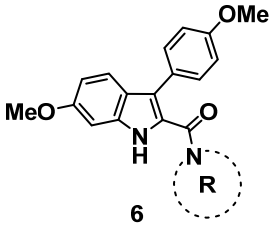
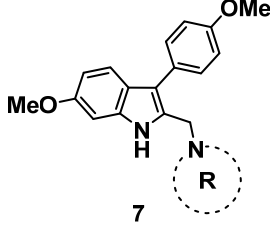

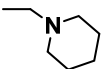
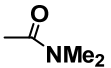
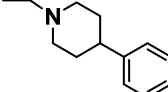
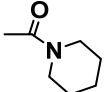
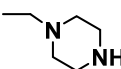
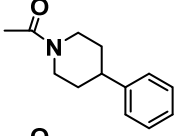
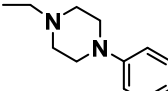
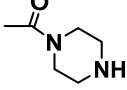
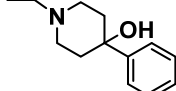
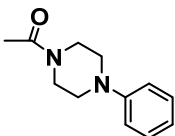


Scheme 5: Synthesis of the 2-aminomethylindole derivatives (**7b-f**)

そこで、合成ルートを変更し、Scheme 2 で合成した methyl 3-(4-methoxyphenyl)indole-2-carboxylate (**3**) を LiAlH_4 により還元し、アルコール体 **13** とした後、種々のアミンと共に diethyl

azodicarboxylate (DIAD)、triphenylphosphine (PPh₃) 存在下、光延反応に付すことで、目的とする 5 種類のアミノメチル型インドール誘導体 **7b-f** を合成できた (Scheme 5)。

Table 1: The antiproliferative effects of indole-2-carboxamide (6) and 2-aminomethylindole (7) derivatives on HCT-116 and HL-60 cells.

<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>6</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>7</p> </div> </div>							
Compd NO.	R	IC ₅₀ values (μM)		Compd NO.	R	IC ₅₀ values (μM)	
		HCT-116 cells	HL-60 cells			HCT-116 cells	HL-60 cells
3	—COOMe	> 50	> 50	7a		40.45 ± 0.66	22.66 ± 1.46
12	—COOH	> 50	> 50	7b		12.05 ± 2.13	18.05 ± 1.43
6a		> 50	> 50	7c		4.89 ± 0.07	10.95 ± 0.39
6b		> 50	> 50	7d		17.05 ± 2.16	22.52 ± 1.29
6c		> 50	> 50	7e		> 50	> 50
6d		> 50	> 50	7f		3.93 ± 0.09	6.65 ± 0.27
6e		> 50	> 50				

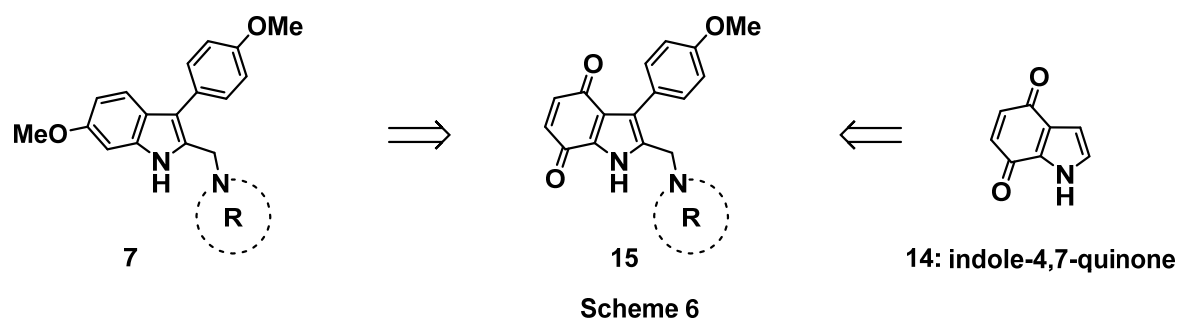
合成したアミド型及びアミノメチル型インドール誘導体に対し、細胞増殖抑制活性評価試験を実施した。その評価方法について以下に示す。今回は、ヒト大腸癌由来細胞株 HCT-116 細胞およびヒト白血病細胞 HL-60 に対して、検定化合物を 100 μM 含む血清不含培養液により 24 時間培養した後、更に 50 μg の MTT 試薬で 4 時間処理した。生成した MTT formazan は 100 μL の DMSO により可溶化した後、570 nm における吸光度を測定することにより定量し、次式により細胞生存率 (%) を算出し、50%阻害濃度 (IC₅₀) を求めた。以上より得られた結果を Table 1 に示す。

$$\text{細胞生存率 (\%)} = (\text{検定化合物における吸光度} - \text{ブランクの吸光度}) \times 100$$

$$/ (\text{検定化合物不含時の吸光度} - \text{ブランクの吸光度})$$

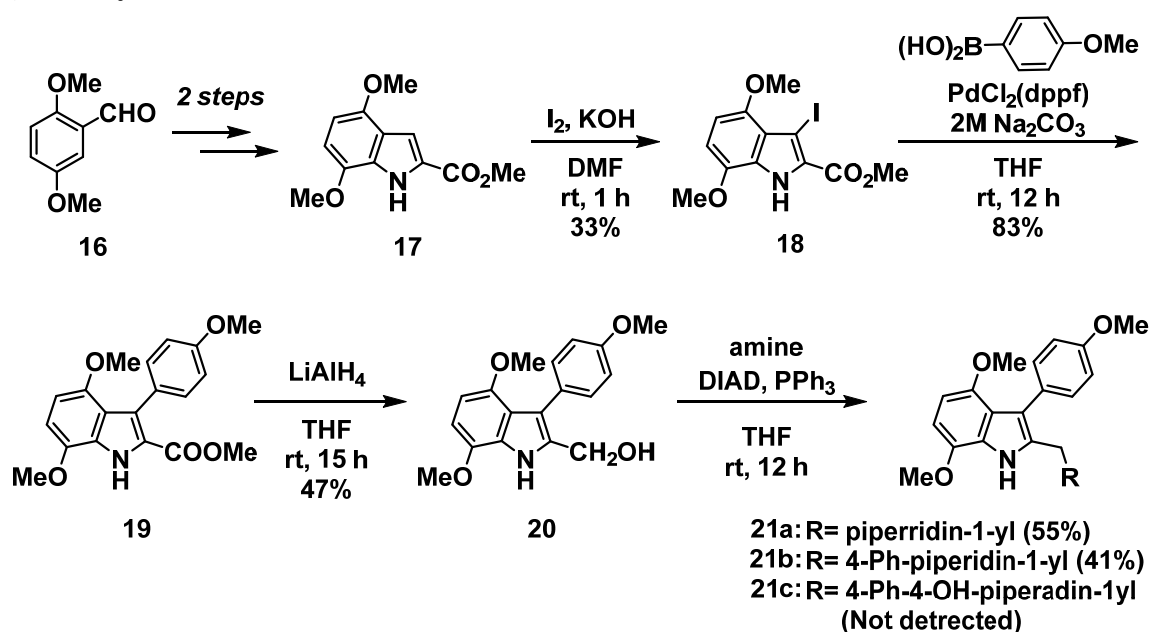
Table 1 に示すように、Pinto らが報告¹⁹⁾していたインドール 2 位にカルボニル基をもつ化合物群 **6** に比べて 2-アミノメチル基をもつ化合物群 **7** の方が、細胞増殖抑制活性が強くなる傾向であった。この結果は、インドール 2 位の置換基としてカルボニル基よりアミノメチル基の方が適していることを示唆している。また上述したように loperamide (**4**) を含む 4-arylpiperidine 誘導体を用いた抗腫瘍活性試験の結果から *N*-置換-4-phenylpiperidine 構造が活性発現に重要であり、今回行った抗腫瘍活性試験においてもインドール 2 位に 4-phenylpiperidine を持つ化合物 **7c**, **7f** で強い活性がみられ、特に 4-hydroxy-4-phenylpiperidine をもつ化合物 **7f** で最も高い活性が得られた。また、インドール 2 位に piperadine とその誘導体を導入した化合物 **7d**, **7e** で活性が低下していることから、4-phenylpiperidine 構造が活性発現に必須であることを明らかにできた。この結果は、岩村らが報告²⁰⁾している 4-hydroxy-4-phenylpiperidine 誘導体の抗腫瘍活性 (IC_{50} : HCT-116 = $46.73 \pm 1.27 \mu\text{M}$; HL-60 cells = $46.81 \pm 0.36 \mu\text{M}$) と比較しても高い活性を示すことからインドール環を利用することで抗腫瘍活性が増強することが分かった。

次に、総論で述べたように、当研究室では、5-methylindole-4,7-quinone とその類縁化合物がヒトがん細胞に対して高い抗腫瘍活性を示すことを報告している。⁸⁾ そこで、本研究を進展させ、特に細胞増殖抑制作用の強いアミノメチル型インドール誘導体 **7b,c,f** の 6-メトキシインドール部をインドール-4,7-キノンに変換した 2-アルキルアミン型インドール-4,7-キノン誘導体 **15** を分子設計し、細胞増殖抑制試験を実施することでより強い活性を示す化合物の探索研究を行った (Scheme 6)。



まず、methyl 4,7-dimethoxyindole-2-carboxylate (**17**) については Moody らの方法^{35, 36)} に従っ

て 2,5-dimethoxybenzaldehyde (**16**) から 2 工程で合成した (Scheme 7)。Methyl indole-2-carboxylate **17** を KOH 存在下ヨウ素処理し、3-iodoindole-2-carbaldehyde **18** を得た。3-ヨードインドール **18** に 4-methoxyphenylboronic acid をパラジウム触媒存在下、Suzuki-Miyaura カップリング反応に付すことで methyl 3-(4-methoxyphenyl)indole-2-carboxylate **19** を合成した。インドール **19** を LiAlH_4 により還元し、アルコール体 **20** とした後、アミンと共に光延反応に付すことで、2 種類のアミノメチル型インドール誘導体 **21a,b** に誘導することができた。しかしながら、**21c** は、反応は進行するものの多くの構造不明物を与えるのみであったため、合成することを断念した。

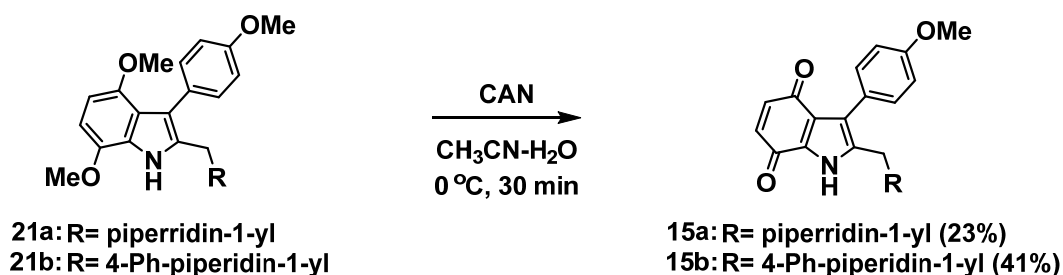


Scheme 7: Synthesis of the indole-4,7-quinone derivatives (**21a-c**)

最後に合成した 2 つのアミノメチル型インドール誘導体 **21a,b** に対し、cerium ammonium nitrate (CAN) 処理することでアミノメチル型インドール-4,7-キノン誘導体 **15a,b** を合成した (Scheme 8)。合成したアルキルアミン型インドール-4,7-キノン誘導体 **15a,b** に対し、ヒト大腸がん由来細胞株 HCT-116 細胞を用いた細胞増殖抑制活性評価試験を実施した。その結果、Table 2 に示すように 4-phenylpiperidine をもつ化合物 **15b** で、中程度の細胞増殖抑制作用が見られたものの、上述したアミノメチル型インドール誘導体 **7c,7f** の活性と比較すると弱い結果となった。

以上のように、インドールの 3 位にアリール基、2 位にアミド型およびアミノメチル型となる様々な置換基を導入した 2,3,6-三置換インドール誘導体を 13 種類合成し、細胞増殖抑制

活性評価試験を行った結果、インドールの 2 位にアミノメチル型で複素環にピペリジンを含む 4-hydroxy-4-phenylpiperidine をもつ化合物 **7f** が強い活性を示すことを見出すことができた。さらに、インドール-4,7-キノンに対しても同様に置換様式をもつ化合物 **15a**, **15b** を合成し、その活性評価試験を実施したが、中程度の活性はあるものより作用の強い化合物を見出すことはできなかった。



Scheme 8

Table 2: The antiproliferative effects of indole-4,7-quinone derivatives (15) on HCT-116

Compd NO.	R	IC ₅₀ values (μM)
		HCT-116 cells
15a		> 50
15b		19.4 ± 3.40

第 2 章第 1 節 実験の部

Methyl 6-methoxy-3-(4-methoxyphenyl)indole-2-carboxylate (**3**)

N₂ 気流中、Methyl 3-iodo-6-methoxyindole-2-carboxylate (**11**) (55 mg, 0.16 mmol) 及びボロン酸 (36.5 mg, 0.24 mmol)、PdCl₂(dppf) (16 mg, 0.02 mmol) の THF 懸濁溶液 (15 mL) を 70 °C にて 12 h 加熱還流した。反応終了後、室温で水を加え、EtOAc で抽出した。EtOAc 層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥後、溶媒を減圧留去し、残留物をカラムクロマトグラフィー (20 mg) に付し、EtOAc-hexane (1:4 w/v) 流分よりエステル **3** (37 mg, 72%) を得た。mp 149–150 °C (EtOAc); IR (ATR) ν : 3336, 1670 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.97 (1H, br s), 7.47–7.51 (3H, m), 6.98 (2H, d, J =8.8 Hz), 6.79–6.82 (2H, m), 3.88 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.81 (3H, s); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 162.3, 159.3, 158.9, 136.8, 131.6, 125.7, 124.8, 122.7, 122.4, 121.0, 113.4, 112.3, 93.4, 55.5, 55.2, 51.6. MS m/z : 311 (M⁺); HR-MS (EI) Calcd for C₁₈H₁₇NO₄: 311.1158. Found: 311.1149.

6-Methoxy-3-(4-methoxyphenyl)indole-2-carboxylic acid (**12**)

N₂ 気流中、メトキシ体 **3** (100 mg, 0.32 mmol) の MeOH 溶液 (20 mL) に 20% NaOH (8 mL) を加え rt で 12 h 撹拌した。反応終了後、10% 塩酸を加え、析出した結晶をろ取することによりカルボン酸 **12** (100 mg, 99%) を得た。mp 225–227 °C (EtOAc-MeOH); IR (ATR) ν : 3733, 3398, 1650 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ : 11.5 (1H, s), 7.41 (2H, d, J =8.3 Hz), 7.32 (1H, d, J =8.8 Hz), 6.97 (2H, d, J =8.3 Hz), 6.90 (1H, s), 6.71 (1H, d, J =8.8 Hz), 3.79 (3H, s), 3.78 (3H, s); ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO) δ : 163.5, 158.8, 158.7, 137.7, 132.2, 126.7, 123.0, 122.7, 122.3, 122.2, 113.9, 112.4, 94.6, 55.9, 55.8. MS m/z : 297 (M⁺); HR-MS (EI) Calcd for C₁₇H₁₅NO₄: 297.1001. Found: 297.0974.

N,N-dimethyl-6-methoxy-3-(4-methoxyphenyl)indole-2-carboxamide (**6a**)

N₂ 気流中、-20 °C にてカルボン酸 **12** (50 mg, 0.17 mmol) の無水 DMF (7 mL) 溶液に dimethylamine hydrochloride (27 mg, 0.34 mmol)、HOBt (28 mg, 0.21 mmol) を加え、EDC (40 mg, 0.21 mmol) の無水 DMF (3 mL) 溶液及び無水 Et₃N (94 μ L, 0.68 mmol) を滴下した。0 °C にて 2 h 撹拌し、室温に戻してさらに 12 h 撹拌した。反応終了後、反応液に 1 M 塩酸を弱酸性になるまで加え EtOAc で抽出し、次に EtOAc 層を NaHCO₃ 飽和水溶液を加え、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (10 mg) に付し、EtOAc-hexane (1:4 w/v) 流分よりアミド体 **6a** (52 mg, 95%) を得た。mp 187–188 °C (EtOAc); IR (ATR) ν : 3278, 1592 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.71 (1H, br s), 7.60 (1H, d, J =8.7 Hz), 7.41 (2H, d, J =8.9 Hz), 7.00 (2H, d, J =8.9 Hz), 6.87 (1H, d, J =2.1 Hz), 6.82 (1H, dd, J =8.7, 2.2 Hz), 3.87 (6H, s), 2.95 (3H, br s), 2.57 (3H, br s); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 165.3, 158.6, 157.9, 136.6, 130.1, 127.3, 127.2, 125.3, 121.1, 120.8, 118.3, 114.3, 111.3, 94.0, 55.6, 55.3; MS m/z : 324 (M⁺); HR-MS (EI) Calcd for C₁₉H₂₀N₂O₃: 324.1474. Found: 324.1485.

[6-Methoxy-3-(4-methoxyphenyl)indol-2-yl](piperidin-1-yl)methanone (**6b**)

カルボン酸 **12** (100 mg, 0.34 mmol)を用いて上記と同様の操作で、アミド体 **6b** (41 mg, 33%) を得た。IR (ATR) ν : 3262, 1624 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.88 (1H, br s), 7.40 (1H, d, J =8.7 Hz), 7.29 (2H, d, J =8.7 Hz), 6.92 (2H, d, J =8.7 Hz), 6.80 (1H, d, J =2.2 Hz), 6.82 (1H, dd, J =8.7, 2.2 Hz), 3.78 (3H, s), 3.77 (3H, s), 2.32–2.34 (4H, m), 1.48–1.51 (4H, m), 1.36–1.38 (2H, m); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 157.9, 156.3, 135.9, 130.9, 130.6, 127.4, 122.3, 119.6, 115.2, 113.8, 109.3, 94.4,

55.7, 55.2, 54.6, 54.5, 26.0, 24.2; MS m/z : 364 (M^+); HR-MS (EI) Calcd for $C_{22}H_{24}N_2O_3$: 364.1787. Found: 364.1773.

[6-Methoxy-3-(4-methoxyphenyl)indol-2-yl](4-phenylpiperidin-1-yl)methanone (6c)

カルボン酸 **12** (50 mg, 0.17 mmol) を用いて上記と同様の操作で、アミド体 **6c** (70 mg, 95%) を得た。mp 239–240 °C (EtOAc); IR (ATR) ν : 3737, 1736 cm^{-1} ; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.82 (1H, br s), 7.59 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.46 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.18–7.36 (3H, m), 6.99–7.05 (4H, m), 6.89 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 6.83 (1H, dd, $J=8.7, 2.1$ Hz), 3.88 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.45–4.93 (1H, m), 2.43–2.70 (3H, m), 0.60–1.95 (5H, m); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 164.2, 159.0, 157.9, 145.3, 136.7, 130.8, 128.4, 126.8, 126.7, 126.4, 125.4, 121.1, 120.9, 117.9, 114.4, 111.4, 94.1, 55.6, 55.3, 42.5, 32.4; MS m/z : 440 (M^+); HR-MS (EI) Calcd for $C_{28}H_{28}N_2O_3$: 440.2030. Found: 440.2012.

[6-Methoxy-3-(4-methoxyphenyl)indol-2-yl](piperazin-1-yl)methanone (6d)

カルボン酸 **12** (50 mg, 0.17 mmol) を用いて上記と同様の操作で、アミド体 **6d** (18 mg, 33%) を得た。mp 211–212 °C (EtOAc); IR (ATR) ν : 3737, 3313, 1736 cm^{-1} ; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.54 (1H, br s), 7.56 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.39 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 6.99 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 6.87 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 6.83 (1H, dd, $J=8.8, 1.8$ Hz), 3.88 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.39 (4H, br s), 2.52 (4H, br s). ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 164.4, 158.9, 157.9, 136.5, 130.5, 126.8, 124.9, 121.1, 120.8, 118.0, 114.4, 111.4, 94.1, 55.6, 55.3, 45.5; MS m/z : 364 (M^+); HR-MS (EI) Calcd for $C_{21}H_{22}N_3O_3$: 364.1661. Found: 364.1648.

[6-Methoxy-3-(4-methoxyphenyl)indol-2-yl](4-phenylpiperazin-1-yl)methanone (6e)

カルボン酸 **12** (60 mg, 0.20 mmol) を用いて上記と同様の操作で、アミド体 **6e** (65 mg, 73%) を得た。mp 205–207 °C ($CHCl_3$); IR (ATR) ν : 3297 cm^{-1} ; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.20 (1H, br s), 7.58 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.43 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.19–7.25 (2H, m), 7.00 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.89 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 6.80–6.86 (1H, m), 6.82 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz), 6.77 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 3.85 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.54 (4H, br s), 2.78 (4H, br s); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 164.2, 159.0, 158.0, 150.9, 136.8, 130.6, 129.1, 126.7, 124.7, 121.1, 120.8, 120.5, 118.3, 116.7, 114.5, 111.5, 94.0, 55.6, 55.3, 49.1; MS m/z : 441 (M^+); HR-MS (EI) Calcd for $C_{27}H_{27}N_3O_3$: 441.2052. Found: 441.2038.

[6-Methoxy-3-(4-methoxyphenyl)indol-2-yl]methanol (13)

N_2 気流中、 $LiAlH_4$ (19 mg, 0.5 mmol) の無水 THF (10 mL) 懸濁液に、氷冷下、エステル **3** (86 mg, 0.25 mmol) の無水 THF (10 mL) 溶液を滴下し、室温で 12 h 攪拌した。反応終了後、セライトを用いてろ過し、ろ液を EtOAc で抽出した。EtOAc 層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥後、溶媒を減圧留去し、残留物をカラムクロマトグラフィー (20 mg) に付し、EtOAc-hexane (3:7 w/v) 流分よりアルコール **13** (58 mg, 68%) を得た。mp 175–176 °C (EtOAc-MeOH); IR (ATR) ν : 3733, 3398 cm^{-1} ; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.30 (1H, br s), 7.53 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.38 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.00 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.89 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 6.80 (1H, dd, $J=8.7, 2.2$ Hz), 4.87 (2H, d, $J=5.7$ Hz), 3.87 (6H, s), 1.74 (1H, br s); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 157.4, 155.6, 136.3, 133.9, 129.8, 127.5, 120.9, 119.2, 114.1, 112.7, 109.1, 94.5, 55.2, 55.1, 55.1; MS m/z : 283 (M^+); HR-MS (EI) Calcd for $C_{17}H_{17}NO_3$: 283.1208. Found: 283.1222.

2-(*N,N*-dimethylaminomethyl)-6-methoxy-3-(4-methoxyphenyl)indole (**7a**)

N₂ 気流中、LiAlH₄ (13 mg, 0.32 mmol) の無水 THF (10 mL) 懸濁液に、氷冷下、アミド体 **6a** (52 mg, 0.16 mmol) の無水 THF (10 mL) 溶液を滴下し、室温で 12 h 撹拌した。反応終了後、水を加え、セライトを用いてろ過し、ろ液を EtOAc で抽出した。EtOAc 層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (10 mg) に付し、EtOAc-hexane (3:7 w/v) 流分より、アミノメチル体 **7a** (37 mg, 72%) を得た。IR (ATR) ν : 3737 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.90 (1H, br s), 7.47 (1H, d, *J*=8.7 Hz), 7.36 (2H, d, *J*=8.7 Hz), 6.99 (2H, d, *J*=8.7 Hz), 6.87 (1H, d, *J*=2.2 Hz), 6.77 (1H, dd, *J*=8.7, 2.2 Hz), 3.87 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.68 (2H, s), 2.26 (6H, s); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 157.9, 156.4, 136.1, 130.9, 130.6, 127.3, 122.3, 119.7, 115.3, 113.9, 109.3, 94.4, 55.7, 55.3, 55.0, 45.3. MS *m/z*: 310 (M⁺). HR-MS (EI) Calcd for C₁₉H₂₂N₂O₂: 310.1681. Found: 310.1667.

6-Methoxy-3-(4-methoxyphenyl)-2-(piperidin-1-ylmethyl)indole (**7b**)

N₂ 気流中、アルコール **13** (70 mg, 0.25 mmol)、PPh₃ (79 mg, 0.3 mmol)、piperidine (26 mg, 0.3 mmol) の THF (2.5 mL) 懸濁溶液に DIAD (1.9 M in Toluene 0.16 mL, 0.30 mmol) の THF 溶液 (1.5 mL) を滴下し、室温にて 12 h 撹拌した。反応終了後、EtOAc で抽出し、EtOAc 層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (20 mg) に付し、EtOAc-hexane (3:7 w/v) 流分よりアミノメチル体 **7b** (28 mg, 40%) を得た。IR (ATR) ν : 3737 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.81 (1H, br s), 7.48 (1H, d, *J*=8.6 Hz), 7.37 (2H, d, *J*=8.8 Hz), 6.99 (2H, d, *J*=8.8 Hz), 6.85 (1H, d, *J*=2.1 Hz), 6.76 (1H, dd, *J*=8.6, 2.1 Hz), 3.84 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.65 (2H, s), 2.36-2.38 (4H, m), 1.52-1.59 (4H, m), 1.41-1.44 (2H, m). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 157.9, 156.3, 135.9, 130.9, 130.6, 127.4, 122.3, 119.6, 115.2, 113.8, 109.3, 94.4, 55.7, 55.2, 54.6, 54.5, 26.0, 24.2. MS *m/z*: 350 (M⁺). HR-MS (EI) Calcd for C₂₂H₂₆N₂O₂: 350.1994. Found: 350.1984.

6-Methoxy-3-(4-methoxyphenyl)-2-(4-phenylpiperidin-1-ylmethyl)indole (**7c**)

アルコール **13** (30 mg, 0.11 mmol) を用いて上記と同様の操作で、アミノメチル体 **7c** (16 mg, 53%) を得た。IR (ATR) ν : 3521 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.75 (1H, br s), 7.48 (1H, d, *J*=8.6 Hz), 7.38 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.20-7.33 (5H, m), 7.01 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 6.90 (1H, d, *J*=2.1 Hz), 6.77 (1H, dd, *J*=8.6, 2.1 Hz), 3.87 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.75 (2H, s), 2.98-3.04 (2H, m), 2.43-2.57 (1H, m), 2.10-2.15 (2H, m), 1.73-1.85 (4H, m); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 158.0, 156.4, 146.1, 136.0, 130.7, 128.4, 127.4, 126.8, 126.2, 122.4, 119.8, 115.5, 114.0, 109.4, 94.5, 60.4, 55.8, 55.3, 54.4, 54.2, 42.5, 33.4. MS *m/z*: 426 (M⁺). HR-MS (EI) Calcd for C₂₈H₃₀N₂O₂: 426.2307. Found: 426.2316.

6-Methoxy-3-(4-methoxyphenyl)-2-(piperazin-1-ylmethyl)indole (**7d**)

アルコール **13** (50 mg, 0.18 mmol) を用いて上記と同様の操作で、アミノメチル体 **7d** (44 mg, 69%) を得た。IR (ATR) ν : 3733, 3648 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.64 (1H, br s), 7.48 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 7.36 (2H, d, *J*=8.8 Hz), 6.99 (2H, d, *J*=8.8 Hz), 6.89 (1H, d, *J*=2.2 Hz), 6.77 (1H, dd, *J*=8.8, 2.2 Hz), 3.87 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.69 (2H, s), 2.85-2.92 (4H, m), 2.37-2.48 (4H, m). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 158.0, 156.3, 135.9, 130.6, 130.4, 127.3, 122.4, 119.7, 114.0, 113.9, 109.4, 94.4, 55.7, 55.3, 54.7, 54.5, 46.2; MS *m/z*: 351 (M⁺); HR-MS (EI) Calcd for C₂₁H₂₅N₃O₂: 351.1947. Found: 351.1963.

6-Methoxy-3-(4-methoxyphenyl)-2-(4-phenylpiperazin-1-ylmethyl)indole (7e)

アルコール **13** (50 mg, 0.18 mmol) を用いて上記と同様の操作で、アミノメチル体 **7e** (23 mg, 46%) を得た。IR (ATR) ν : 3421 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.59 (1H, br s), 7.42 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.30 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.17 (2H, t, $J=8.4$ Hz), 6.91 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.74-6.83 (4H, m), 6.70 (1H, dd, $J=8.6, 2.2$ Hz), 3.77 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.67 (2H, s), 3.15-3.17 (4H, m), 2.49-2.58 (4H, m). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 158.0, 156.4, 151.1, 136.0, 130.6, 130.0, 129.1, 127.1, 122.3, 119.8, 119.7, 116.0, 115.7, 113.9, 109.5, 94.4, 55.7, 55.3, 53.8, 53.1, 49.1. MS m/z : 427 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$: 427.2260. Found: 427.2251.

6-Methoxy-3-(4-methoxyphenyl)-2-(4-hydroxy-4-phenylpiperidin-1-ylmethyl)indole (7f)

アルコール **13** (50 mg, 0.18 mmol) を用いて上記と同様の操作で、アミノメチル体 **7f** (23 mg, 29%) を得た。IR (ATR) ν : 3737, 3613 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.82 (1H, br s), 7.47-7.51 (3H, m), 7.34-7.39 (5H, m), 7.00 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 6.91 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 6.77 (1H, dd, $J=8.6, 2.2$ Hz), 3.87 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.82 (2H, s), 2.79-2.84 (2H, m), 2.50-2.59 (2H, m), 2.11-2.22 (2H, m), 1.73-1.79 (2H, m). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 157.6, 156.1, 147.5, 135.8, 135.7, 130.3, 128.0, 126.8, 124.1, 121.8, 119.5, 119.4, 115.6, 113.6, 109.1, 94.1, 70.6, 55.4, 54.9, 53.3, 49.0, 37.7. MS m/z : 442 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$: 442.2256. Found: 442.2244.

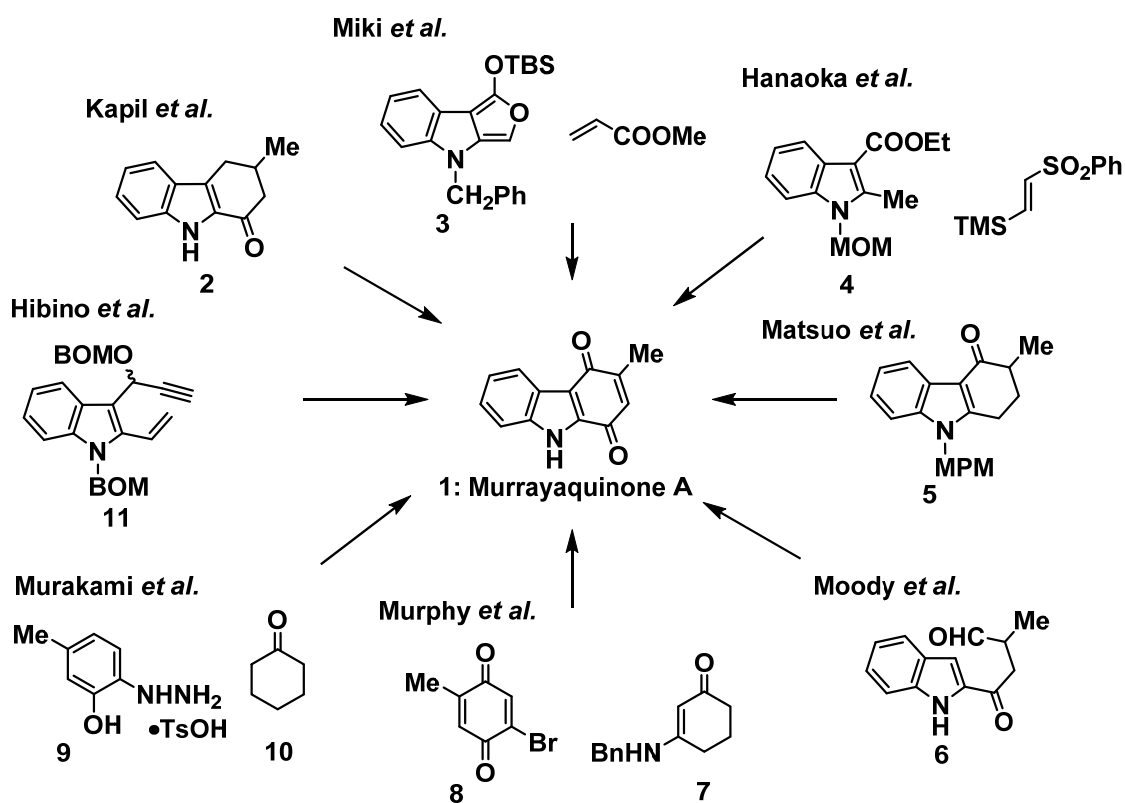
第3章 三環性 Carbazole-1,4-quinone 誘導体の合成と

細胞増殖抑制活性評価

第3章第1節 RCM 反応を利用した carbazole-1,4-quinone 骨格の

新規合成法の開発とその応用

Murrayaquinone A (**1**) は、1985 年古川らにより東南アジアに自生する *Murraya euclestifolia* HAYATA から単離・構造決定²²⁾された carbazole-1,4-quinone アルカロイドである。Murrayaquinone A (**1**) は、生物活性として、強心作用²²⁾と P-388 細胞に対する細胞増殖抑制作用¹⁴⁾が報告されており、その生物活性および構造的特徴の両面から多くの研究グループによって合成研究が盛んに行われている (Scheme 1)。

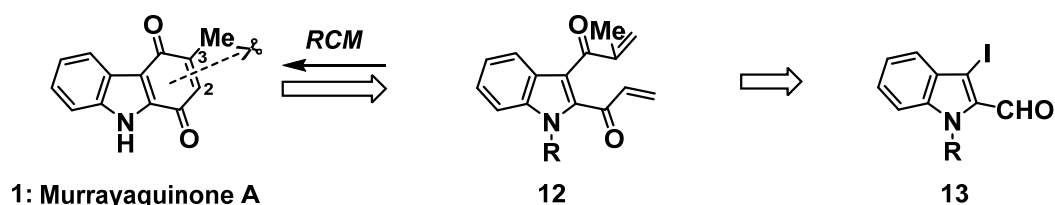


Scheme 1: Total synthesis of murrayaquinone A (**1**)

Kapil ら^{23a)} は、誘導した 1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-3-methylcarbazole (**2**) に対し DDQ 酸化する方法によって、murrayaquinone A (**1**) の最初の全合成を報告している。その後、三木ら^{23e)} は、フロインドール **3** とアクリル酸メチルとの Diels-Alder 反応により、また花岡ら²³ⁱ⁾ は、インドール **4** のビニルスルホン誘導体へのマイケル付加反応、続く環化反応により carbazole 骨格

を形成させる方法を鍵反応とした全合成を達成している。さらに、松尾ら^{23f)}は、4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-3-methylcarbazole (**5**) を酸化し、フェノール体を得るルート、Moody ら^{23c)}は、三フッ化ホウ素存在下、インドール誘導体 **6** の 3 位の求核性を利用した分子内縮合反応を行うルートにより全合成に成功している。Murphy ら^{23l)}は、ベンゾキノン **8** と *N*-ベンジルエナミン **7** との縮合反応を carbazole 骨格構築の鍵反応とする方法、また村上ら^{23k)}はヒドラジン **9** とシクロヘキサノン **10** より得られる 2-ヒドラジノフェノールから Fischer のインドール合成法を用いて全合成を達成している。当研究室においても、総論で述べたように、出発原料の 2-chloroindole-3-carbaldehyde から、この合成ルートの鍵前駆体であるプロパルギルエーテル **11** を合成し、これに対して塩基を作用させ、系内でヘキサトリエン型中間体を経由した環化反応を行うことで、3-メチルカルバゾールを合成し、murrayaquinone A (**1**) の全合成²³ⁿ⁾を達成している。しかしながら、既存の合成ルートは、murrayaquinone A (**1**) 合成にとっては、いずれも最適な方法論ではあるが、著者が目的とする carbazole-1,4-quinone の誘導体合成においては、一般性に問題があると思われる。そこで、様々な誘導体の合成にも適した一般性が高く短行程での効率的な新たな合成ルートの開発を計画した。

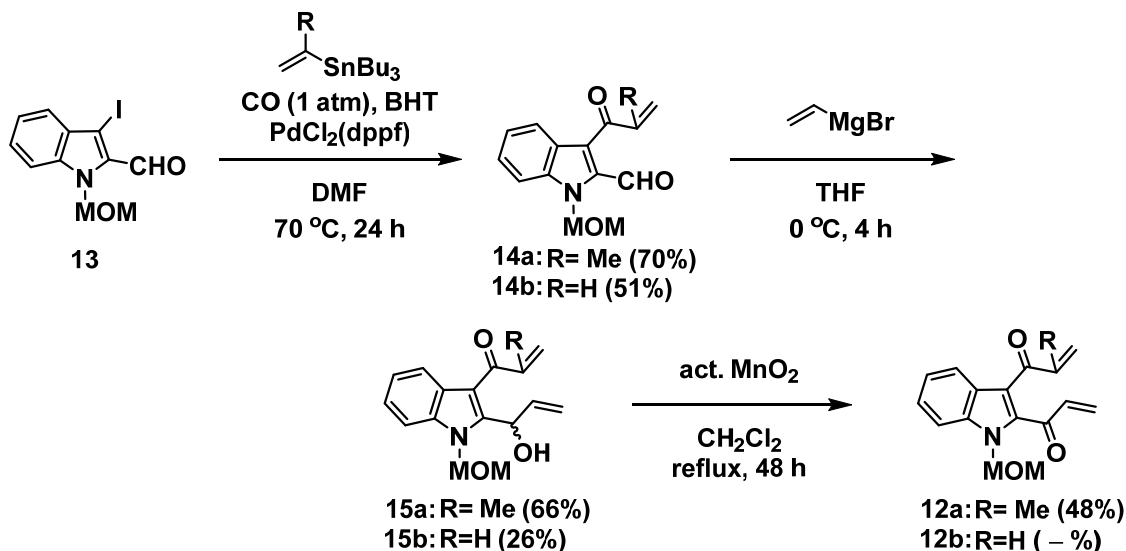
著者は、新規合成ルートの開発を検討する基質として murrayaquinone A (**1**) を設定し、その基本骨格である carbazole-1,4-quinone 構築に対して、Scheme 2 に示す方法を立案した。その方法の特徴は、carbazole-1,4-quinone のキノン部構築によって骨格合成を行うものである。すなわち、本骨格の 2,3-位の炭素-炭素二重結合形成に RCM 反応が利用できると考え、その鍵前駆体として 2,3-ビスアクリロイルインドール **12** を設定した。更に 2,3-ビスアクリロイルインドール **12** は、3-iodoindole-2-carbaldehyde (**13**) から誘導することを考え検討を行った。



Scheme 2: Retrosynthesis of murrayaquinone A (1**)**

Scheme 3 に示すように、出発原料 3-iodoindole-2-carbaldehyde (**13**) の 3 位へのアクリロイル基の導入は、福山らの条件³⁷⁾に従って、一酸化炭素気流中パラジウム触媒存在下、アルケニルスズ試薬を反応させることで、3-アクリロイルインドール **14** を得ることができた。次いで、**14a** の 2 位のホルミル基に対し、vinylmagnesium bromide による Grignard 反応を行い、得られ

た2級水酸基をMnO₂酸化することで、中程度の収率ながら鍵化合物の2,3-ビスアクリロイル体 **12a** へと誘導できた。しかしながら、**15b** からは、多くの構造不明物を与えるのみで目的とする酸化成績体の **12b** を得ることはできなかった。



次に、Table 1に示すように、2,3-ビスアクリロイル**12a**に対するRCM反応によるcarbazole-1,4-quinone **16a**の合成を検討した。まず、Grubbs反応でよく使用される溶媒のCH₂Cl₂溶媒中、第1世代、および第2世代Grubbs触媒を用いたRCM反応を行ったところ、20%、33%と低収率ながらも目的とするcarbazole-1,4-quinone **16a**を得ることができた。この結果から、収率は低いながらも本基質には第2世代Grubbs触媒が適しているものと思われた。続いて、反応溶媒をtolueneに換え、第2世代Grubbs触媒存在下、反応を行ったところ、収率は72%まで向上した。このように、当初の目的に従ったcarbazole-1,4-quinone **16a**の新規合成法を確立することができた。

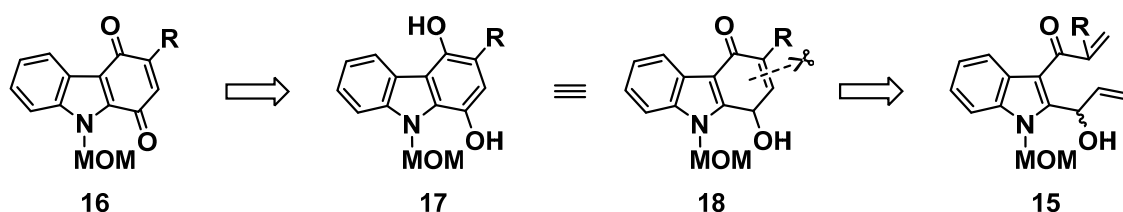
Table 1: Synthesis of carbazole-1,4-quinone (16a**) by RCM reaction**

Run	Catalyst ¹⁾	Solvent	Temp (°C)	Time (h)	Yield (%)
1	1st	CH ₂ Cl ₂	rt	1	20
2	2nd	CH ₂ Cl ₂	rt	2	33
3	2nd	toluene	70	1	72

¹⁾ 10 mol% of Grubbs catalyst was used

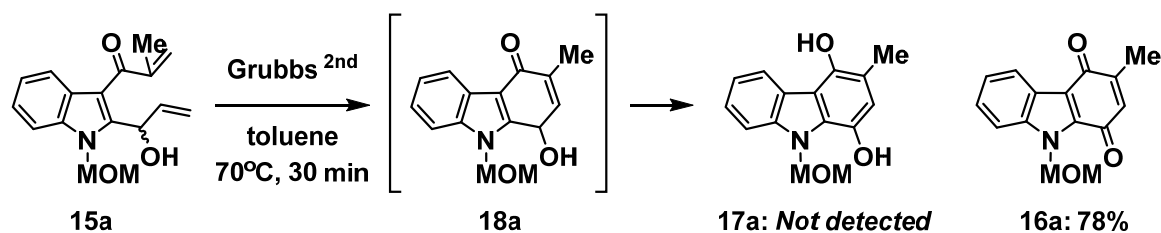
しかしながら、indole-2-carbaldehyde **14**に対するGrignard反応、続くアリルアルコール**15**への酸化反応のいずれのステップにおいても、基質によっては合成できないか低収率と問題点が残った。そこで、合成ルートの改善に取り組むこととした。

その改善のための合成計画をScheme 4に示す。まず、キノン部分は、carbazole-1,4-diol **17**からの酸化反応により構築できると考えた。Carbazole-1,4-diol **17**は、carbazole **18**と合成等価体であると考えることができ、その2,3-位結合部を先に使用したRCM反応により構築できると考えた。そして、その前駆体としてScheme 3で述べたアリルアルコール**15**が利用できることになる。その結果、1つの問題点であるアリルアルコールの酸化反応を回避できるため、以下実験を行った。



Scheme 4: Retrosynthetic analysis of carbazole-1,4-quinone (**16**)

Scheme 3 に示した 3-iodoindole-2-carbaldehyde **13** より 3 工程で得たアリルアルコール **15a** に対し、先に確立した RCM 反応の条件を利用し、carbazole-1,4-diol **17a** 合成を行った。反応は進行したが予想した carbazole-1,4-diol **17a** は得られず、最終目的物である carbazole-1,4-quinone **16a** が 78%の反応収率で得られた (Scheme 5)。この結果は、RCM 反応が進行し、**17a** が生成した後、Grubbs 触媒による脱水素化反応が起こっていることになる。このように、RCM 反応とともに脱水素反応がタンデム型に進行する例は数例報告²⁶⁾されており、著者らの基質にも同様の現象が起こっていると考えられた。この結果から本現象を利用した carbazole-1,4-quinone 骨格合成の効率的な新規合成法になると考えた。

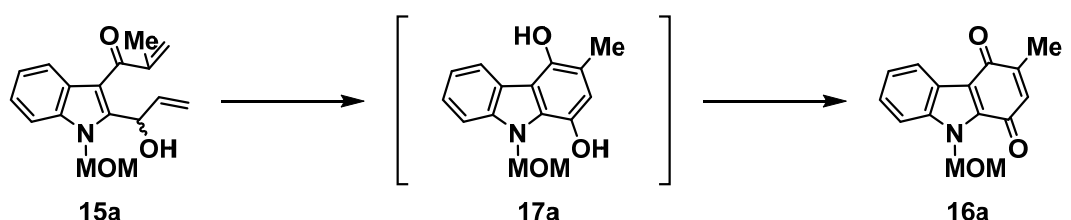


Scheme 5: Synthesis of carbazole-1,4-quinone (**16a**) by RCM and dehydrogenation

上述の結果をもとに、アリルアルコール **15a** を反応基質とした carbazole-1,4-quinone **16a** へ

のタンデム RCM-脱水素反応を確立する目的で、最適条件の検討を行った。Grubbs 触媒、反応温度、および反応溶媒を種々検討した結果を Table 2 に示す。4 種類の Grubbs 触媒(第一世代および第二世代 Grubbs 触媒、第一世代および第二世代 Hoveyda-Grubbs 触媒)を用いた環化反応は、いずれの触媒を使用しても RCM 反応、脱水素化反応が連続的に進行し、carbazole-1,4-quinone **16a** を得ることができた。特に、第 2 世代 Grubbs 触媒が本タンデム反応に適していることが分かった。反応温度は、いずれの触媒においても室温より加熱条件で反応収率が向上した。さらに、上述のビスアクリロイル体 **12a** の結果と同様、toluene 溶媒中 70 °C 加熱条件での反応が最も良好な結果となった。

Table 2: Synthesis of carbazole-1,4-quinone (**16a**) by RCM reaction.



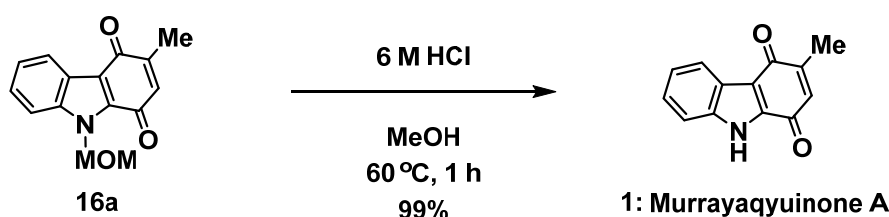
Run	Catalyst ¹⁾	Gas	Solvent	Temp (°C)	MW	Time (h)	Yield (%)
1	1st	N ₂	CH ₂ Cl ₂	rt	—	2	27
2	1st	N ₂	CH ₂ Cl ₂	reflux	—	2	25
3	1st	N ₂	CH ₂ Cl ₂	reflux	+	2	38
4	2nd	N ₂	CH ₂ Cl ₂	rt	—	1	64
5	2nd	N ₂	CH ₂ Cl ₂	reflux	—	0.5	70
6	2nd	N ₂	CH ₂ Cl ₂	reflux	+	0.5	55
7	Hoveyda 1st	N ₂	CH ₂ Cl ₂	rt	—	12	—
8	Hoveyda 2nd	N ₂	CH ₂ Cl ₂	rt	—	2	51
9	2nd	N ₂	toluene	70	—	0.5	78
10	2nd	N ₂ → O ₂	CH ₂ Cl ₂	rt	—	1.5	80
11	1st	O ₂	CH ₂ Cl ₂	rt	—	1	45
12	1st	O ₂	CH ₂ Cl ₂	reflux	—	1	67
13	2nd	O ₂	CH ₂ Cl ₂	rt	—	2	90
14	2nd	O ₂	CH ₂ Cl ₂	reflux	—	15 min	75
15	2nd	O ₂	toluene	70	—	5 min	93

¹⁾ 10 mol% of Grubbs catalyst was used., ²⁾ The reaction proceeded in gas atmosphere.

³⁾ Complex compound

また、本反応を追跡していく過程で、基質 **15a** が反応系内で消失し TLC 上に新しい 2 つのスポットが出現することを確認している。このスポットが carbazole-1,4-quinone **16a** と carbazole-1,4-diol **17a** のスポットであると考え、カラムクロマトグラフィーを用い、2 つのスポットの分離を試みたが得られる化合物は carbazole-1,4-quinone **16a** のみであった。これは、carbazole-1,4-diol **17a** と考えている化合物が反応処理の段階で空気酸化等を受け、

carbazole-1,4-quinone **16a** に変化していることで **16a** のみが見られていると考えた。そこで、run 10 に示すように、これまでの反応条件で反応を行い、基質 **15a** の消失を確認した後、系内を窒素気流中から酸素気流中に変えたところ、CH₂Cl₂ 中、室温の条件にもかかわらず、収率が 80%に向上した。そこで、最初から酸素気流中での RCM 反応を種々検討した結果、run 15 の toluene 中、70 °C で加熱する条件で、反応時間 5min と短時間で収率 93%まで反応条件を改良することができた。最後に保護基である MOM 基を花岡らの方法²³ⁱ⁾ に従い、6 M 塩酸で処理する%とで、標的化合物である murrayaquinone A (**1**) の全合成を 4 工程、総収率 43%で達成することができた (Scheme 6)。



Scheme 6: Total synthesis of murrayaquinone A (**1**)

Table 3: Synthesis of carbazole-1,4-quinone (**16b**) by RCM reaction.

CC1=C(C(=O)C2=CC=CC=C2N1C(=O)C3=CC=CC=C3)C(=O)C4=CC=CC=C4
 \longrightarrow
 $\left[\text{Intermediate } 17b \right]$
 \longrightarrow
CC1=C(C(=O)C2=CC=CC=C2N1C(=O)C3=CC=CC=C3)C(=O)C4=CC=CC=C4

15b **17b** **16b**

Run	catalyst ¹⁾	Gas	Solvent	Temp (°C)	Time (h)	Yield (%)
1	1st	N ₂	CH ₂ Cl ₂	rt	0.5	29
2	1st	N ₂	CH ₂ Cl ₂	reflux	0.5	28
3	2nd	N ₂	CH ₂ Cl ₂	rt	2	38
4	2nd	N ₂	CH ₂ Cl ₂	reflux	45 min	28
5	2nd	N ₂	toluene	70	0.5	36
<hr/>						
6	1st	O ₂	CH ₂ Cl ₂	rt	0.5	56
7	1st	O ₂	CH ₂ Cl ₂	reflux	1	34
8	2nd	O ₂	CH ₂ Cl ₂	rt	2	79
9	2nd	O ₂	CH ₂ Cl ₂	reflux	2	79
10	2nd	O ₂	toluene	70	10 min	90

¹⁾ 10 mol% of Grubbs catalyst was used., ²⁾ The reaction proceeded in gas atmosphere.

続いて、タンデム RCM－脱水素反応の一般性をみることを目的で、上述した中で合成することができなかったカルバゾール **16b** の合成を試みた (Table 3)。基質として Scheme 3 の合成ルートで合成したアリルアルコール **15b** に対し、同様の反応を行った。従来の窒素気流中で

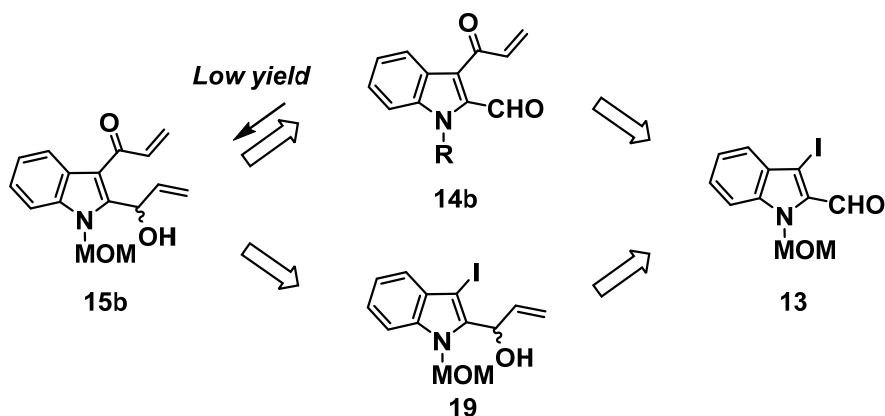
の反応では、収率 29-38%で carbazole-1,4-quinone **16b** を得るのみであった (run 1~5)。次に、酸素気流中でのタンデム RCM-脱水素反応を行った結果、従来法に比べ、この基質の場合も顕著な収率の改善がみられた。特に、toluene 中 70 °C で加熱する条件は、反応時間 10 min と短時間で目的とする carbazole-1,4-quinone **16b** を 90%と高収率で得ることができた (run 10)。

以上のように、RCM 反応を鍵反応とした carbazole-1,4-quinone 骨格構築法の開発を検討した結果、Grubbs 触媒の本来もつオレフィンメタセシス反応とともに本触媒のもう一つの機能として数例報告されている脱水素化能が本基質に機能することを見出すことができ、ここにタンデム RCM-脱水素反応を鍵反応とした carbazole-1,4-quinone 骨格構築に対する効率的な合成法を確立することができた。そして、本法において 3-iodoindole-2-carbaldehyde **13** より 4 工程、総収率 43%で murrayaquinone A (**1**) の全合成を達成することができた。

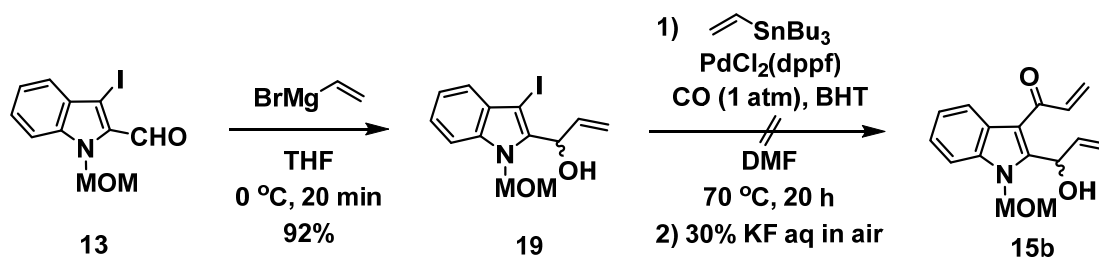
第3章第2節 分子内 CO 挿入シクロカルボニレーション反応

の確立とその応用

前節において、タンデム RCM-脱水素反応を鍵反応とした murrayaquinone A (**1**) の全合成と共に carbazole-1,4-quinone 骨格の合成法を確立できたことを述べた。しかし、3-acryloylindole-2-carbaldehyde **14b** から鍵前駆体である 2-アリルインドール **15b** を合成する過程において、インドール 2 位のホルミル基に対する Grignard 試薬の反応が基質によって低収率となるもう一つの問題点を残していた。この原因として、3-acryloylindole-2-carbaldehyde **14b** は求核試薬に対する反応点であるカルボニル基が 2 カ所あり、基質によっては選択的に反応しないことが考えられた。この問題点の改善を目的とし、3-アクリロイル-2-アリルインドール **15b** の合成を以下の逆合成解析に基づき検討することとした。すなわち、Scheme 1 に示すように、前節のインドール **13** に対する 2 位と 3 位の置換基導入の順序を反対にするルートである。すなわち、インドール 2 位のホルミル基に対する Grignard 反応によりアリルアルコール **19** を得たのち、その 3 位へアクリロイル基を導入することで収率改善が出来ると考え実験を行った。

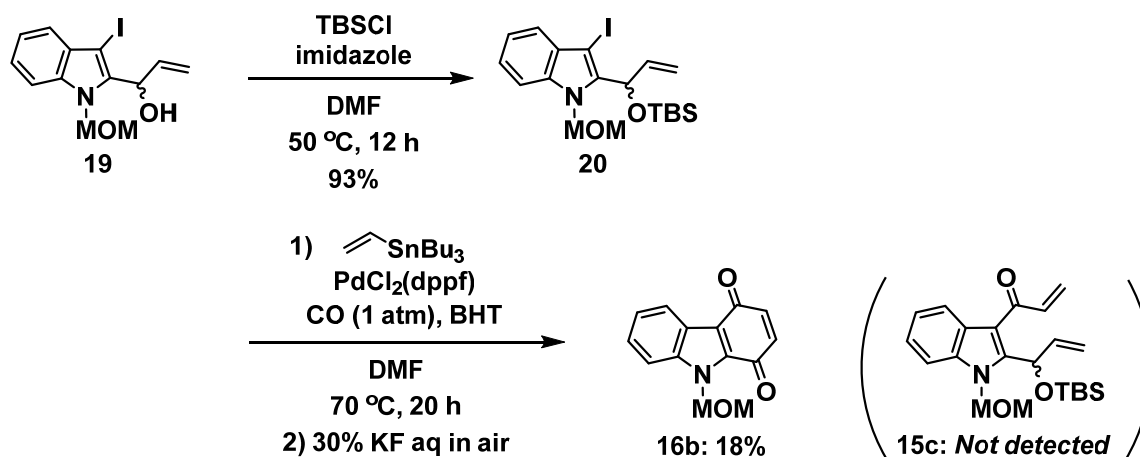


Scheme 1: Retrosynthesis of 3-acryloylindole (**15b**)



Scheme 2: Synthesis of 3-acryloylindole (**15b**)

Scheme 2 に示すように、3-iodoindole-2-carbaldehyde **13** に対し、vinylmagnesium bromide による Grignard 反応を行い、高収率で 2-アリルインドール **19** を合成した。これに対し、一酸化炭素挿入クロスカップリング反応を用いてインドール 3 位へのアクリロイル基の導入を試みたが、構造不明物を与えるのみであり、目的物 **15b** は得られなかった。その原因として、基質中の水酸基が反応の進行を妨げていることが考えられた。



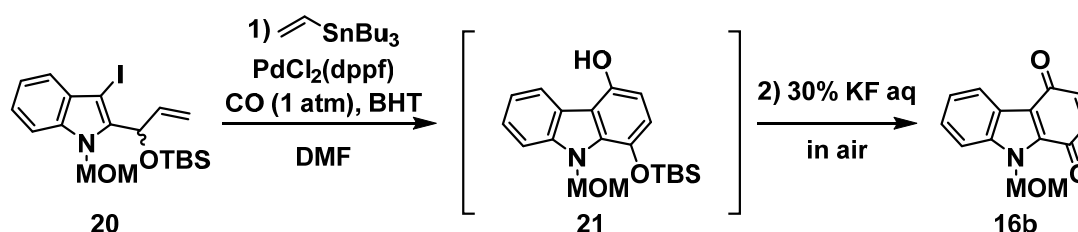
Scheme 3: Synthesis of 3-acryloylindole (**16b**)

そこで、**19** の二級水酸基を TBS 基で保護した後、再度、一酸化炭素気流中 PdCl₂(dppf) 存在下、tributyl(vinyl)tin と反応を行った (Scheme 3)。その結果、予想していた 3-アクリロイルインドール **15c** は得られず、最終目的物である carbazole-1,4-quinone **16b** が 18% の反応収率で得られた。これは、基質 **5** に一酸化炭素が挿入された後、本来であれば有機スズ化合物である tributyl(vinyl)tin が反応するはずであるが、基質 **20** の 2 位に存在するアリル基中の末端アルケン部が反応することで環化反応がおこり、有機スズ化合物を扱った後の KF 処理によって TBS 基の除去、続くキノンへの酸化が連続して起こっているのではないかと考えられた。そこで、本反応の現象を検証すると共に、carbazole-1,4-quinone の新規合成法となりうるか最適条件の確立と一般性を検討することとした。

Scheme 3 の結果をもとに、基質として 2-アリルインドール **20** を設定し、はじめに反応試薬である有機スズ試薬の関与について検討した。Table 1 に示すように、固定条件として一酸化炭素気流中 (1 atm)、DMF 中 (0.01 M)、PdCl₂(dppf) 触媒 (20 mol%)、BHT (1.2 equiv) 共存下で反応を検討した。有機スズ試薬である tributyl(vinyl)tin の量を run 2-5 に示すように変化させ反応を行ったところ、run 2 では反応が進行せず、run 4 の 3 当量が本反応に最も適しているこ

とが分かった。この run 2 の結果から、本反応が有機スズ試薬存在下で進行していることが判明した。次に、tributyl(vinyl)tin を 3 当量に固定し、BHT を非存在下で反応を行ったところ、36%と収率が低下した (run 6)。この結果は、BHT は必ずしも必要ではないが、反応が円滑に進行するためには必要であると考えた。続いて、反応温度 (run 7-8)、反応時間 (run 9) についても検討を行ったが、いずれも反応収率は改善されなかった。さらに、反応処理に使用する KF 溶液は、TBS 基の脱保護にも関与していることから脱シリル化剤として TBAF を用い、そして酸化反応を効率よく進行させるために、酸素気流中で反応処理を行ったところ収率が 60%まで向上することがわかった (run 10)。

Table 1: Optimization of reaction conditions for the synthesis of carbazole-1,4-quinone.



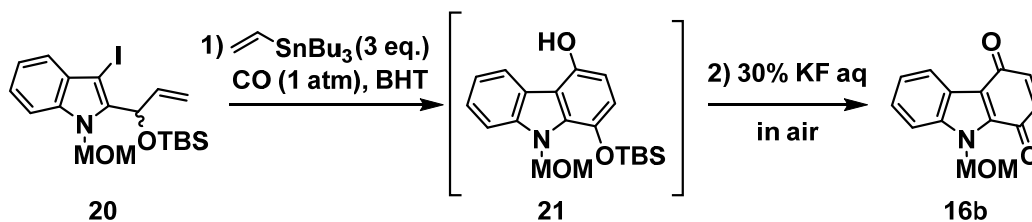
Run	BHT	Vinyltin (equiv.)	Temp (°C)	Time (h)	Yield (%) of 16b	
1	+	1.5	70	20	18	(18) ^b
2	+	0	70	20	—	(52) ^b
3	+	0.5	70	20	15	(—) ^b
4	+	3	70	20	51	(20) ^b
5	+	5	70	20	40	(17) ^b
6	-	3	70	20	36	(—) ^b
7	+	3	50	20	20	(20) ^b
8	+	3	100	20	34	(34) ^b
9	+	3	70	48	34	(34) ^b
10	+	3	70	20	60 ^a	(10) ^b

^a workup: TBAF, O₂, rt, 1 h, ^b SM recovered (%)

次に、Table 1 の条件をもとにパラジウム触媒と反応溶媒の最適化を Table 2 に示すように検討した。しかしながら、いずれも目的の carbazole-1,4-quinone **16b** が得られるものの収率の向上には至らなかった (run 1-7)。よって、触媒には PdCl₂(dppf)、反応溶媒には DMF が最適であることが分かった。

次に有機スズ試薬の種類に関して検討を行った (Table 3)。Tributyl(isopropenyl)tin、allyl(tributyl)tin、tributyl(phenyl)tin、tributyltin hydride を用いて反応を行った結果、3 当量の Bu₃SnH を用いた条件において、53%の収率で carbazole-1,4-quinone **16b** が得られた (run 2)。

Table 2: Effect of Pd-catalysts and solvents

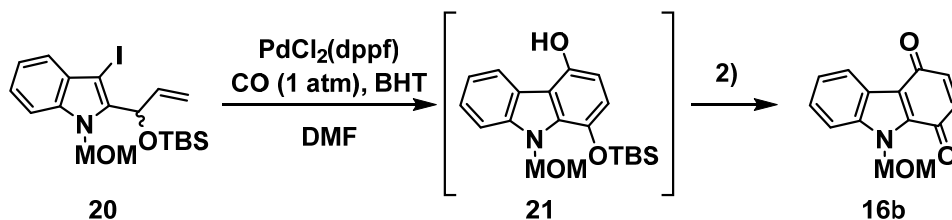


Run	Pd-catalyst	Solvents	Yield (%) of 16b	
1	Pd(OAc) ₂ +dppf (1:2)	DMF	26	(62) ^b
2	Pd(OAc) ₂ +PPh ₃ (1:2)	DMF	41	(16) ^b
3	PdCl ₂ (dppe)	DMF	23	(16) ^b
4	PdCl ₂ (dppf)	DMA	—	(—) ^b
5	PdCl ₂ (dppf)	toluene	—	(20) ^b
6	PdCl ₂ (dppf)	THF	Trace	(33) ^b
7	PdCl ₂ (dppf)	CH ₃ CN	Trace	(34) ^b

Reaction conditions: 1) tributyl(vinyl)tin, BHT (1.2 eq), CO (1 atm), Pd-catalysts (20 mol%), solvents (0.01M), 70 °C, 20 h 2) TBAF, O₂, rt, 1 h

^b SM recovered (%)

Table 3: Effect of Pd-catalysts and solvents



Run	Reagents	equivalent	Yield (%) of 16b	
1	Tributyl(isopropenyl)tin	3	36	(17) ^b
2	Allyl(tributyl)tin	3	26	(21) ^b
3	Tributyl(phenyl)tin	3	15	(21) ^b
4	Bu ₃ SnH	3	53	(8) ^b
5	Bu ₃ SnH	1.5	16	(10) ^b
6	Bu ₃ SnH	5	—	(12) ^b
7	Vinylboronic acid pinacol ester	3	—	(—) ^b
8	AlMe ₃	3	—	(10) ^b
9	Et ₃ N	1.1	—	(20) ^b
10	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	1.1	—	(20) ^b

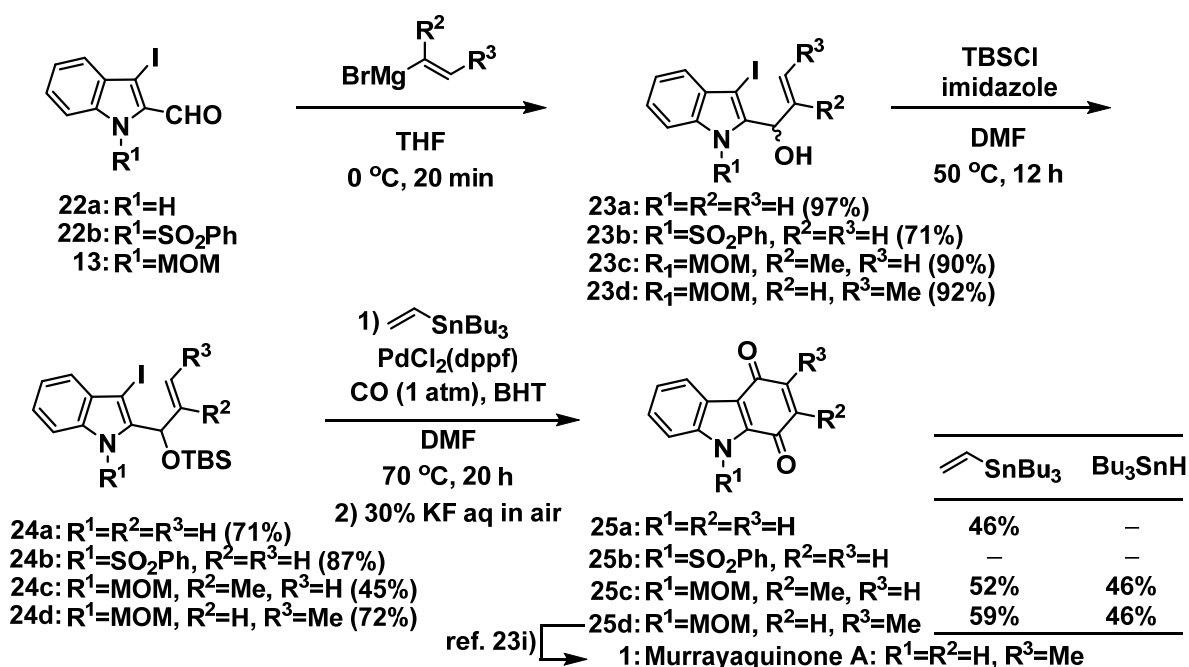
Reaction conditions: 1) tributyl(vinyl)tin, BHT (1.2 eq), CO (1 atm), PdCl₂(dppf) (20 mol%), solvents (0.01M), 70 °C, 20 h 2) TBAF, O₂, rt, 1 h

^b SM recovered (%)

また、有機スズ試薬に変わる他の添加物を用いて反応を検討したが、一部原料が回収されるのみであった。以上の結果から一酸化炭素存在下、DMF 中 PdCl₂(dppf) 触媒、有機スズ試薬 (tributyl(vinyl)tin)、BHT 存在下で cyclocarbonylation 反応を行い、反応終了時、酸素気流中、

TBAF 処理する方法が最適条件として確立できた。

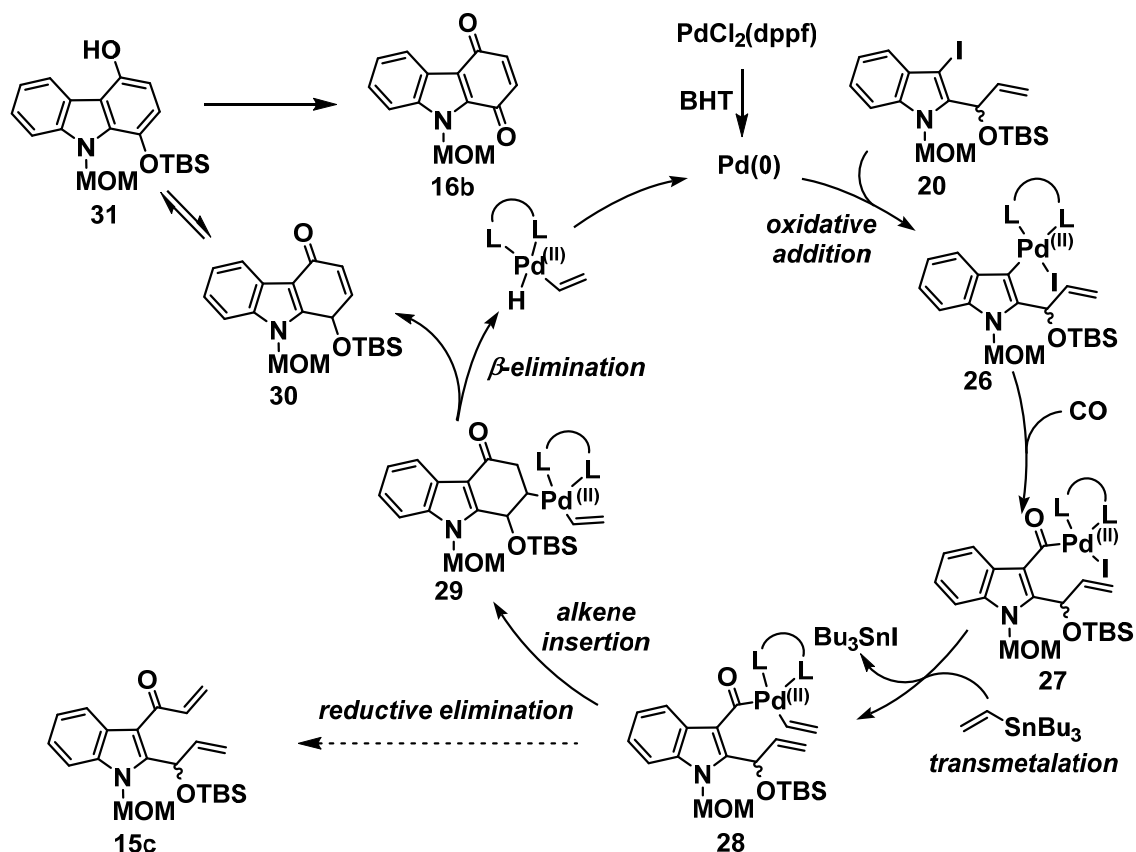
最後に環化反応に対する、アルケンの置換基の影響とインドール窒素原子に対する保護基について検討した。3-Iodoindole-2-carbaldehyde **13**, **22** に対し、3 種の Grignard 試薬 alkenyl (vinyl, propenyl, isopropenyl) magnesium bromide を用いて 2-アリルインドール **23** へと誘導後、二級水酸基を TBS 基で保護した。これに対し、上述した条件を用いて反応を行ったところ、環化反応は進行し、2 位あるいは 3 位にメチル基を持つ carbazole-1,4-quinone **25c,d** を合成することができた。更にインドール窒素原子に保護基を導入しない場合は、収率 46% で carbazole-1,4-quinone **25a** が得られたが、ベンゼンスルホニル基で保護した基質 **24b** は、構造不明物が得られる結果となった。



Scheme 4

以上の結果をもとに、one-pot 反応に関する反応メカニズムを考察した (Scheme 5)。通常は、はじめに 3-ヨードインドール **20** と 0 価の Pd 触媒が酸化的付加することによりアリールパラジウム錯体 **26** を形成する。次いで、パラジウムに一酸化炭素が配位後、挿入がおこりアシル錯体 **27** を形成する。次に有機スズ化合物とのトランスメタル化が進行し、従来であれば、還元的脱離が進行し、3-アクリロイルインドール **15c** が生成するはずである。しかし、化合物 **28** は構造中に含まれるアルケンに対して cyclocarbonylation 反応が進行し、続いて β -脱離が起こってカルバゾール **30** が生成後、TBAF による脱シリル化、酸化反応が連続しておこり、目的とする carbazole-1,4-quinone **16b** が生成したのと考えている。更に有機スズ化合物の役割

は、詳細な結果は明らかにできていないが、パラジウム上にトランスメタル化することで従来の還元的脱離より cyclocarbonylation 反応を有利に進行させ、パラジウムの触媒サイクルを円滑に回転させているものと考えている。



Scheme 5: Our plausible mechanism for this reaction

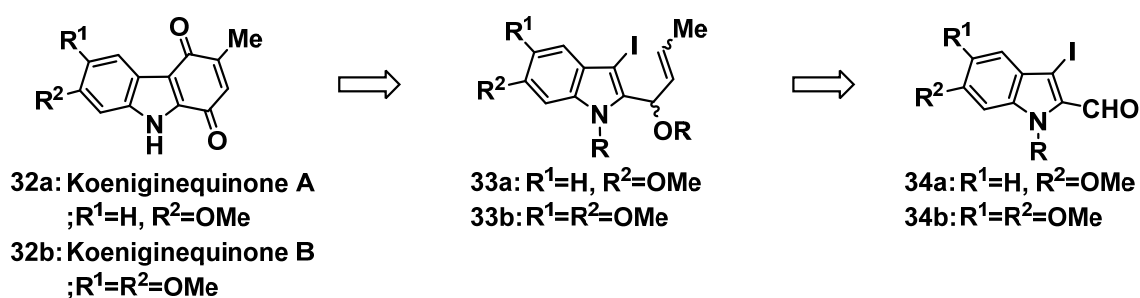
以上のように、当初のタンデム RCM-脱水素反応による carbazole-1,4-quinone **7** の合成ルートの実収率を改善する目的で反応を行った結果、これまでに報告例のない孤立したアルケンに対する cyclocarbonylation、続く脱シリル化、および酸化が連続して起こる one-pot 反応による carbazole-1,4-quinone の新規合成法を確立できた。本節で確立した方法を活用し、第 3 節で天然物合成に応用することとした。

第3章第3節 Carbazole-1,4-quinone alkaloids, koeniginequinone A, B の全合成研究

前節で述べたように、cyclocarbonylation、脱シリル化および酸化反応が連続して進行する one-pot 反応を鍵反応とした carbazole-1,4-quinone 合成法を確立できた。次に、本合成法の一般性をみる目的で、murrayaquinone A (7) の類縁天然物である koeniginequinone A (32a) および B (32b) の全合成を計画した。

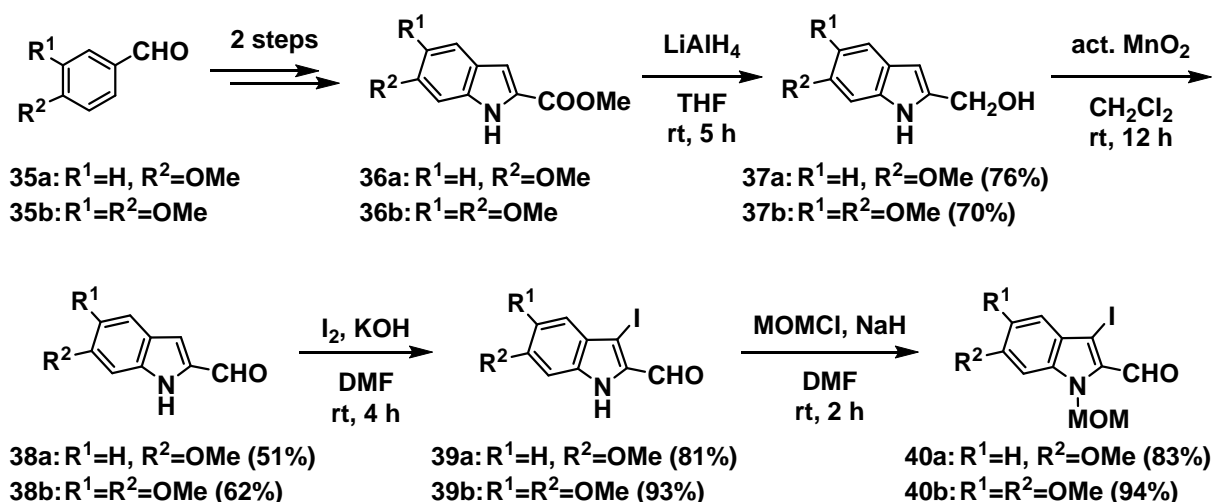
Koeniginequinone A (32a) および B (32b) は、1998 年 Chowdhury ら²⁷⁾により *Murraya koenigii* Speng から単離・構造決定された carbazole-1,4-quinone アルカロイドである。これまでに全合成については数例報告³⁸⁾されているが、生物活性に関する報告は少ない。そこで、Scheme 1 に koeniginequinone A (32a) および B (32b) の合成計画を示す。

Koeniginequinone A (32a) および B (32b) の基本構造である carbazole-1,4-quinone 骨格構築に、著者が確立した cyclocarbonylation を含む one-pot 反応を鍵反応として使用する (Scheme 1)。よって、その前駆体としてアリルアルコール 33 が考えられる。そして、koeniginequinone 類を合成するためには、原料として 5 位と 6 位にメトキシ基をもつインドール誘導体 34 が必要であり、その合成から実施した。



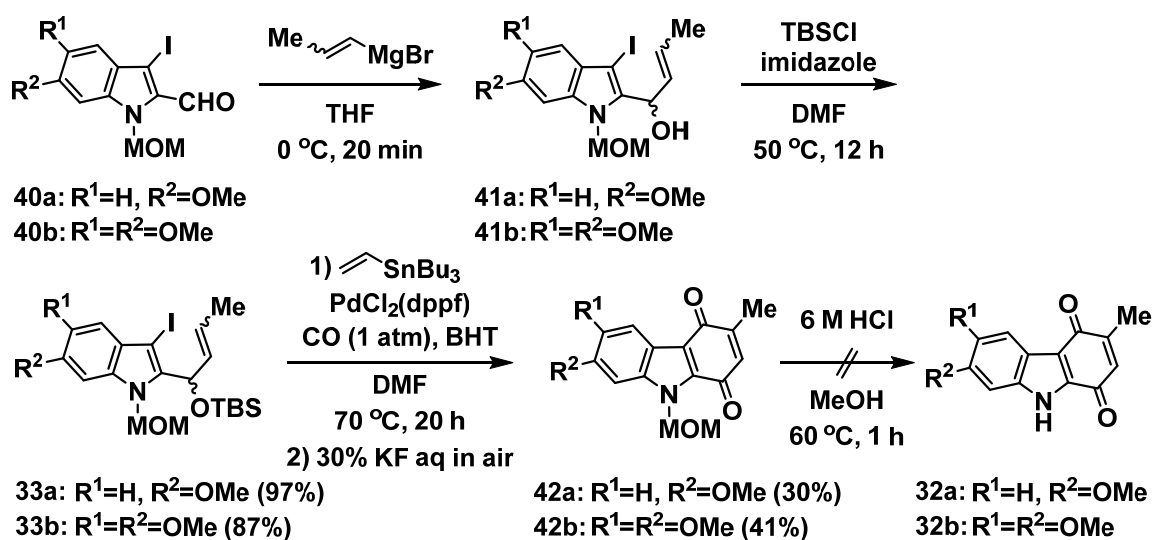
Scheme 1: Retrosynthesis of koeniginequinone A (32a) and B (32b)

目的とするメトキシインドール誘導体 34 は、Dierk らの報告³⁹⁾に従い合成することとした (Scheme 2)。すなわち、4-methoxybenzaldehyde (35a) あるいは 3,4-dimethoxybenzaldehyde (35b) より 2 工程で ethyl 6-methoxyindole-2-carboxylate (36a) および ethyl 5,6-dimethoxyindole-2-carboxylate (36b) を合成した。得られたエステル 36 を LiAlH₄ により還元し、アルコール 37 とした後、活性 MnO₂ により酸化することで 2-ホルミルインドール 38 へと誘導した。次に、ヨウ素化し 3-ヨードインドール 34 を得たのち、インドール窒素原子を MOM 基で保護することで、出発原料の *N*-MOM インドール 40 を合成した。



Scheme 2: Synthesis of *N*-MOM indole-2-carboxylate (40)

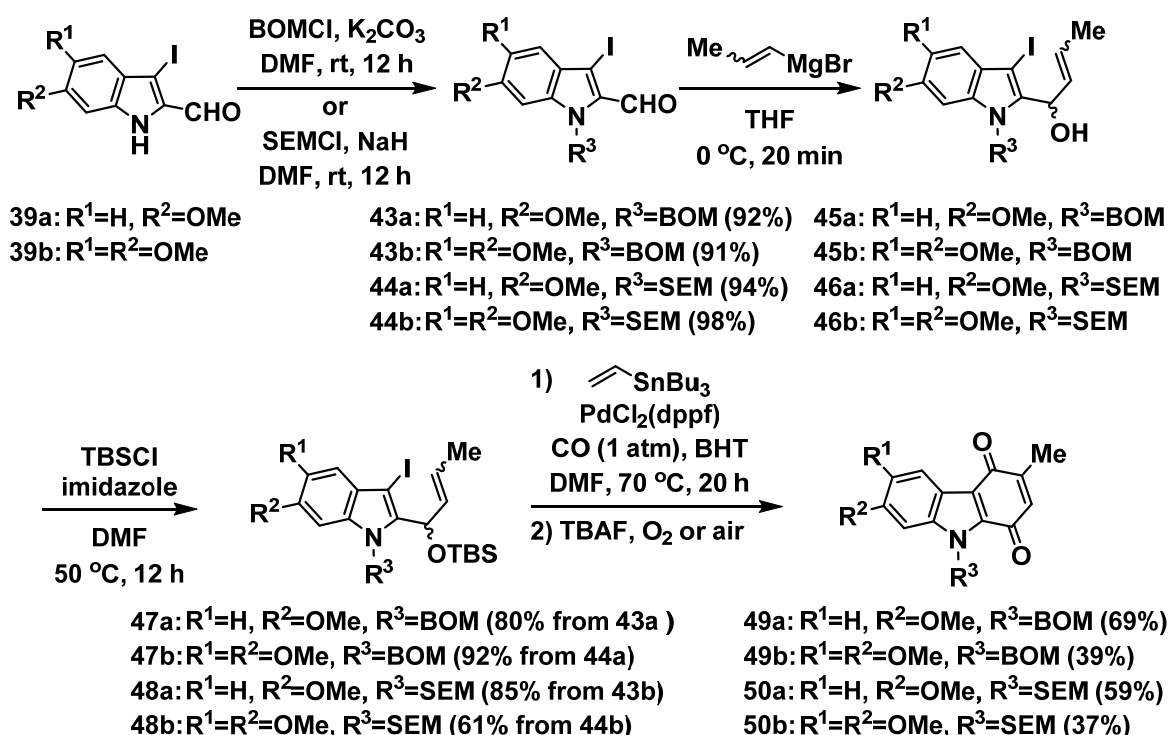
次に、Scheme 3 に示すように、*N*-MOM インドール **40** を propenylmagnesium bromide を用いた Grignard 反応に付し、2-アリルインドール **41** を得た。本化合物 **41** は、不安定であったため精製することなく、imidazole 存在下 TBSCl 処理することで 2 級水酸基をシリル基で保護した。シリルエーテル **33** を一酸化炭素存在下 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 、BHT と共に tributyl(vinyl)tin を DMF 中 70°C で反応させると one-pot 反応が進行し、目的の carbazole-1,4-quinone **42** が 30%、41% と低収率ながら得られた。続いて、6 M 塩酸存在下、MOM 基の脱保護を行ったが、構造不明物を与えるのみで koeniginequinone A (**32a**) および B (**32b**) を得ることができなかった。この結果から carbazole-1,4-quinone の保護基として MOM 基は適していないことが明らかとなった。



Scheme 3: Synthesis of *N*-MOM carbazole-1,4-quinone (42)

そこで、koeniginequinone A (**32a**) および B (**32b**) の全合成を達成すべく、インドール窒素原子の保護基として benzoyloxymethyl (BOM と略す) 基と 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl (SEM と略す) 基を選択し、再度合成を検討した (Scheme 4)。

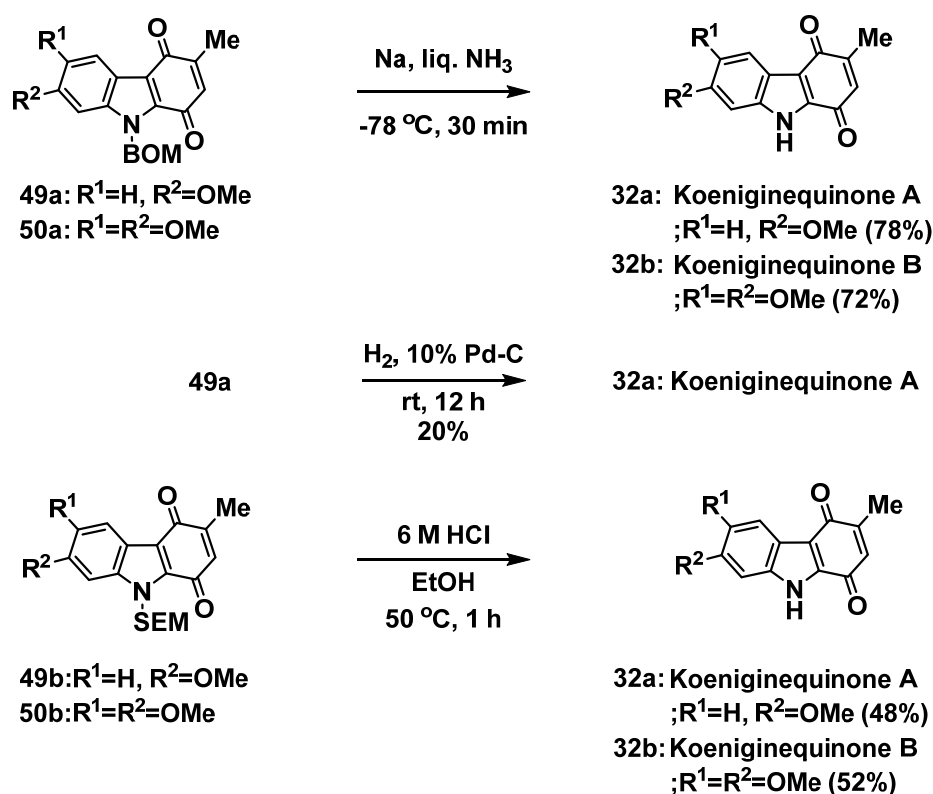
3-Iodoindole-2-carbaldehyde **39** のインドール窒素原子に BOMCl と SEMCl を用いて保護基を導入することで、*N*-BOM インドール **43** と *N*-SEM インドール **44** を高収率で合成できた。これに対し、propenylmagnesium bromide を用いた Grignard 反応、次いで 2 級水酸基を TBS 基で保護し、2 工程で 2-アリルインドール **47**, **48** へと誘導した。合成した 4 つの *N*-保護体 **47**, **48** に対し、one-pot cyclocarbonylation 反応を行い、carbazole-1,4-quinone をそれぞれ **49a** (69%)、**49b** (39%)、**50a** (59%) および **50b** (37%) の収率でそれぞれを合成できた。この結果、メトキシ体 **49a**, **50a** の収率は中程度であったが、ジメトキシ体 **49b**, **50b** ではやや低収率であった。



Scheme 4: Synthesis of *N*-BOM and *N*-SEM carbazole-1,4-quinones (**49** and **50**)

最後に、合成した carbazole-1,4-quinone **49**, **50** の保護基の脱保護を検討した (Scheme 5)。まず、*N*-BOM carbazole-1,4-quinone **49a**, **49b** を液体 NH₃ 中金属 Na による Birch 還元にし、BOM 基の除去を行ったところ koeniginequinone (**32a**) および B (**32b**) を良好な収率で得ることができた。また、*N*-BOM carbazole-1,4-quinone **49a** に対して H₂ 雰囲気下 10% Pd-C を用いた接触水素化反応による BOM 基の脱保護を試みたが、koeniginequinone A (**32a**) は得られたものの

20%と低収率であった。一方、*N*-SEM carbazole-1,4-quinone **49b**, **50b** を EtOH 中 6 M 塩酸で処理すると koeniginequinone A (**32a**) および B (**32b**) が中程度の収率で得られる結果となった。Koeniginequinone A (**32a**) および B (**32b**) 合成に 3 種の保護基を検討した結果、MOM 基および SEM 基に比べて BOM 基が保護基として最適であることが分かった。得られた koeniginequinone (**32a**) および B (**32b**) の融点および各種スペクトルデータは、天然物のデータ¹⁾とすべて一致したことにより、これらの構造を確認した。



Scheme 5

以上のように、one-pot cyclocarbonylation 反応を利用した carbazole-1,4-quinone alkaloid である koeniginequinone A (**32a**) および B (**32b**) の全合成を indole-2-carboxylate (**36**) から 8 工程で達成することができた。また、合成過程で使用した carbazole-1,4-quinone の最適な保護基は、BOM 基であった。合成した koeniginequinone A (**32a**)、B (**32b**)、およびその誘導体を用いて細胞増殖抑制試験を次節で実施する。

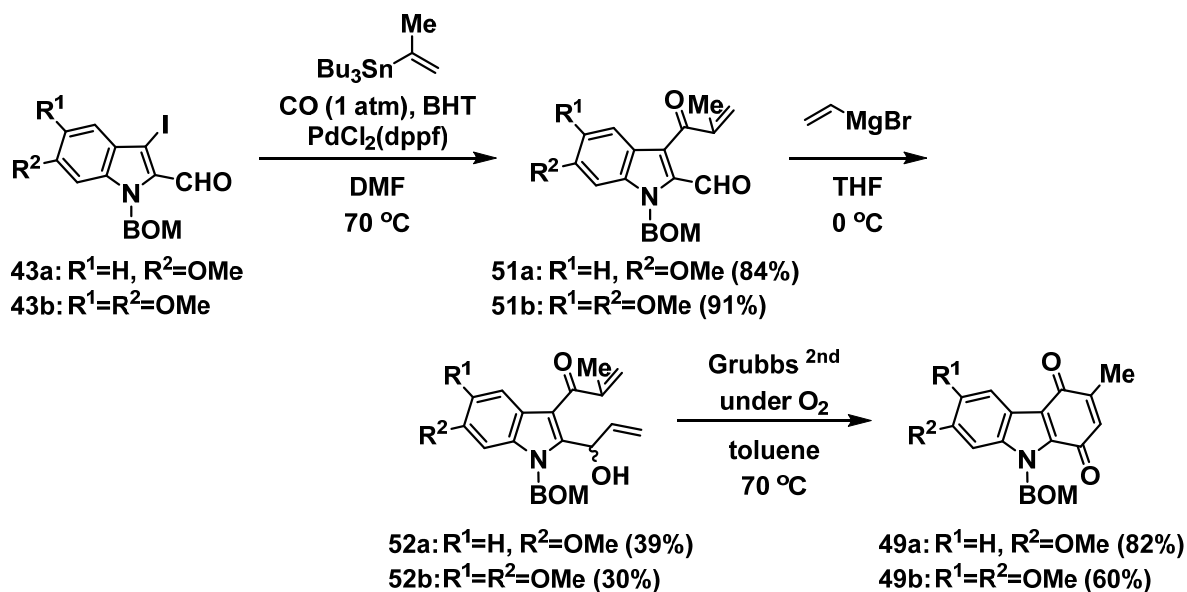
第 3 章第 4 節 多置換 carbazole-1,4-quinone 誘導体の合成と

生物活性評価試験

第 3 章第 1 節で述べたように murrayaquinone A (**1**) は、抗腫瘍活性を有することが Bernardo ら¹⁴⁾により報告されている。また、糸魚川ら^{21b)}は、carbazole-1,4-quinone 構造を含む数種類の誘導体を合成し抗腫瘍活性の評価試験を実施し、6-methoxy-3-methylcarbazole-1,4-quinone (koeniginequinone A) が活性が強いことを述べている。しかし、同じがん細胞を使った活性評価は行われていない。そこで、carbazole-1,4-quinone 骨格のキノン部の置換基と A 環であるベンゼン環部への様々な置換基を導入した誘導体合成を行い、得られた carbazole-1,4-quinone 誘導体を使い、構造-活性相関研究を行うことで、新しい抗がん剤となりうる医薬品素材の探索研究 (構造-活性相関研究) を行うために、細胞増殖抑制活性評価試験を実施した。

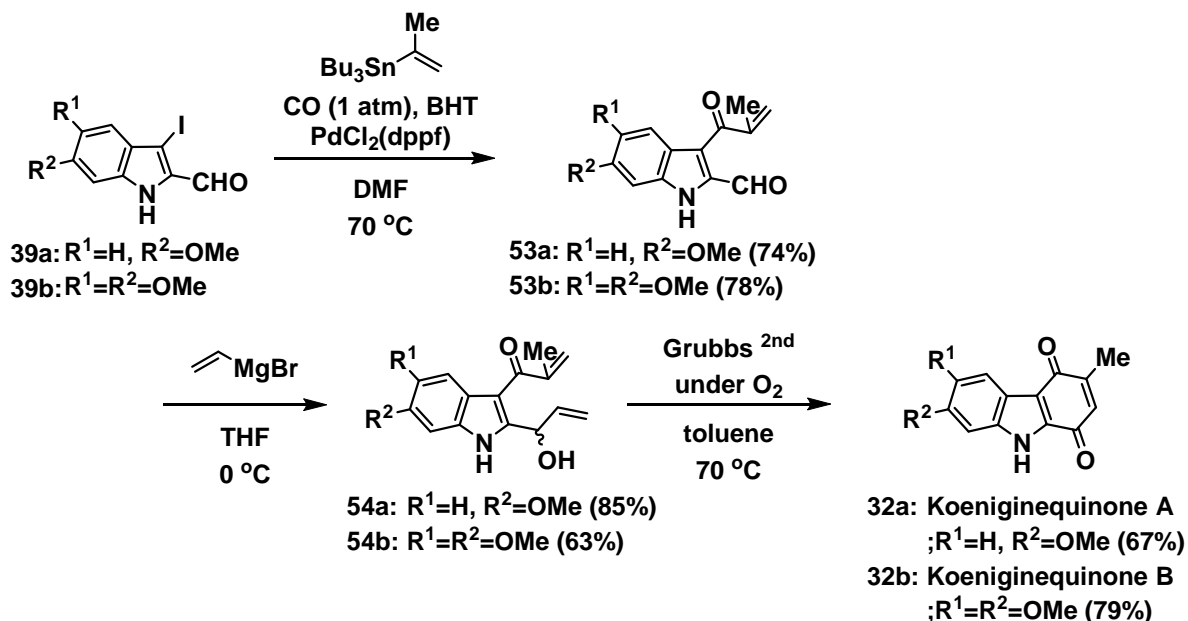
前節で cyclocarbonylation を含む one-pot 反応を鍵反応とした koeniginequinone A (**32a**)、B (**32b**)の全合成を 3-iodoindole-2-carbaldehyde **39** から 5 工程 (総収率 40%, 24%)で達成し、同時に carbazole-1,4-quinone の窒素原子の保護基として BOM 基が最適であることを述べた。しかし、koeniginequinone A (**32a**) に比べ、koeniginequinone B (**32b**) は、鍵反応である one-pot 反応によるキノン部構築のステップが低収率と問題を残した。そこで、本節では、もう 1 つの方法であるタンデム RCM-脱水素反応を鍵反応とした koeniginequinone A (**32a**) および B (**32b**)の全合成も合わせて検討することとした。

Scheme 1 に示すように、まず *N*-BOM indole **43** に対し、一酸化炭素気流中パラジウム触媒存在下 isopropenyltributyltin を反応させることで、3-アクリロイルインドール **51** を得た。次いで、その 2 位のホルミル基に対し、vinylmagnesium bromide による Grignard 反応を行い、2-アリルアルコール体 **52** を得たが、いずれも収率 39%、30%と低収率であった。続いて、鍵前駆体である 2-アリルインドール **52** に対し、タンデム RCM-脱水素反応を行ったところ、*N*-BOM carbazole-1,4-quinone (**49**) を合成することができた。しかしながら、Grignard 反応のステップが低収率であり、総収率の改善には至らなかった。この原因として、BOM 基による立体障害が Grignard 試薬のホルミル基に対する求核攻撃に影響していることが考えられた。そこで、反応行程の短縮にもなると考え保護基をもたないインドール誘導体 **39** を使用して検討してみることにした。



Scheme 1: Synthesis of *N*-BOM carbazole-1,4-quinones (49) by tandem RCM-dehydrogenation reaction

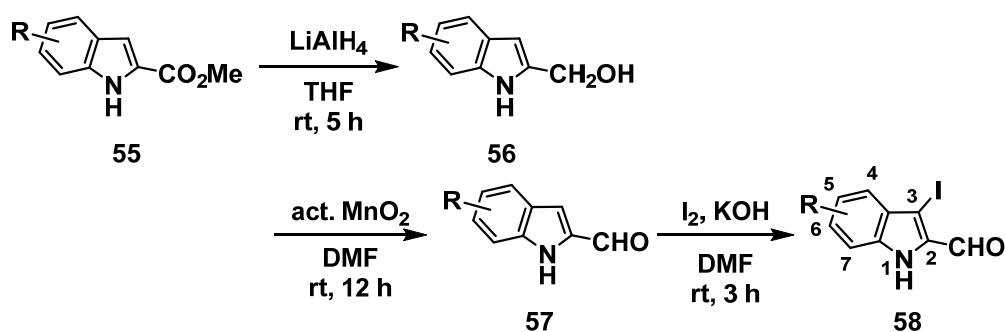
3-Iodoindole-2-carbaldehyde **39** より 3-アクリロイルインドール **53** を中程度の収率で得、**53** に対して Grignard 反応を行ったところ問題点であった収率が顕著に改善し 2-アリルアルコール体 **54** を得ることができた。次いで、タンデム RCM-脱水素反応を行い koeniginequinone A (**32a**) および B (**32b**) を得ることができた。その結果、3-iodoindole-2-carbaldehyde **39** から 3 工程で、koeniginequinone A (**32a**) は総収率 42%、koeniginequinone B (**32b**) は総収率 39% で合成でき、両化合物共に総収率の改善と工程数の短縮に成功した (Scheme 2)。



Scheme 2: Synthesis of koeniginequinone A (32a) and B (32b) by tandem RCM-dehydrogenation reaction

そこで、A 環上に置換基をもつ carbazole-1,4-quinone 誘導体を本ルートにより合成することとした。まず、出発原料となる methyl indole-2-carboxylate **55** の 4 位、5 位、6 位および 7 位に電子供与基や電子吸引基をもつ誘導体のうち試薬として入手できないものについては Dierk らの方法³⁹⁾に従って benzaldehyde 類から 2 工程で合成した。Methyl indole-2-carboxylate **55** のエステル部を LiAlH₄ 還元によりアルコール **56** とした後、活性 MnO₂ により酸化することで indole-2-carbaldehyde **57** を得た。次に、ヨウ素化し、種々の 3-iodoindole-2-carbaldehyde **58** を合成した (Table 1)。

Table 1: Yields of indole derivatives 56, 57 and 58

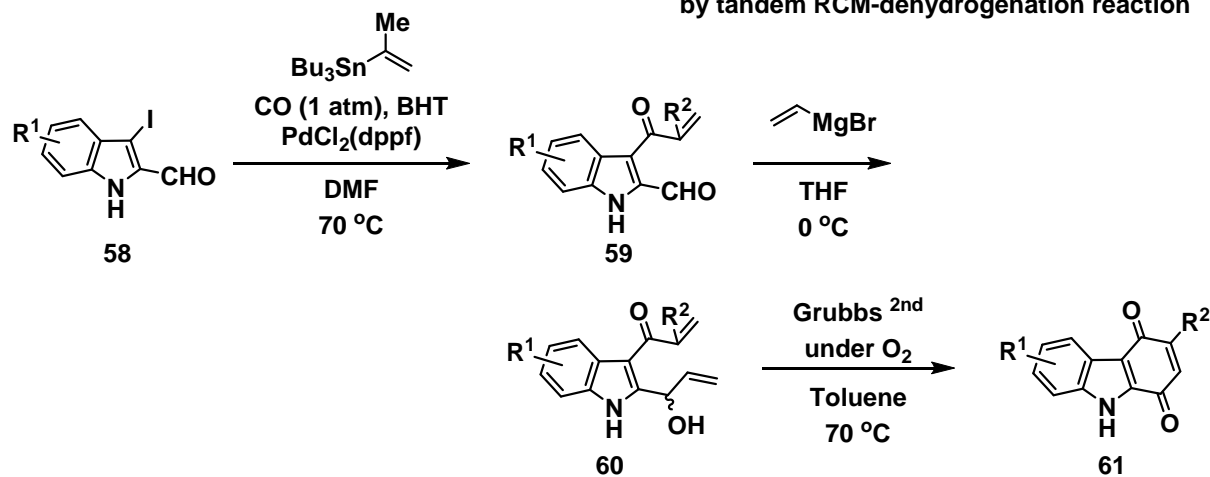


Entry	R	56 Yield (%)	57 Yield (%)	58 Yield (%)	
1	a	5-MeO	72	70	63
2	b	4,5-diMeO	68	44	40
3	c	4,7-diMeO	70	60	51
4	d	4,6-diMeO	71	81	83
5	e	5,7-diMeO	54	40	62
6	f	5-Me	76	63	72
7	g	6-Me	96	90	86
8	h	5-Cl	80	76	80
9	i	6-Cl	50	79	74
10	j	5-NO ₂	71	98	56
11	k	6-NO ₂	65	62	48
12	l	5-CF ₃	87	98	85
13	m	6-CF ₃	83	78	56
14	n	5-F	76	84	54
15	o	6-F	77	99	87
16	p	4,5-fused benzene	81	28	61
17	q	5,6-fused benzene	99	67	85

本節で確立した koeniginequinone 類の合成ルートに従って、3-iodoindole-2-carbaldehyde **58** よりインドール窒素原子に保護基を導入することなく、一酸化炭素挿入クロスカップリング反応により 3-アクリロイルインドール **59** とした後、Grignard 反応を行い、2 工程で 2-アリル

アルコール **60** を得た。そして、2-アリルアルコール **60** に対して酸素気流中、第 2 世代 Grubbs 触媒存在下、タンデム RCM-脱水素反応を行うことで目的とする A 環上に種々の置換基をもつ carbazole-1,4-quinone 誘導体 **61** を 19 種類合成できた (Table 2)。

Table 2: Synthesis of poly-substituted carbazole-1,4-quinones by tandem RCM-dehydrogenation reaction



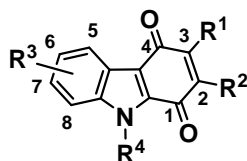
Entry	a	R ¹	R ²	59		60		61	
				Time (h)	Yield (%)	Time (h)	Yield (%)	Time (min)	Yield (%)
1	a	5-MeO	Me	6	61	1	70	30	67
2	b	4,5-diMeO	Me	13	70	1	56	30	82
3	c	4,7-diMeO	Me	13	75	1	79	10	78
4	d	4,6-diMeO	Me	13	83	1	53	30	78
5	e	5,7-diMeO	Me	13	90	2	37	30	92
6	f	5-Me	Me	7	79	2	43	30	93
7	g	6-Me	Me	7	65	2	44	30	80
8	h	5-Cl	Me	7	75	1	74	30	74
9	i	6-Cl	Me	13	62	1	70	30	70
10	j	5-NO ₂	Me	13	55	2	50	30	67
11	k	6-NO ₂	Me	13	70	2	43	30	72
12	l	5-CF ₃	Me	13	67	2	44	30	74
13	m	6-CF ₃	Me	13	75	2	40	30	77
14	n	5-F	Me	13	75	1	60	30	78
15	o	6-F	Me	13	71	1	57	30	72
16	p	4,5-fused benzene	Me	13	60	1	52	20	60
17	q	5,6-fused benzene	Me	13	84	1	67	20	72
18	r	H	Me	13	64	1	90	30	70
19	s	H	H	13	23	1	36	30	53

本節において合成した 19 種類の carbazole-1,4-quinone 誘導体に加えて、第 3 章第 1 節、第 2 節で合成した天然物を含む 5 種類の carbazole-1,4-quinone 誘導体を使用して細胞増殖抑制活性評価試験を実施した。2 種のヒトがん細胞に対する細胞増殖抑制活性試験の結果を Table 3 に示す。まず、キノン部上のメチル基は 2 位より 3 位にある方が強い細胞増殖抑制活性を示す

傾向であった (run 1, 3, 5)。さらに、メチル基をもたない化合物でより高い活性を示す結果となった (run 3, 4)。また、カルバゾール窒素原子上に置換基を導入すると活性が低下する傾向がみられた (run 2, 4, 5)。次に、carbazole-1,4-quinone の A 環上の置換基と活性の関連性について考察すると、run 7 の koeniginequinone A (**32a**) は run 1 の murrayaquinone A (**1**) に比べ今回使用した 2 つのがん細胞に関しては、強い活性を示すことが分かった。Run 8 の koeniginequinone B (**32b**) は合成した天然物の中では、活性が低いことが分かった。さらに、メトキシ基およびジメトキシ基の位置異性体での活性評価試験では、活性を示すものの koeniginquinone A (**32a**) より強い活性を示すものはなかった (run 6-12)。続いて、carbazole-1,4-quinone の 6 位あるいは 7 位に種々の置換基 (メチル基、クロロ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、フルオロ基) をもつ誘導体について同試験を実施した結果、一般的に 7 位へ電子供与基や電子吸引基の区別なく置換基を導入すると koeniginquinone A (**32a**) と同程度の活性をもつことが分かった。また、一連の関係性はみられないが run 17 の 6 位にニトロ基をもつ carbazole-1,4-quinone **61j** が最も強い細胞増殖抑制活性を示すことが分かった。さらに、インターカレーションの作用を期待して構造中に平面性をもたせる目的でさらにベンゼン環が縮環した 2 種の四環性 benzocarbazole-1,4-quinone **61p,61q** を合成し活性評価を行ったが、全く活性を示さなかった (run 23, 24)。その原因として、結晶性が高く溶解性が低下していることが 1 つの原因として考えられた (Table 3)。

以上のように、天然物を含め 24 種の carbazole-1,4-quinone 誘導体を合成し、2 種のヒトがん細胞に対する細胞増殖抑制活性評価試験を実施した。その結果、carabzole-1,4-quinone の 7 位へ電子供与基や電子吸引基の区別なく置換基を導入すると、活性が強くなる傾向であった。また、強い活性を示す 3-methyl-6-nitrocarbazole-1,4-quinone (**61j**) を見いだすことができた。次のステップとして、本化合物を使った詳細な作用メカニズムの解明を実施する予定である。

Table 3: Evaluation of cell growth inhibitory activity by MTT assay against HCT-116 and HL-60



Run	Compd NO.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	HCT-116 IC ₅₀ (μM)	HL-60 IC ₅₀ (μM)
1	61r	Me	H	H	H	3.72 ± 0.23	3.02 ± 0.07
2	62	Me	H	H	MOM	0.76 ± 0.03	1.00 ± 0.03
3	61s	H	H	H	H	6.49 ± 0.55	3.92 ± 0.14
4	63	H	H	H	MOM	1.31 ± 0.11	1.38 ± 0.05
5	64	H	Me	H	MOM	> 10	> 10
6	61a	Me	H	6-MeO	H	1.60 ± 0.06	3.41 ± 0.93
7	32a	Me	H	7-MeO	H	0.99 ± 0.19	1.75 ± 0.12
8	61b	Me	H	6,7-diMeO	H	4.09 ± 0.70	8.95 ± 0.72
9	32b	Me	H	5,6-diMeO	H	> 10	> 10
10	61c	Me	H	5,8-diMeO	H	1.84 ± 0.05	2.27 ± 0.66
11	61d	Me	H	5,7-diMeO	H	> 10	7.26 ± 0.62
12	61e	Me	H	6,8-diMeO	H	3.60 ± 0.23	3.82 ± 0.63
13	61f	Me	H	6-Me	H	2.03 ± 0.11	> 10
14	61g	Me	H	7-Me	H	1.01 ± 0.05	6.93 ± 0.31
15	61h	Me	H	6-Cl	H	2.21 ± 0.18	1.28 ± 0.10
16	61i	Me	H	7-Cl	H	0.90 ± 0.12	1.03 ± 0.03
17	61j	Me	H	6-NO ₂	H	0.57 ± 0.04	1.56 ± 0.31
18	61k	Me	H	7-NO ₂	H	1.37 ± 0.04	1.13 ± 0.03
19	61l	Me	H	6-CF ₃	H	0.92 ± 0.14	> 10
20	61m	Me	H	7-CF ₃	H	> 10	4.40 ± 0.32
21	61n	Me	H	6-F	H	2.70 ± 0.11	> 10
22	61o	Me	H	7-F	H	1.00 ± 0.08	1.47 ± 0.07
23	61p	Me	H	5,6-fused benzene	H	> 10	> 10
24	61q	Me	H	6,7-fused benzene	H	> 10	> 10

第 3 章第 1 節の実験の部

***N*-(Methoxymethyl)-3-(2-methylpropenoyl)indole-2-carbaldehyde (14a)**

N₂ 気流中、3-ヨードインドール **13** (200 mg, 635 mmol)、2,6-di-*t*-butyl-4-methylphenol (BHT) (210 mg, 953 mmol)、PdCl₂(dppf) (777 mg, 9.5 mmol) の DMF 懸濁液に isopropenyltributyltin (315 mg, 953 mmol)を加えた。CO を 5 分間バブリングした後、70 °C で 24 h 加熱撹拌した。冷却後、30% KF 水溶液を加え、1 h 撹拌した。反応液をセライトを用いてろ過し、ろ液を EtOAc で抽出した。EtOAc 層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水 NaSO₄ で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g) に付し、EtOAc-hexane (2:8 v/v) 流分よりアクリロイル体 **14a** (114 mg, 70%) を得た。IR (ATR) ν : 2827, 1670 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 10.08 (1H, s), 7.80 (1H, d, *J*=8.3 Hz), 7.61 (1H, d, *J*=8.6 Hz), 7.47 (1H, dt, *J*= 7.1, 1.1 Hz), 7.28 (1H, dt, *J*= 7.3, 1.1 Hz), 6.07 (1H, s), 6.04 (2H, s), 5.83 (1H, s), 3.34 (3H, s), 2.17 (3H, s); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 193.3, 183.7, 147.0, 138.7, 134.7, 129.9, 127.8, 127.7, 125.9, 123.1, 123.0, 111.7, 75.2, 56.2, 17.7. MS *m/z*: 257 (M⁺). HR-MS (EI) Calcd for C₁₅H₁₅NO₃: 257.1052. Found: 257.1053.

***N*-(Methoxymethyl)-3-propenoylindole-2-carbaldehyde (14b)**

上記と同様の操作でアクリロイル体 **14b** (収率 51%) を得た。mp 62–63 °C (EtOAc). IR (ATR) ν : 2827, 1697 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 10.30 (1H, s), 7.92 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.65 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.51 (1H, dt, *J*= 7.0, 1.1 Hz), 7.35 (1H, dt, *J*=7.0, 1.1 Hz), 7.12 (1H, dd, *J*=17.2, 10.3 Hz), 6.45 (1H, dd, *J*=17.2, 1.5 Hz), 6.07 (1H, dd, *J*=10.3, 1.5 Hz), 6.06 (2H, s), 3.33 (3H, s); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 188.8, 184.9, 138.8, 136.9, 135.3, 130.8, 127.6, 127.0, 125.0, 123.5, 122.7, 112.1, 75.2, 56.3. MS *m/z*: 243 (M⁺). HR-MS (EI) Calcd for C₁₄H₁₃NO₃: 243.0895. Found: 243.0914.

2-(1-Hydroxyprop-2-en-1-yl)-*N*-(methoxymethyl)-3-(2-methylpropenoyl)indole (15a)

N₂ 気流中、氷冷下、アクリロイル体 **14a** (300 mg, 1.17 mmol) の無水 THF 溶媒 (20 mL) に vinylmagnesium bromide (1 M in THF, 1.17 mL, 1.17 mmol) を滴下した。同温で 4 h 撹拌後、飽和 NH₄Cl 水を加え、EtOAc で抽出した。EtOAc を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水 NaSO₄ で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g) に付し、EtOAc-hexane 流分より油状物のアリルアルコール **15a** (220 mg, 66%) を得た。IR (ATR) ν : 3394, 1608 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.79 (1H, d, *J*=8.1 Hz), 7.51 (1H, d, *J*=8.1 Hz), 7.30 (1H, dt, *J*=7.0, 1.1 Hz), 7.21 (1H, dt, *J*=7.0, 1.1 Hz), 6.11 (1H, ddd, 17.2, 10.3, 4.8 Hz), 5.81 (1H, t, *J*=1.1 Hz), 5.71 (2H, s), 5.70 (1H, d, *J*=21.6 Hz), 5.57 (1H, d, *J*=11.4 Hz), 5.31 (1H, dt, *J*=17.2, 1.5 Hz), 5.17 (1H, dt, *J*=10.3, 1.5 Hz), 3.33 (3H, s), 2.14 (3H, t, *J*=1.1 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 196.3, 147.8, 146.1, 137.3, 126.7, 125.2, 123.4, 122.2, 121.5, 115.4, 114.8, 110.3, 77.2, 74.4, 67.0, 56.3, 18.3. MS *m/z*: 285 (M⁺). HR-MS (EI) Calcd for C₁₇H₁₉NO₃: 285.1365. Found: 285.1369.

2-(1-Hydroxyprop-2-en-1-yl)-*N*-(methoxymethyl)-3-propenoylindole (15b)

上記と同様の操作で、油状物のアリルアルコール **15b** (26%) を得た。IR (ATR) ν : 3347, 1635 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.87 (1H, dd, *J*=7.0, 1.5 Hz), 7.54 (1H, dd, *J*=7.2, 1.5 Hz), 7.30 (3H, m), 6.49 (1H, dd, *J*=17.1, 1.5 Hz), 6.42 (1H, d, *J*=10.8 Hz), 6.11 (1H, ddd, *J*=17.2, 10.5, 5.1 Hz), 5.94 (1H, dd, *J*=10.5, 1.7 Hz), 5.68 (1H, d, *J*=11.4 Hz), 5.57 (1H, d, *J*=11.6 Hz), 5.57 (1H, td, *J*=17.2, 1.3 Hz), 5.16 (1H, td, *J*=10.3, 1.3 Hz), 3.32 (3H, s). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 189.5, 149.7, 136.8, 136.7,

136.3, 128.9, 125.9, 123.5, 122.8, 121.1, 115.6, 110.6, 77.2, 74.4, 67.3, 56.3. MS m/z : 271 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $C_{16}H_{17}NO$: 271.1208. Found: 271.1192.

2-Acryloyl-*N*-(methoxymethyl)-3-(2-methylpropenoyl)indole (**12a**)

N_2 気流中、 MnO_2 (692 mg, 7 mmol) の CH_2Cl_2 懸濁液 (30 mL) にアリルアルコール体 **15a** (200 mg, 0.7 mmol) を滴下し、48 時間加熱還流した。反応液をセライトを用いてろ過し、ろ液を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g) に付し、EtOAc-hexane 流分 (1:9) より油状物のアクリロイル体 **12a** (95mg, 48%) を得た。IR (ATR) ν : 1647, 1608 cm^{-1} . 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7.91 (1H, dd, $J=8.1, 1.1$ Hz), 7.58 (1H, dd, $J=8.1, 1.1$ Hz), 7.42 (1H, dt, $J=7.0, 1.1$ Hz), 7.30 (1H, dt, $J=8.0, 1.1$ Hz), 6.60 (1H, dd, $J=17.2, 10.6$ Hz), 6.06 (1H, dd, $J=17.6, 0.7$ Hz), 5.96 (1H, dd, $J=10.6, 0.7$ Hz), 5.83 (1H, t, $J=1.1$ Hz), 5.69 (2H, s), 5.60 (1H, t, $J=1.1$ Hz), 3.23 (1H, s), 2.04 (3H, t, $J=1.1$ Hz). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ : 194.0, 188.3, 147.9, 138.3, 137.8, 136.8, 130.9, 128.6, 126.0, 125.9, 123.1, 122.3, 120.9, 111.2, 75.0, 56.3, 17.9. MS m/z : 283 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $C_{17}H_{17}NO_3$: 283.1208. Found: 283.1221.

N-(Methoxymethyl)-3-methylcarbazole-1,4-quinone (**16a**)

Method A: N_2 気流中、第二世代 Grubbs 触媒のトルエン懸濁液中 (10 mL) にビスアリル体 **12a** (54 mg, 0.189 mmol) を滴下し、70 °C で 1 h 加熱し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g) に付し、EtOAc-hexane 流分 (3:7) より結晶のキノン体 **16a** (35 mg, 72%) を得た。

Method B: O_2 気流中 (1 atm)、第二世代 Grubbs 触媒 (24 mg, 0.028 mmol) のトルエン懸濁液中 (20 mL) にビスアリル体 **12a** (54 mg, 0.189 mmol) を滴下し、70 °C で 5 min 加熱し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g) に付し、EtOAc-hexane 流分 (3:7) より結晶のキノン体 **16a** (45 mg, 93%) を得た。mp 114–115 °C (EtOAc). IR (ATR) ν : 1645, 1616 cm^{-1} . 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 8.31 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.61 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.46 (1H, dt, $J=8.4, 1.1$ Hz), 7.39 (1H, dt, $J=8.0, 1.1$ Hz), 6.48 (1H, q, $J=1.5$ Hz), 6.02 (2H, s), 3.33 (3H, s), 2.16 (3H, d, $J=1.5$ Hz). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ : 184.0, 181.3, 147.2, 139.0, 133.9, 132.9, 127.2, 124.8, 123.8, 123.1, 118.1, 111.9, 75.0, 56.4, 15.7. MS m/z : 255 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $C_{15}H_{13}NO_3$: 255.0893. Found: 255.0893.

N-(Methoxymethyl)carbazole-1,4-quinone (**16b**)

上記の Method B と同様の操作で、キノン体 **16b** (90%) を得た。mp 136–137 °C (EtOAc). IR (ATR) ν : 1739, 1647 cm^{-1} . 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 8.31 (1H, dd, $J=7.7, 1.1$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J=7.7, 1.1$ Hz), 7.48 (2H, dt, $J=7.8, 1.0$ Hz), 7.40 (2H, dt, $J=7.8, 1.0$ Hz), 6.71 (1H, d, $J=10.3$ Hz), 6.64 (1H, d, $J=10.3$ Hz), 6.03 (2H, s), 3.35 (3H, s); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ : 183.8, 180.9, 139.0, 137.7, 136.3, 133.3, 127.6, 125.0, 123.5, 123.2, 118.1, 111.9, 75.0, 56.5. MS m/z : 241 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $C_{14}H_{11}NO_3$: 241.0739. Found: 241.0729.

Murrayaquinone A (**1**)

N_2 気流中、キノン体 **16a** (23 mg, 0.086 mmol) のメタノール溶媒 (5 mL) に 6 M 塩酸 (5 mL) を滴下し、60 °C で加熱、1 h 攪拌した。冷却後、炭酸 Na 水溶液で処理し、EtOAc で抽出した。EtOAc を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水 $NaSO_4$ で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g) に付し、EtOAc-hexane 流分 (3:7) より結晶の murrayaquinone A (**1**)

(22 mg, 99%) を得た。mp 240–241 °C (EtOAc); IR (ATR) ν : 3209, 1662, 1633 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 9.01 (1H, brs), 8.26 (1H, d, $J=7.3$, 0.7 Hz), 7.50–7.33 (3H, m), 6.52 (1H, q, $J=1.5$ Hz), 2.19 (3H, d, $J=1.6$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3+\text{DMSO}-d_6)$ δ : 182.4, 179.4, 147.3, 136.8, 135.1, 130.7, 125.1, 123.1, 122.7, 121.1, 115.1, 112.8, 15.1. MS m/z : 211 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}_2$: 211.0633. Found: 211.0619.

第3章第2節の実験の部

2-(1-Hydroxyprop-2-en-1-yl)-3-iodo-N-(methoxymethyl)indole (19)

N_2 気流中、氷冷下、3-ヨード-2-ホルミルインドル **13** (500 mg, 1.58 mmol) の無水 THF (50 mL) 溶媒に vinylmagnesium bromide (1.58 mL, 1.58 mmol) を滴下した。同温で 30 min 攪拌後、飽和 NH_4Cl 水溶液を加え、EtOAc で抽出した。EtOAc を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水 NaSO_4 で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g) に付し、EtOAc-hexane (1:9 v/v) 流分より油状物のアリルアルコール体 **19** (463 mg, 92%) を得た。IR (ATR) ν : 3401 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.45 (1H, dd, $J=7.7$, 1.1 Hz), 7.39 (1H, dd, $J=7.7$, 1.1 Hz), 7.30 (1H, dt, $J=7.0$, 1.1 Hz), 7.22 (1H, dt, $J=7.0$, 1.1 Hz), 6.13 (1H, d, $J=20.9$, 10.3, 3.7 Hz), 5.79–5.74 (1H, m), 5.69 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 5.52–5.42 (2H, m), 5.29 (1H, td, $J=10.3$, 1.1 Hz), 3.44 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 3.27 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 138.9, 138.4, 137.7, 129.8, 123.9, 121.9, 121.3, 115.5, 109.7, 74.7, 69.7, 63.3, 56.0. MS m/z : 343 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{INO}_2$: 343.0069. Found: 343.0051.

2-(1-Hydroxyprop-2-en-1-yl)-3-iodoindole (23a)

3-ヨード-2-ホルミルインドル **22a** (400 mg, 1.48 mmol) を用いて上記と同様の操作で、油状物のアリルアルコール体 **23a** (429 mg, 97%) を得た。IR (ATR) ν : 3401, 3313 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.63 (1H, brs), 7.43 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.43 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.24–7.15 (2H, m), 6.05 (1H, ddd, $J=17.2$, 10.6, 5.5 Hz), 5.59 (1H, br s), 5.50 (1H, d, $J=17.2$ Hz), 5.31 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 2.19 (1H, d, $J=2.7$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 138.5, 136.7, 135.6, 130.5, 123.4, 120.9, 120.8, 116.6, 111.4, 69.6, 57.6. MS m/z : 298 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{INO}$: 298.9807. Found: 298.9821.

N-Benzenesulfonyl-2-(1-hydroxyprop-2-en-1-yl)-3-iodoindole (23b)

3-ヨード-2-ホルミルインドル **22b** (500 mg, 1.12 mmol) を用いて上記と同様の操作で、油状物のアリルアルコール体 **23b** (379 mg, 71%) を得た。mp 98.6–98.9 °C (EtOAc). IR (ATR) ν : 1645, 1616 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.96 (1H, dd, $J=7.0$, 1.5 Hz), 7.87–7.84 (2H, m), 7.56–7.50 (1H, m), 7.44–7.29 (5H, m), 6.34 (1H, ddd, $J=17.2$, 10.3, 5.1 Hz), 5.99 (1H, ddd, $J=11.0$, 5.1, 1.8 Hz), 5.37 (1H, td, $J=17.2$, 1.8 Hz), 5.26 (1H, td, $J=10.3$, 1.8 Hz), 4.12 (1H, d, $J=11.0$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 182.9, 134.1, 132.4, 129.7, 129.4, 128.4, 126.8, 125.7, 124.0, 122.1, 122.0, 113.3. MS m/z : 255 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{INO}_3\text{S}$: 438.9739. Found: 438.9736.

2-(1-Hydroxy-2-methylprop-2-en-1-yl)-3-iodo-N-(methoxymethyl)indole (23c)

3-ヨード-2-ホルミルインドール **13** (365 mg, 1.16 mmol) を用いて上記と同様の操作で、油状物のアリルアルコール体 **23c** (322 mg, 90%) を得た。IR (ATR) ν : 3421 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.46 (1H, d, $J=7.7$, 1.1 Hz), 7.40 (1H, d, $J=7.7$, 1.1 Hz), 7.31 (1H, dt, $J=7.0$, 1.3 Hz), 7.23 (1H, dt, $J=7.0$, 1.3 Hz), 5.73 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 5.60 (1H, d, $J=1.1$ Hz), 5.37 (1H, br s), 5.10 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 3.65 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 3.28 (3H, s), 1.64 (3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 144.8, 138.6, 138.5, 129.8, 124.0, 122.0, 121.3, 110.7, 109.6, 74.3, 71.8, 65.2, 56.0, 19.6. MS m/z : 357 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{INO}_2$: 357.0226. Found: 357.0229.

2-(1-Hydroxybut-2-en-1-yl)-3-iodo-N-(methoxymethyl)indole (23d)

3-ヨード-2-ホルミルインドール **13** (500 mg, 1.59 mmol) を用いて上記と同様の操作で、油状物のアリルアルコール体 **23d** (526 mg, 93%) を得た。IR (ATR) ν : 3398 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.29 (2H, dt, $J=7.7$, 1.1 Hz), 7.30 (1H, dt, $J=7.0$, 1.3 Hz), 7.22 (1H, dt, $J=7.0$, 1.3 Hz), 6.02 (1H, d, $J=$ Hz), 5.98-5.90 (1H, m), 5.74-5.63 (1H, m), 5.69 (2H, d, $J=0.9$ Hz), 3.31 (3H, s), 1.75 (3H, dd, $J=7.2$, 1.3 Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 140.1, 138.4, 130.2, 130.0, 128.3, 123.9, 121.9, 121.2, 109.9, 66.2, 62.9, 56.1, 14.1. MS m/z : 357 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{INO}_2$: 357.0226. Found: 357.0234.

2-[1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)prop-2-en-1-yl]-3-iodo-N-(methoxymethyl)indole (20)

N_2 気流中、アルコール体 **19** (891 mg, 2.60 mmol)、imidazole (881mg, 13.0 mmol) の無水 DMF (30mL) 溶媒に *tert*-butyldimethylsilylchloride (1.17g, 7.77 mmol) を滴下し 50 °C で 12 hr 加熱し攪拌した。反応終了後水を加え、EtOAc で抽出した。EtOAc を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水 NaSO_4 で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g) に付し、EtOAc-hexane (1:9) 流分より油状物のシリル体 **20** (1.09 g, 93%) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.48 (1H, dd, $J=7.9$, 1.1 Hz), 7.42 (1H, dd, $J=7.9$, 1.1 Hz), 7.27 (1H, dt, $J=7.9$, 1.1 Hz), 7.21 (1H, dt, $J=7.9$, 1.1 Hz), 6.08 (1H, ddd, $J=17.1$, 10.3, 3.9 Hz), 5.77 (1H, m), 5.73 (1H, d, $J=10.3$ Hz), 5.54 (1H, d, $J=10.3$ Hz), 5.44 (1H, td, $J=17.1$, 1.8 Hz), 5.21 (1H, td, $J=10.3$, 1.8 Hz), 3.27 (3H, s), 0.91 (9H, s), 0.17 (3H, s), -0.05 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 139.3, 138.9, 138.2, 130.0, 123.5, 121.5, 121.1, 114.4, 111.1, 75.6, 70.8, 61.4, 55.8, 25.8, 18.2, -4.8, -4.9. MS m/z : 457 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{INO}_2\text{Si}$: 457.0934. Found: 457.0912.

2-[1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)prop-2-en-1-yl]-3-iodoindole (24a)

アリルアルコール体 **17a** (400 mg, 1.34 mmol) を用いて上記と同様の操作で、油状物のシリル体 **18a** (395 mg, 71%) を得た。IR (ATR) ν : 3463 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.56 (1H, brs), 7.42 (1H, dd, $J=7.7$, 1.1 Hz), 7.32 (1H, dd, $J=7.0$, 1.1 Hz), 7.24-7.14 (2H, m), 5.93 (1H, ddd, $J=16.9$, 10.3, 4.8 Hz), 5.48 (1H, td, $J=4.8$, 1.5 Hz), 5.40 (1H, td, $J=16.9$, 1.5 Hz), 5.15 (1H, td, $J=10.3$, 1.5 Hz), 0.91 (9H, s), 0.14 (3H, s), 0.02 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 139.7, 138.0, 135.6, 130.4, 123.0, 120.8, 120.5, 114.5, 111.2, 70.3, 25.8, -4.8, -5.0. MS m/z : 413 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_3$: 241.0739. Found: 413.0684.

N-Benzenesulfonyl-2-[1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)prop-2-en-1-yl]-3-iodoindole (24b)

アリルアルコール体 (571 mg, 1.30 mmol) を用いて上記と同様の操作で、結晶のシリル体 **24b** (626 mg, 87%) を得た。IR (ATR) ν : 1645, 1616 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.13 (1H, dd, $J=7.7$, 1.1

Hz), 7.75 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.55-7.50 (1H, m), 7.45-7.27 (5H, m), 6.27 (1H, d, $J=6.1$ Hz), 6.22 (1H, br s), 5.37 (1H, dd, $J=16.0, 1.1$ Hz), 5.16 (1H, dd, $J=8.8, 1.1$ Hz), 0.90 (9H, s), 0.12 (3H, s), -0.02 (3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 140.0, 138.8, 138.8, 137.6, 136.4, 133.9, 132.5, 129.2, 126.5, 126.0, 124.3, 122.3, 116.0, 115.2, 26.0, 18.3, 1.02, -0.02, -4.63, -4.84. MS m/z : 255 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{INO}_3\text{SSi}$: 553.0604. Found: 553.0602.

2-[1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methylprop-2-en-1-yl]-3-iodo-*N*-(methoxymethyl)indole (24c)

アリルアルコール体 **17c** (200 mg, 0.56 mmol) を用いて上記と同様の操作で、結晶のシリル体 **24c** (120 mg, 45%) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.48 (1H, dd, $J=7.2, 1.1$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J=7.2, 1.1$ Hz), 7.27 (1H, dt, $J=7.0, 1.1$ Hz), 7.21 (1H, dt, $J=7.0, 1.1$ Hz), 5.67 (1H, d, $J=10.3$ Hz), 5.56 (1H, s), 5.51 (1H, d, $J=10.3$ Hz), 5.01 (1H, q, $J=1.7$ Hz), 1.61 (3H, s), 0.90 (9H, s), 0.16 (3H, s), -0.13 (3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 145.6, 138.7, 138.2, 130.0, 123.5, 121.5, 121.0, 111.3, 110.2, 76.6, 75.5, 72.4, 63.2, 55.4, 25.8, 19.5, 18.2, 1.0, -4.9, -5.1. MS m/z : 471 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{INO}_2\text{Si}$: 471.1090. Found: 471.1100.

2-[1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)but-2-en-1-yl]-3-iodo-*N*-(methoxymethyl)indole (24d)

アリルアルコール体 **17d** (168 mg, 0.47 mmol) を用いて上記と同様の操作で、結晶のシリル体 **24d** (159 mg, 72%) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.47 (1H, dd, $J=7.7, 1.1$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J=7.7, 1.1$ Hz), 7.27 (1H, dt, $J=7.0, 1.5$ Hz), 7.20 (1H, dt, $J=7.0, 1.5$ Hz), 5.99 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 5.95-5.87 (1H, m), 5.92 (1H, d, $J=10.3$ Hz), 5.57-5.51 (1H, m), 5.54 (1H, d, $J=10.3$ Hz), 3.38 (3H, s), 1.79 (3H, dd, $J=7.3, 1.5$ Hz), 0.88 (9H, s), 0.17 (3H, s), -0.03 (3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 140.1, 138.3, 131.8, 130.1, 126.0, 123.5, 121.5, 121.0, 110.7, 75.7, 67.0, 60.9, 55.9, 25.8, 18.1, 14.4, -4.7, -4.7. MS m/z : 471 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{INO}_2\text{Si}$: 471.1090. Found: 471.1062.

***N*-(Methoxymethyl)carbazole-1,4-quinone (16b)**

CO 気流中、シリル体 (100mg, 0.22mmol)、BHT (58 mg, 0.26 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (36 mg, 0.044mmol)の無水 DMF (22 mL) 懸濁液に tributyl(vinyl)tin (210mg, 0.66mmol) を加え、70 °C で 20 hr 攪拌した。冷却後、TBAF (1 M in THF, 0.33 mL, 0.33 mmol)を加え、酸素気流中、室温で 1h 攪拌した。続いて、水を加えて、セライトを用いてろ過し、ろ液を EtOAc で抽出した。EtOAc を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水 NaSO_4 で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30g) に付し、EtOAc-hexane (1:9) 流分より結晶のカルバゾール体 **16b** (32mg, 60%)を得た。 mp 136-137 °C (EtOAc). IR (ATR) ν : 1739, 1647 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.31 (1H, dd, $J=7.7, 1.1$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J=7.7, 1.1$ Hz), 7.48 (1H, dt, $J=7.8, 1.0$ Hz), 7.40 (1H, dt, $J=7.8, 1.0$ Hz), 6.71 (1H, d, $J=10.3$ Hz), 6.64 (1H, d, $J=10.3$ Hz), 6.03 (2H, s), 3.35 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 183.8, 180.9, 139.0, 137.7, 136.3, 133.3, 127.6, 125.0, 123.5, 123.2, 118.1, 111.9, 75.0, 56.5. MS m/z : 241 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_3$: 241.0739. Found: 241.0729.

Carbazole-1,4-quinone (25a)

シリル体 **18a** (100 mg, 0.24 mmol) を用いて上記と同様の操作で、結晶のカルバゾール体 **25a** (22 mg, 46%) を得た。 mp 220-221 °C (EtOAc). IR (ATR) ν : 3181, 1812 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.04 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.56 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.37 (2H, dt, $J=24.4, 7.7$ Hz), 6.76 (2H, d, $J=2.6$

Hz), 6.71 (1H, d, $J=10.3$ Hz), 6.64 (1H, d, $J=10.3$ Hz), 6.03 (2H, s), 3.35 (3H, s); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ : 183.2, 179.9, 138.8, 137.4, 135.4, 126.5, 123.9, 123.3, 121.7, 113.8, 59.8, 14.1. MS m/z : 197 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{NO}_3$: 197.0477. Found: 197.0481.

***N*-(methoxymethyl)- 2-methylcarbazole-1,4-quinone (25c)**

シリル体 (50 mg, 0.11 mmol) を用いて上記と同様の操作で、結晶のカルバゾール体 **25c** (14 mg, 52%) を得た。IR (ATR) ν : 1731, 1643 cm^{-1} . ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 8.31 (1H, dd, $J=7.9, 1.1$ Hz), 7.60 (1H, dd, $J=8.3, 1.1$ Hz), 7.46 (1H, dt, $J=7.0, 1.3$ Hz), 7.39 (1H, dt, $J=7.0, 1.3$ Hz), 6.48 (1H, q, $J=1.7$ Hz), 6.01 (2H, s), 3.33 (3H, s), 2.16 (3H, d, $J=1.7$ Hz). ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ : 144.8, 138.6, 138.5, 129.8, 124.0, 122.0, 121.3, 110.7, 109.6, 74.3, 71.8, 65., 56.0, 19.6. MS m/z : 255 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_3$: 255.0895. Found: 255.0880.

***N*-(methoxymethyl)- 3-methylcarbazole-1,4-quinone (25d)**

シリル体 (50 mg, 0.11 mmol) を用いて上記と同様の操作で、結晶のカルバゾール体 **25d** (16 mg, 59%) を得た。mp 114–115 $^{\circ}\text{C}$ (EtOAc). IR (ATR) ν : 1645, 1616 cm^{-1} . ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 8.31 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.61 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.46 (1H, dt, $J=8.4, 1.1$ Hz), 7.39 (1H, dt, $J=8.0, 1.1$ Hz), 6.48 (1H, q, $J=1.5$ Hz), 6.02 (2H, s), 3.33 (3H, s), 2.16 (3H, d, $J=1.5$ Hz). ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ : 184.0, 181.3, 147.2, 139.0, 133.9, 132.9, 127.2, 124.8, 123.8, 123.1, 118.1, 111.9, 75.0, 56.4, 15.7. MS m/z : 255 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_3$: 255.0893. Found: 255.0893.

第 3 章第 3 節の実験の部

6-Methoxyindol-2-ylmethanol (37a)

N_2 気流中、 LiAlH_4 (139 mg, 3.66 mmol) の無水 THF (20 mL) 懸濁液に、氷冷下、エステル体 **36a** (500 mg, 2.44 mmol) の無水 THF (10 mL) 溶液を滴下し、室温で 12 h 撹拌した。反応終了後、セライトを用いてろ過し、ろ液を EtOAc で抽出した。EtOAc 層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g) に付し、EtOAc-hexane (3:7 v/v) 流分よりアルコール体 **37a** (330 mg, 76%) を得た。mp 104–105 $^{\circ}\text{C}$ (EtOAc); ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 8.21 (1H, br s), 7.44 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 6.81 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 6.77 (1H, dd, $J=8.6, 2.1$ Hz), 6.33 (1H, s), 4.77 (2H, s), 3.83 (3H, s), 1.85 (1H, br s); ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ : 156.5, 137.2, 136.4, 122.2, 121.2, 109.9, 100.6, 94.5, 58.7, 55.6. MS m/z : 177 (M^+); HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2$: 177.0790. Found: 177.0810.

5,6-Dimethoxyindol-2-ylmethanol (37b)

エステル体 **36b** (600 mg, 2.55 mmol) を用いて上記と同様の操作で、アルコール体 **37b** (370 mg, 70%) を得た。mp 134–135 $^{\circ}\text{C}$ (EtOAc); ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 8.22 (1H, br s), 7.02 (1H, s), 6.81 (1H, s), 6.30 (1H, s), 4.76 (2H, d, $J=4.2$ Hz), 3.90 (3H, s), 3.89 (3H, s), 2.00 (1H, br s); ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ : 147.1, 145.1, 136.1, 130.8, 120.6, 102.3, 100.6, 94.4, 58.6, 56.3, 56.1. MS m/z : 207 (M^+); HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3$: 207.0895. Found: 207.0879.

6-Methoxyindole-2-carbaldehyde (38a)

N₂ 気流中、MnO₂ (486 mg, 28.2 mmol) の CH₂Cl₂ 懸濁液 (30 mL) にアリルアルコール体 **37a** (500 mg, 2.82 mmol) を滴下し、12 h 加熱還流した。反応液をセライトを用いてろ過し、ろ液を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30g) に付し、EtOAc-hexane 流分 (3:7 v/v) より油状物のアクリロイル体 **38a** (252 mg, 51%) を得た。mp 123-124 °C (EtOAc); IR (ATR) ν : 1612 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9.72 (1H, s), 9.06 (1H, br s), 7.60 (1H, dd, J =8.6, 2.1 Hz), 7.21 (1H, d, J =2.1 Hz), 6.84 (1H, dd, J =8.6, 2.2 Hz), 6.83 (1H, s), 3.88 (3H, s); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 181.0, 160.4, 139.5, 135.5, 124.3, 121.8, 115.6, 113.3, 93.6, 55.5. MS m/z : 175 (M⁺); HR-MS (EI) Calcd for C₁₀H₉NO₂: 175.0633. Found: 175.0617.

5,6-Dimethoxyindole-2-carbaldehyde (38b)

アルコール体 **37b** (500 mg, 2.42 mmol) を用いて上記と同様の操作で、ホルミル体 **38b** (307 mg, 62%) を得た。mp 162–164 °C (EtOAc); IR (ATR) ν : 1619 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9.69 (1H, s), 9.43 (1H, br s), 7.17 (1H, m), 7.07 (1H, s), 6.87 (1H, s), 3.96 (3H, s), 3.93 (3H, s); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 180.7, 151.7, 146.5, 135.0, 134.6, 120.4, 115.6, 102.5, 93.9, 56.0, 55.9. MS m/z : 205 (M⁺); HR-MS (EI) Calcd for C₁₁H₁₁NO₃: 205.0739. Found: 205.0769.

3-Iodo-6-methoxyindole-2-carbaldehyde (39a)

N₂ 気流中、KOH (1.3 g, 23.8 mmol) の DMF 懸濁液 (30 mL) にホルミル体 **38a** (0.96 g, 6.6 mmol) の無水 DMF (10 mL) 溶液を氷冷下で滴下し、30 min 攪拌した。その後、ヨウ素 (1.67 g, 6.6 mmol) の無水 DMF (10 mL) 溶液を滴下し、4 h 攪拌した。反応液を水、NH₃ (50 mL)、NaHSO₃ (500 mg, 4.8 mmol) の混合溶液に流し込み、得られた結晶をろ過し、ヨウ素体 **39a** (1.45 g, 81%) を得た。mp 166–168 °C (EtOAc); IR (ATR) ν : 1620 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9.70 (1H, s), 9.27 (1H, br s), 7.46 (1H, d, J =8.8 Hz), 6.90 (1H, dd, J =8.8, 2.1 Hz), 6.79 (1H, d, J =2.1 Hz), 3.88 (3H, s); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 181.9, 161.3, 138.6, 133.1, 125.3, 124.4, 114.3, 93.6, 73.6, 55.7. MS m/z : 300 (M⁺); HR-MS (EI) Calcd for C₁₀H₈INO₂: 300.9600. Found: 300.9575.

3-Iodo-5,6-dimethoxyindole-2-carbaldehyde (39b)

ホルミル体 **38b** (800 mg, 3.90 mmol) を用いて上記と同様の操作で、ヨウ素体 **39b** (1.20 g, 93%) を得た。mp 187–188 °C (EtOAc); IR (ATR) ν : 1628 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9.67 (1H, s), 9.65 (1H, br s), 6.87 (1H, s), 6.83 (1H, s), 3.98 (3H, s), 3.97 (3H, s); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 181.6, 152.7, 147.5, 133.1, 132.7, 124.2, 102.4, 93.8, 72.9, 56.3, 56.2. MS m/z : 330 (M⁺); HR-MS (EI) Calcd for C₁₁H₁₀INO₃: 330.9705. Found: 330.9705

3-Iodo-6-methoxy-*N*-(methoxymethyl)indole-2-carbaldehyde (40a)

N₂ 気流中、NaH (89 mg, 2.21 mmol) の DMF 懸濁液 (30 mL) にヨウ素体 **39a** (500 mg, 1.84 mmol) の無水 DMF (10 mL) 溶液を氷冷下で滴下し、30 min 攪拌した。その後、chloromethyl

methyl ether (0.28 mL, 2.21 mmol) を滴下し、室温で 2 h 撹拌した。反応液に水を加え、EtOAc 層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g) に付し、EtOAc-hexane (3:7 v/v) 流分より *N*-MOM インドール **40a** (632 mg, 83%) を得た。mp 96–97 °C (EtOAc); IR (ATR) ν : 1651 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9.87 (1H, s), 7.47 (1H, d, *J*=9.0 Hz), 6.94 (1H, dd, *J*=9.0, 2.2 Hz), 6.88 (1H, d, *J*=2.2 Hz), 5.95 (2H, s); 3.91 (3H, s), 3.31 (3H, s); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 183.5, 161.5, 141.8, 131.0, 124.8, 124.6, 114.7, 92.8, 79.8, 74.5, 56.0, 55.7. MS *m/z*: 344 (M⁺); HR-MS (EI) Calcd for C₁₂H₁₂INO₃: 344.9862. Found: 344.9879.

3-Iodo-5,6-dimethoxy-*N*-(methoxymethyl)indole-2-carbaldehyde (**40b**)

ヨウ素体 **39b** (900 mg, 2.72 mmol) を用いて上記と同様の操作で、*N*-MOM インドール **40b** (966 mg, 94%) を得た。mp 156–157 °C (EtOAc); IR (ATR) ν : 1651 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9.84 (1H, s), 6.90 (1H, s), 6.89 (1H, s), 5.97 (2H, s), 4.00 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.31 (3H, s); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 183.0, 152.8, 147.9, 135.8, 130.5, 123.7, 102.8, 92.9, 78.8, 74.6, 56.4, 56.3, 55.9. MS *m/z*: 374 (M⁺); HR-MS (EI) Calcd for C₁₃H₁₄INO₄: 374.9968. Found: 374.9983.

N-(Benzyloxymethyl)-3-iodo-6-methoxyindole-2-carbaldehyde (**43a**)

N₂ 気流中、K₂CO₃ (794 mg, 5.75 mmol) の DMF 懸濁液 (5 mL) にヨウ素体 **39a** (350 mg, 1.15 mmol) の無水 DMF (10 mL) 溶液を氷冷下で滴下し、30 min 撹拌した。その後、benzyl chloromethyl ether (0.79 mL, 5.75 mmol) を滴下し、室温で 12 h 撹拌した。反応液に水を加え、EtOAc 層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g) に付し、EtOAc-hexane (3:7 v/v) 流分より *N*-BOM インドール **43a** (445 mg, 92%) を得た。mp 88–89 °C (EtOAc); IR (ATR) ν : 1662 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9.85 (1H, s), 7.45 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 7.21–7.38 (5H, m), 6.93 (1H, dd, *J*=8.8, 2.2 Hz), 6.86 (1H, d, *J*=2.2 Hz), 6.08 (2H, s), 4.54 (2H, s), 3.87 (3H, s); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 183.5, 161.5, 141.8, 128.4, 128.3, 127.9, 127.8, 127.7, 124.8, 124.7, 114.8, 92.9, 73.1, 70.4, 69.5, 55.8. MS *m/z*: 421 (M⁺); HR-MS (EI) Calcd for C₁₈H₁₆NO₃: 421.0175. Found: 421.0171.

N-(Benzyloxymethyl)-3-iodo-5,6-dimethoxyindole-2-carbaldehyde (**43b**)

ヨウ素体 **39b** (200 mg, 0.60 mmol) を用いて上記と同様の操作で、*N*-BOM インドール **43b** (246 mg, 91%) を得た。mp 109–111 °C (EtOAc); IR (ATR) ν : 1651 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9.82 (1H, s), 7.19–7.38 (5H, m), 6.87 (2H, s), 6.08 (2H, s), 4.52 (2H, s), 3.99 (3H, s), 3.95 (3H, s); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 183.0, 152.7, 147.8, 137.3, 135.8, 130.3, 128.3, 127.8, 127.7, 123.6, 102.7, 93.1, 78.9, 73.1, 70.3, 56.4, 56.2. MS *m/z*: 451 (M⁺); HR-MS (EI) Calcd for C₁₉H₁₈NO₄: 451.0281. Found: 451.0281.

3-Iodo-6-methoxy-*N*-(trimethylsilylethoxymethyl)indole-2-carbaldehyde (**44a**)

N₂ 気流中、60% NaH (32 mg, 0.80 mmol) の DMF 懸濁液 (5 mL) にヨウ素体 **39a** (200 mg, 0.66

mmol) の無水 DMF (10 mL) 溶液を氷冷下で滴下し、30 min 攪拌した。その後、trimethylsilylethoxymethyl chloride (0.14 mL, 0.80 mmol) を滴下し、室温で 30 min 攪拌した。反応液に水を加え、EtOAc 層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g) に付し、EtOAc-hexane (3:7 v/v) 流分より *N*-SEM インドール **44a** (269 mg, 94%) を得た。mp 52–54 °C (EtOAc); IR (ATR) ν : 1616 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9.86 (1H, s), 7.45 (1H, d, *J*=8.6 Hz), 6.93 (1H, dd, *J*=8.6, 2.2 Hz), 6.89 (1H, d, *J*=2.2 Hz), 5.97 (2H, s), 3.90 (3H, s), 3.57 (2H, t, *J*=8.1 Hz), 0.89 (2H, t, *J*=8.1 Hz), -0.07 (9H, s); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 183.4, 161.3, 141.8, 130.9, 124.7, 124.6, 114.6, 93.0, 79.5, 72.9, 65.8, 55.7, 17.8, -1.44. MS *m/z*: 431 (M⁺); HR-MS (EI) Calcd for C₁₆H₂₂INO₃Si: 431.0414. Found: 431.0444.

3-Iodo-5,6-dimethoxy-*N*-(trimethylsilylethoxymethyl)indole-2-carbaldehyde (**44b**)

ヨウ素体 **39b** (200 mg, 0.60 mmol) を用いて上記と同様の操作で、*N*-SEM インドール **44b** (246 mg, 98%) を得た。mp 63–65 °C (EtOAc); IR (ATR) ν : 1651 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9.83 (1H, s), 6.92 (1H, s), 6.88 (1H, s), 5.98 (2H, s), 3.99 (6H, s), 3.56 (2H, t, *J*=7.9 Hz), 0.88 (2H, t, *J*=7.9 Hz), -0.07 (9H, s); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 183.0, 152.6, 147.8, 135.9, 130.3, 123.7, 102.7, 93.2, 78.9, 73.0, 65.8, 56.4, 56.2, 17.8, -1.4. MS *m/z*: 461 (M⁺); HR-MS (EI) Calcd for C₁₇H₂₄INO₄Si: 461.0519. Found: 461.0523.

2-[1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)but-2-en-1-yl]-3-iodo-6-methoxy-*N*-methoxymethylindole (**33a**)

N₂ 気流中、氷冷下、*N*-MOM インドール **40a** (105 mg, 0.3 mmol) の無水 THF (5 mL) 溶媒に propenylmagnesium bromide (0.5 M in THF, 0.92 mL, 0.46 mmol) を滴下した。同温で 30 min 攪拌後、飽和 NH₄Cl 水溶液を加え、EtOAc で抽出した。EtOAc を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥後、溶媒を減圧留去し、油状物のアルコール体を得た。アルコール体 **41a** を imidazole (228 mg, 1.52 mmol) の無水 CH₂Cl₂ (10 mL) 溶媒に *tert*-butyldimethylsilyl chloride (137 mg, 0.91 mmol) を滴下し 50 °C で 12 h 加熱し攪拌した。反応終了後水を加え、EtOAc で抽出した。EtOAc を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g) に付し、EtOAc-hexane (1:9) 流分より油状物のシリル体 **33a** (148 mg, 97%) を得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.12 (1H, d, *J*=8.7 Hz), 6.82 (1H, d, *J*=2.4 Hz), 6.71 (1H, dd, *J*=8.7, 2.4 Hz), 5.32–5.79 (5H, m), 3.72 (3H, s), 3.19 (9H/5, s), 3.13 (6H/5, s), 1.61 (9H/5, dd, *J*=6.7, 0.7 Hz), 1.55 (6H/5, dd, *J*=5.3, 1.4 Hz), 0.75 (27H/5, s), 0.73 (18H/5, s), 0.02 (9H/5, s), 0.01 (6H/5, s), -0.18 (9H/5, s), -0.22 (6H/5, s). MS *m/z*: 501 (M⁺); HR-MS (EI) Calcd for C₂₁H₃₂INO₃Si: 501.1196. Found: 501.1187.

2-[1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)but-2-en-1-yl]-3-iodo-5,6-dimethoxy-*N*-methoxymethylindole (33b)

N-MOM インドール **40b** (100 mg, 0.27 mmol) を用いて上記と同様の操作で、シリル体 **33b** (125 mg, 87%) を得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.00 (2H/5, s), 6.99 (3H/5, s), 6.82 (1H, s), 5.48-5.92 (5H, m), 3.96 (3H, s), 3.94 (3H, s), 3.32 (9H/5, s), 3.27 (6H/5, s), 1.75 (9H/5, dd, *J*=6.8, 1.2 Hz), 1.70 (6H/5, dd, *J*=5.0, 1.0 Hz), 0.90 (27H/5, s), 0.88 (18H/5, s), 0.17 (9H/5, s), 0.15 (6H/5, s), -0.03 (9H/5, s), -0.07 (6H/5, s). MS *m/z*: 531 (M⁺); HR-MS (EI) Calcd for C₂₂H₃₄INO₄Si: 531.1302. Found: 531.1277.

***N*-Benzyloxymethyl-2-[1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)but-2-en-1-yl]-3-iodo-6-methoxyindole (47a)**

N-BOM インドール **43a** (238 mg, 0.57 mmol) を用いて上記と同様の操作で、シリル体 **47a** (264 mg, 80%) を得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.25-7.34 (6H, m), 6.83-6.95 (2H, m), 5.49-5.99 (5H, m), 4.57 (3H/5, d, *J*=11.7 Hz), 4.51 (3H/5, d, *J*=11.7 Hz), 4.49 (2H/5, d, *J*=11.7 Hz), 4.44 (2H/5, d, *J*=11.7 Hz), 3.81 (3H, s), 1.77 (9H/5, dd, *J*=7.1, 1.5 Hz), 1.69 (6H/5, dd, *J*=4.8, 1.8 Hz), 0.89 (27H/5, s), 0.87 (18H/5, s), 0.16 (9H/5, s), 0.15 (6H/5, s), -0.03 (9H/5, s), -0.06 (6/5H, s). MS *m/z*: 577 (M⁺); HR-MS (EI) Calcd for C₂₇H₃₆INO₃Si: 577.1509. Found: 577.1495.

***N*-Benzyloxymethyl-2-[1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)but-2-en-1-yl]-3-iodo-5,6-dimethoxyindole (47b)**

N-BOM インドール **43b** (248 mg, 0.55 mmol) を用いて上記と同様の操作で、シリル体 **47b** (307 mg, 92%) を得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.26-7.34 (5H, m), 6.97 (3H/5, s), 6.92 (2H/5, s), 6.83 (1H, s), 5.47-5.96 (5H, m), 4.54 (3H/5, d, *J*=11.7 Hz), 4.48 (3H/5, d, *J*=11.7 Hz), 4.46 (2H/5, d, *J*=11.3 Hz), 4.41 (2H/5, d, *J*=11.3 Hz), 3.97 (3H, s), 3.86 (3H, s), 1.77 (9H/5, dd, *J*=7.1, 1.5 Hz), 1.70 (6H/5, dd, *J*=5.3, 1.7 Hz), 0.90 (27/5H, s), 0.88 (18/5H, s), 0.17 (9/5H, s), 0.16 (6/5H, s), -0.02 (9/5H, s), -0.06 (6/5H, s). MS *m/z*: 607 (M⁺); HR-MS (EI) Calcd for C₂₈H₃₈INO₄Si: 607.1615. Found: 607.1590.

2-[1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)but-2-en-1-yl]-3-iodo-6-methoxy-*N*-(trimethylsilylethoxymethyl)indole (48a)

N-SEM インドール **44a** (190 mg, 0.44 mmol) を用いて上記と同様の操作で、シリル体 **48a** (85 mg, 85%) を得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.26 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 7.01 (3H/5, d, *J*=2.2 Hz), 6.99 (2H/5, *J*=2.2 Hz), 6.84 (1H, dd, *J*=8.8, 2.3 Hz), 5.46-5.92 (5H, m), 3.86 (3H, s), 3.48-3.67 (3H, m), 1.76 (9/5H, dd, *J*=7.1, 1.5 Hz), 1.70 (6/5H, *J*=4.8, 1.5 Hz), 0.88-0.98 (12H, m), 0.15 (9/5H, s), 0.14 (6/5H, s), 0.08 (18/5H, s), -0.03 (9/5H, s), -0.05 (9/5H, s), -0.08 (6/5H, s). MS *m/z*: 587 (M⁺); HR-MS (EI) Calcd for C₂₅H₄₂INO₃Si₂: 587.1748. Found: 587.1755.

2-[1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)but-2-en-1-yl]-3-iodo-5,6-methoxy-*N*-(trimethylsilylethoxymethyl)indole (48b)

N-SEM インドール **44b** (169 mg, 0.37 mmol) を用いて上記と同様の操作で、シリル体 **48b** (60

mg, 61%) を得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.04 (3H/5, s), 7.03 (2H/5, s), 6.83 (1H, s), 5.47-5.90 (5H, m), 3.96 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.47-3.67 (3H, m), 1.75 (9H/5, dd, *J*=7.2, 1.0 Hz), 1.70 (6H/5, dd, *J*=5.1, 1.2 Hz), 0.88-0.98 (12H, m), 0.16 (9/5H, s), 0.14 (6/5H, s), 0.02 (27/5H, s), 0.00 (18/5H, s), -0.05 (9/5H, s), -0.09 (6/5H, s). MS *m/z*: 617 (*M*⁺); HR-MS (EI) Calcd for C₂₆H₄₄INO₄Si₂: 617.1854. Found: 617.1853.

6-Methoxy-3-methyl-*N*-(methoxymethyl)carbazole-1,4-quinone (42a)

N₂ 気流中、シリル体 **33a** (100 mg, 0.20 mmol)、2,6-di-*t*-butyl-4-methylphenole (BHT) (54 mg, 0.24 mmol)、PdCl₂(dppf) (33 mg, 0.040 mmol) の DMF 懸濁液に tributyl(vinyl)tin (190 mg, 0.60 mmol) を加えた。CO を5分間バブリングした後、CO 気流中 70 °C で 20 h 加熱攪拌した。冷却後、TBAF (1 M in THF, 0.3 mL, 0.30 mmol) を加え、O₂ 気流中 1 h 攪拌した。反応液に水を加え、EtOAc で抽出した。EtOAc 層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水 NaSO₄ で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g) に付し、EtOAc-hexane (2:8 v/v) 流分よりキノン体 **42a** (17 mg, 30%) を得た。mp 145–146 °C (EtOAc); IR (ATR) *v*: 1647, 1654 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.15 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 7.02 (1H, dd, *J*=8.8, 2.2 Hz), 6.96 (1H, d, *J*=2.2 Hz), 6.43 (1H, q, *J*=1.6 Hz), 5.98 (2H, s), 3.90 (3H, s), 3.44 (3H, s), 2.13 (3H, d, *J*=1.6 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 184.3, 180.6, 160.1, 146.4, 140.5, 133.1, 133.1, 123.9, 118.5, 118.0, 116.1, 93.8, 75.0, 56.3, 55.6, 15.5 MS *m/z*: 285 (*M*⁺); HR-MS (EI) Calcd for C₁₆H₁₅NO₄: 285.1001. Found: 285.1002.

5,6-Dimethoxy-3-methyl-*N*-(methoxymethyl)carbazole-1,4-quinone (42b)

シリル体 **33b** (100 mg, 0.17 mmol) を用いて上記と同様の操作で、キノン体 **42b** (22 mg, 41%) を得た。mp 228–230 °C (EtOAc); IR (ATR) *v*: 1635, 1624 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.65 (1H, s), 6.96 (1H, s), 6.42 (1H, q, *J*=1.6 Hz), 5.99 (2H, s), 3.99 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.33 (3H, s), 2.13 (3H, d, *J*=1.6 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 184.5, 180.1, 151.2, 149.4, 146.2, 134.5, 133.4, 132.3, 118.1, 117.5, 102.3, 93.5, 75.2, 56.3, 56.2, 56.2, 15.5. MS *m/z*: 315 (*M*⁺); HR-MS (EI) Calcd for C₁₇H₁₇NO₅: 315.1107. Found: 315.1123.

***N*-(Benzyloxymethyl)-6-methoxy-3-methylcarbazole-1,4-quinone (49a)**

シリル体 **47a** (100 mg, 0.17 mmol) を用いて上記と同様の操作で、キノン体 **49a** (43 mg, 69%) を得た。mp 117–118 °C (EtOAc); IR (ATR) *v*: 1639, 1624 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.13 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 7.20-7.28 (4H, m), 7.02 (1H, dd, *J*=8.8, 2.2 Hz), 6.96 (1H, d, *J*=2.2 Hz), 6.42 (1H, q, *J*=1.6 Hz), 6.11 (2H, s), 4.57 (2H, s), 3.87 (3H, s), 2.13 (3H, d, *J*=1.6 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 184.3, 180.6, 160.1, 146.4, 140.6, 137.1, 133.0, 132.9, 128.4, 127.9, 127.7, 123.9, 118.6, 118.0, 116.1, 93.8, 73.6, 70.8, 55.7, 15.5. MS *m/z*: 361 (*M*⁺); HR-MS (EI) Calcd for C₂₂H₁₉NO₄: 361.1314. Found: 361.1299.

***N*-(Benzyloxymethyl)-5,6-dimethoxy-3-methylcarbazole-1,4-quinone (49b)**

シリル体 **47b** (100 mg, 0.17 mmol) を用いて上記と同様の操作で、キノン体 **49b** (26 mg, 39%)

を得た。mp 143–145 °C (EtOAc); IR (ATR) ν : 1635, 1612 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.64 (1H, s), 7.30–7.20 (5H, m), 6.95 (1H, s), 6.42 (1H, q, $J=1.6$ Hz), 6.12 (2H, s), 4.55 (2H, s), 4.00 (3H, s), 3.94 (3H, s), 2.13 (3H, d, $J=1.6$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 184.5, 180.1, 151.1, 149.4, 146.2, 137.0, 134.5, 133.4, 132.1, 128.4, 128.0, 127.9, 127.8, 118.2, 117.5, 102.3, 93.7, 73.8, 70.8, 56.3, 15.5. MS m/z : 391 (M^+); HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_5$: 391.1420. Found: 371.1546.

6-Methoxy-3-methyl-*N*-(trimethylsilylethoxymethyl)carbazole-1,4-quinone (50a)

シリル体 **48a** (50 mg, 0.09 mmol) を用いて上記と同様の操作で、キノン体 **50a** (20 mg, 59%) を得た。mp 95–96 °C (EtOAc); IR (ATR) ν : 1635, 1612 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.15 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.01 (1H, dd, $J=8.8, 2.2$ Hz), 6.97 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 6.41 (1H, q, $J=1.6$ Hz), 6.00 (2H, s), 3.90 (3H, s), 3.58 (2H, t, $J=8.0$ Hz), 2.12 (3H, d, $J=1.6$ Hz), 0.91 (2H, t, $J=8.0$ Hz), -0.06 (9H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 184.3, 180.6, 160.0, 146.4, 140.6, 133.0, 133.0, 123.8, 118.4, 118.0, 116.1, 93.9, 73.3, 66.2, 55.6, 17.8, 15.6, -1.4. MS m/z : 371 (M^+); HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{Si}$: 371.1553. Found: 371.1546.

5,6-Dimethoxy-3-methyl-*N*-(trimethylsilylethoxymethyl)carbazole-1,4-quinone (50b)

シリル体 **48b** (50 mg, 0.08 mmol) を用いて上記と同様の操作で、キノン体 **50b** (12 mg, 37%) を得た。mp 139–141 °C (EtOAc); IR (ATR) ν : 1639, 1616 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.65 (1H, s), 6.98 (1H, s), 6.41 (1H, q, $J=1.6$ Hz), 6.01 (2H, s), 3.99 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.58 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.13 (3H, d, $J=1.6$ Hz), 0.90 (2H, t, $J=8.1$ Hz), -0.07 (9H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 184.5, 180.1, 151.0, 149.3, 146.2, 134.5, 133.3, 132.1, 117.9, 117.5, 102.2, 93.8, 73.5, 66.2, 56.2, 56.1, 17.7, 15.5, -1.4. MS m/z : 401 (M^+); HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{Si}$: 401.1658. Found: 401.1632.

Koeniginequinone A **32a** from **49a** by the Birch conditions

N_2 気流中、-78 °C で液体 NH_3 に *N*-BOM カルバゾールキノン体 **49a** (10 mg, 0.028 mmol) の THF 溶液 (3 mL) を滴下した。同温で金属 Na (6.4 mg, 0.28 mmol) を加え、30 min 攪拌後、飽和 NH_4Cl 水溶液を加え、EtOAc で抽出した。EtOAc を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g) に付し、EtOAc-hexane (1:9 v/v) 流分より結晶の koeniginequinone A (**32a**) (5 mg, 78 %) を得た。mp 241–242 °C (EtOAc) (mp 241 °C, Lit.¹¹); IR (ATR) ν : 3221, 1651, 1631 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.63 (1H, br s), 7.90 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 6.96 (1H, dd, $J=8.9, 2.2$ Hz), 6.92 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 6.56 (1H, q, $J=1.6$ Hz), 3.82 (3H, s), 2.04 (3H, d, $J=1.6$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 183.3, 179.4, 158.7, 147.1, 138.8, 135.0, 131.6, 122.4, 117.7, 115.9, 115.1, 95.0, 55.3, 15.5. MS m/z : 241 (M^+); HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_3$: 241.0739. Found: 241.0721.

Koeniginequinone B **32b** from **49b** by the Birch conditions

N-BOM カルバゾールキノン体 **49b** (50 mg, 0.13 mmol) を用いて上記と同様の操作で、

koeniginequinone B (**32b**) (25mg, 72%)を得た。mp 245–246 °C (EtOAc) (mp 246–247 °C, Lit.¹¹); IR (ATR) ν : 3286, 1631, 1619 cm^{-1} . ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 12.60 (1H, br s), 7.40 (1H, s), 6.92 (1H, s), 6.54 (1H, q, *J*=1.6 Hz), 3.83 (6H, s), 2.04 (3H, d, *J*=1.6 Hz); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 183.3, 178.8, 150.2, 148.5, 147.0, 134.0, 132.8, 131.9, 117.1, 115.8, 101.3, 95.2, 79.1, 55.6, 15.4. MS *m/z*: 241 (*M*⁺); HR-MS (EI) Calcd for C₁₅H₁₃NO₄: 271.0845. Found: 271.0873.

Koeniginequinone A **32a** from **49a** by Pd-C catalyzed hydrogenation

N₂ 気流中、10% Pd-C (10 mg, 0.042 mmol) の MeOH (20 mL) 懸濁液に、氷冷下、*N*-BOM カルバゾールキノノン体 **49a** (15 mg, 0.042 mmol) の MeOH (10 mL) 溶液を滴下し、室温で 12 h 攪拌した。反応終了後、セライトを用いてろ過し、ろ液を EtOAc で抽出した。EtOAc 層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g) に付し、EtOAc-hexane (3:7 v/v) 流分より koeniginequinone A (**32a**) (2 mg, 20%)を得た。

Koeniginequinone A **32a** from **49b**

N₂ 気流中、*N*-SEM カルバゾールキノノン体 **49b** (60 mg, 0.16 mmol) のエタノール溶媒 (5 mL) に 6 M 塩酸 (5 mL) を滴下し、60 °C で加熱、1 h 攪拌した。冷却後、炭酸 Na 水溶液で処理し、EtOAc で抽出した。EtOAc を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水 NaSO₄ で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g) に付し、EtOAc-hexane (3:7 v/v) 流分より結晶の koeniginequinone A (**32a**) (22 mg, 48%) を得た。

Koeniginequinone B **32b** from **49b**

N-SEM カルバゾールキノノン体 **49b** (20 mg, 0.05 mmol) を用いて上記と同様の操作で、koeniginequinone B (**32b**) (7 mg, 52%)を得た。

第 3 章第 4 節 実験の部

N-(Benzyloxymethyl)-6-methoxy-3-(2-methylpropenoyl)indole-2-carbaldehyde (**51a**)

N₂ 気流中、3-ヨードインドール **43a** (200 mg, 514 mmol)、2,6-di-*t*-butyl-4-methylphenol (BHT) (210 mg, 617 mmol)、PdCl₂(dppf) (777 mg, 26 mmol) の DMF 懸濁液に isopropenyltributyltin (315 mg, 617 mmol)を加えた。CO を 5 min 間バブリングした後、70 °C で 12 h 加熱攪拌した。冷却後、30% KF 水溶液を加え、1 h 攪拌した。反応液をセライトを用いてろ過し、ろ液を EtOAc で抽出した。EtOAc 層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水 NaSO₄ で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g) に付し、EtOAc-hexane (2:8 v/v) 流分よりアクリロイル体 **51a** (330 mg, 84%) を得た。

mp 66–67 °C (EtOAc); IR (ATR) ν : 1662, 1616 cm^{-1} ; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 9.94 (1H, s), 7.63 (1H, d, *J*=9.6 Hz), 7.26–7.27 (5H, m), 6.90–6.93 (2H, m), 6.15 (2H, s), 6.05 (1H, s), 5.79 (1H, s),

4.59 (2H, s), 3.87 (3H, s), 2.15 (3H, s); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 182.7, 160.5, 147.0, 140.4, 137.3, 133.7, 129.9, 128.4, 128.4, 127.9, 127.7, 123.8, 120.2, 115.1, 93.0, 73.8, 70.6, 55.7, 17.7; MS m/z : 363 (M^+); HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_4$: 363.1471, Found: 363.1452.

***N*-(Benzyloxymethyl)-5,6-dimethoxy-3-(2-methylpropenoyl)indole-2-carbaldehyde (51b)**

上記と同様の操作でアクリロイル体 **51b** (収率 91%) を得た。IR (ATR) ν : 1658, 1619 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.92 (1H, s), 7.22-7.32 (5H, m), 7.14 (1H, s), 6.93 (1H, s), 6.15 (2H, s), 6.04 (1H, s), 5.79 (1H, s), 4.56 (2H, s), 3.95 (3H, s), 3.91 (3H, s), 2.16 (3H, s); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 193.5, 182.2, 151.9, 147.9, 147.4, 137.2, 134.7, 133.2, 129.5, 128.4, 127.9, 127.7, 127.4, 119.3, 102.1, 93.0, 74.0, 70.5, 56.2, 56.1, 17.7; MS m/z : 393 (M^+); HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_5$: 393.1576, Found: 393.1597.

***N*-(Benzyloxymethyl)-2-(1-hydroxyprop-2-en-1-yl)-6-methoxy-3-(2-methylpropenoyl)indole (52a)**

N_2 気流中、氷冷下、アクリロイル体 **51a** (90 mg, 0.23 mmol) の無水 THF 溶媒 (20 mL) に vinylmagnesium bromide (1 M in THF, 0.35 mL, 0.35 mmol) を滴下した。同温で 4 h 攪拌後、飽和 NH_4Cl 水を加え、EtOAc で抽出した。EtOAc を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水 NaSO_4 で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g) に付し、EtOAc-hexane 流分より油状物のアリルアルコール **52a** (32 mg, 39%) を得た。Yellow oil; IR (ATR) ν : 1620 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.94 (1H, s), 7.63 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 7.26-7.27 (5H, m), 6.90-6.93 (2H, m), 6.15 (2H, s), 6.05 (1H, s), 5.79 (1H, s), 4.59 (2H, s), 3.87 (3H, s), 2.15 (3H, s); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 182.7, 160.5, 147.0, 140.4, 137.3, 133.7, 129.9, 128.4, 128.4, 127.9, 127.7, 123.8, 120.2, 115.1, 93.0, 73.8, 70.6, 55.7, 17.7; MS m/z : 363 (M^+); HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_4$: 363.1471, Found: 363.1452.

***N*-(Benzyloxymethyl)-2-(1-hydroxyprop-2-en-1-yl)-5,6-dimethoxy-3-(2-methylpropenoyl)indole (52b)**

上記と同様の操作でアリルアルコール体 **52b** (収率 30%) を得た。IR (ATR) ν : 1633 cm^{-1} . ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.24-7.39 (5H, m), 6.77 (1H, s), 6.10 (1H, ddd, $J=17.2, 10.3, 4.1$ Hz), 5.53-5.81 (6H, m), 5.28 (1H, d, $J=17.0$ Hz), 6.14 (1H, d, $J=10.3$ Hz), 4.55 (1H, d, $J=12.4$ Hz), 4.47 (1H, d, $J=12.4$ Hz), 3.89 (3H, s), 3.86 (3H, s), 2.14 (3H, s). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 184.5, 180.1, 151.1, 149.4, 146.2, 137.0, 134.5, 133.4, 132.1, 128.4, 128.0, 127.9, 127.8, 118.2, 117.5, 102.3, 93.7, 73.8, 70.8, 56.3, 56.2, 15.5. MS m/z : 421 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_5$: 421.1889. Found: 421.1877.

***N*-(Benzyloxymethyl)-6-methoxy-3-methylcarbazole-1,4-quinone (49a)**

O_2 気流中 (1 atm)、第二世代 Grubbs 触媒 (13 mg, 0.015 mmol) のトルエン懸濁液中 (20 mL) にビスアリル体 **52a** (53 mg, 0.15 mmol) を滴下し、70 $^\circ\text{C}$ で 5 min 加熱し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g) に付し、EtOAc-hexane 流分 (3:7) より結晶のキノン体 **49a** (40 mg, 82%) を得た。red solid; mp 117-118 $^\circ\text{C}$ (EtOAc); IR (ATR) ν : 1639, 1624 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.13 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.20-7.28 (5H, m), 7.02 (1H, dd, $J=8.8, 2.2$ Hz), 6.96 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 6.42 (1H, q, $J=1.6$ Hz), 6.11 (2H, s), 4.57 (2H, s), 3.87 (3H, s), 2.13 (3H, d, $J=1.6$ Hz); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 184.3, 180.6, 160.1, 146.4, 140.6, 137.1, 133.0, 132.9, 128.4, 127.9, 127.7, 123.9, 118.6, 118.0, 116.1, 93.8, 73.6, 70.8, 55.7, 15.5; MS m/z : 361 (M^+);

HR-MS (EI) Calcd for C₂₂H₁₉NO₄: 361.1314, Found: 361.1299.

***N*-(Benzyloxymethyl)-6,7-dimethoxy-3-methylcarbazole-1,4-quinone (49b)**

上記と同様の操作でキノン体 **49b** (収率 60%) を得た。mp 143-145 °C (EtOAc); IR (ATR) ν : 1635, 1612 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.64 (1H, s), 7.30-7.20 (5H, m), 6.95 (1H, s), 6.42 (1H, q, J =1.6 Hz), 6.12 (2H, s), 4.55 (2H, s), 4.00 (3H, s), 3.94 (3H, s), 2.13 (3H, d, J =1.6 Hz); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 184.5, 180.1, 151.1, 149.4, 146.2, 137.0, 134.5, 133.4, 132.1, 128.4, 128.0, 127.9, 127.8, 118.2, 117.5, 102.3, 93.7, 73.8, 70.8, 56.3, 15.5; MS m/z : 391 (M⁺); HR-MS (EI) Calcd for C₂₃H₂₁NO₅: 391.1420, Found: 391.1546.

6-Methoxy-3-(2-methylpropenoyl)indole-2-carbaldehyde (53a)

上記の化合物 **51a** と同様の操作でアクリロイル体 **53a** (収率 74%) を得た。mp 126-128 °C (EtOAc); IR (ATR) ν : 3273, 2360, 1620 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 9.99 (1H, s), 9.43 (1H, br s), 7.78 (1H, d, J =9.2 Hz), 6.91 (1H, dd, J =9.2, 2.3 Hz), 6.85 (1H, d, J =2.3 Hz), 6.03 (1H, s), 5.85 (1H, s), 3.89 (3H, s), 2.17 (3H, s); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) ν : 192.8, 182.3, 160.3, 147.1, 137.5, 135.3, 128.6, 124.3, 123.5, 121.1, 114.8, 93.4, 55.6, 18.0; MS m/z : 243 (M⁺); HR-MS (EI) Calcd for C₁₄H₁₃NO₃: 243.0895, Found: 243.0907.

5,6-Dimethoxy-3-(2-methylpropenoyl)indole-2-carbaldehyde (53b)

上記の化合物 **52a** と同様の操作でアクリロイル体 **53b** (収率 78%) を得た。mp 182-183 °C (EtOAc); IR (ATR) ν : 3297, 2341, 1620 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 9.96 (1H, s), 9.64 (1H, br s), 7.32 (1H, s), 6.88 (1H, s), 6.01 (1H, s), 5.85 (1H, s), 3.97 (3H, s), 3.93 (3H, s), 2.19 (3H, s); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 192.9, 181.6, 151.8, 147.9, 147.8, 134.8, 131.9, 128.1, 122.6, 120.4, 102.6, 93.4, 56.2, 18.2; MS m/z : 273 (M⁺); HR-MS (EI) Calcd for C₁₅H₁₅NO₄: 273.1001, Found: 273.1011.

2-(1-Hydroxyprop-2-en-1-yl)-6-methoxy-3-(2-methylpropenoyl)indole (54a)

上記の化合物 **51a** と同様の操作でアリルアルコール体 **54a** (収率 85%) を得た。IR (ATR) ν : 3294, 1620 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 9.38 (1H, br s), 7.66 (1H, d, J =9.5 Hz), 6.79-6.82 (2H, m), 6.12 (1H, ddd, J =17.3, 10.3, 5.3 Hz), 5.75 (1H, s), 5.69 (1H, s), 5.59 (1H, br s), 5.45 (1H, d, J =17.3 Hz), 5.27 (1H, br s), 5.26 (1H, d, J =10.3 Hz), 3.79 (3H, s), 2.11 (3H, s); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 195.5, 156.7, 146.3, 146.1, 136.1, 135.3, 123.9, 121.9, 121.1, 116.9, 112.9, 111.7, 94.8, 68.1, 55.6, 18.5; MS m/z : 271 (M⁺); HR-MS (EI) Calcd for C₁₆H₁₇NO₃: 271.1208, Found: 271.1194.

2-(1-Hydroxyprop-2-en-1-yl)-5,6-dimethoxy-3-(2-methylpropenoyl)indole (54b)

上記の化合物 **51a** と同様の操作でアリルアルコール体 **54a** (収率 63%) を得た。IR (ATR) ν : 3297, 1597 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.81 (1H, br s), 7.29 (1H, s), 6.86 (1H, s), 6.16 (1H, ddd, J =17.2, 10.4, 5.3 Hz), 5.77 (1H, m), 5.74 (1H, m), 5.60 (1H, br s), 5.65 (1H, td, J =17.2, 1.4 Hz), 5.38 (1H, td, J =10.4, 1.4 Hz), 4.68 (1H, br s), 3.89 (3H, s), 3.88 (3H, s), 2.14 (3H, s); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 195.1, 147.6, 146.3, 146.3, 145.3, 136.1, 128.6, 123.5, 120.1, 117.3, 113.3, 103.2, 94.5, 67.8, 56.3, 56.1, 18.6; MS m/z : 271 (M⁺); HR-MS (EI) Calcd for C₁₇H₁₉NO₄: 301.1314, Found: 301.1304.

Koniginequinone A (32a)

上記の化合物 **49a** と同様の操作で koeniginequinone A (**32a**) (収率 67%) を得た。mp 241-242 °C (EtOAc) (mp 241 °C); IR (ATR) ν : 3221, 1651, 1631 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.63

(1H, br s), 7.90 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 6.96 (1H, dd, $J=8.9, 2.2$ Hz), 6.92 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 6.56 (1H, q, $J=1.6$ Hz), 3.82 (3H, s), 2.04 (3H, d, $J=1.6$ Hz); ^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 183.3, 179.4, 158.7, 147.1, 138.8, 135.0, 131.6, 122.4, 117.7, 115.9, 115.1, 95.0, 55.3, 15.5. MS m/z : 241 (M^+); HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_3$: 241.0739. Found: 241.0721.

Koniginequinone B (32b)

上記の化合物 **49a** と同様の操作で koeniginequinone B (**32b**) (収率 79%) を得た。mp 245-246 °C (EtOAc) (mp 246-247 °C); IR (ATR) ν : 3286, 1631, 1619 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.60 (1H, br s), 7.40 (1H, s), 6.92 (1H, s), 6.54 (1H, q, $J=1.6$ Hz), 3.83 (6H, s), 2.04 (3H, d, $J=1.6$ Hz); ^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 183.3, 178.8, 150.2, 148.5, 147.0, 134.0, 132.8, 131.9, 117.1, 115.8, 101.3, 95.2, 79.1, 55.6, 15.4; MS m/z : 241 (M^+); HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4$: 271.0845, Found: 271.0873.

Indol-2-ylmethanol 類の一般的合成法

N_2 気流中、 LiAlH_4 の無水 THF 懸濁液に、氷冷下、エステル体の無水 THF 溶液を滴下し、室温で 5 h 撹拌した。反応終了後、水を加え、セライトを用いてろ過し、ろ液を EtOAc で抽出した。EtOAc 層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、EtOAc-hexane (3:7 w/v) 流分より、アルコール体を得た。

5-Methoxyindol-2-ylmethanol (56a)

Yield 72%; mp 67–69 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3347, 3194 cm^{-1} . ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.24 (1H, br s), 7.24 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 6.77 (1H, dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz), 6.34 (1H, s), 4.81 (2H, s), 3.84 (3H, s), 1.79 (1H, br s). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 154.2, 138.3, 131.4, 128.5, 112.3, 111.6, 102.4, 100.3, 58.8, 55.8. MS m/z : 177 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2$: 177.0790. Found: 177.0810.

4,5-Dimethoxyindol-2-ylmethanol (56b)

Yield 68%; mp 76–78 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3363, 3289 cm^{-1} . ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.34 (1H, br s), 6.98 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 6.47 (1H, s), 4.77 (2H, s), 4.03 (3H, s), 3.89 (3H, s), 2.14 (1H, br s). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 144.6, 141.7, 138.2, 133.7, 122.4, 111.5, 105.8, 97.7, 60.7, 58.6, 58.2. MS m/z : 207 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3$: 207.0895. Found: 207.0877.

4,7-Dimethoxyindol-2-ylmethanol (56c)

Yield 70%. mp 78–80 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3401, 3228 cm^{-1} . ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.73 (1H, br s), 6.50 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.48 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.37 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 4.76 (2H, d, $J = 5.0$ Hz), 3.90 (3H, s), 3.89 (3H, s), 2.06 (1H, br s). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 147.6, 140.9, 136.1, 128.0, 120.0, 101.8, 98.9, 98.4, 58.6, 55.7, 55.7. MS m/z : 207 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3$: 207.0895. Found: 207.0890.

4,6-Dimethoxyindol-2-ylmethanol (56d)

Yield 71%. mp 74–76 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3344, 3298 cm^{-1} . ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3)

δ : 8.31 (1H, br s), 6.40 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.26–6.43 (1H, m), 6.20 (1H, d, J = 1.6 Hz), 4.68 (2H, s), 3.88 (3H, s), 3.80 (3H, s), 2.29 (1H, br s). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 157.6, 153.6, 137.8, 134.6, 112.9, 98.1, 91.7, 86.8, 58.5, 55.6, 55.3. MS m/z : 207 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3$: 207.0895. Found: 207.0903.

5,7-Dimethoxyindol-2-ylmethanol (56e)

Yield 54%. mp 68–69 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3382, 3290 cm^{-1} . ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.63 (1H, br s), 6.61 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.33 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.28 (1H, d, J = 2.2 Hz), 4.72 (2H, s), 3.88 (3H, s), 3.82 (3H, s), 2.25 (1H, br s). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 154.9, 146.3, 137.5, 128.6, 122.1, 100.8, 94.2, 93.7, 58.6, 55.8, 55.3. MS m/z : 207 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3$: 207.0895. Found: 207.0913.

5-Methylindol-2-ylmethanol (56f)

Yield 76%. mp 82–84 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3413, 3278 cm^{-1} . ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.24 (1H, br s), 7.36 (1H, s), 7.22 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.32 (1H, s), 4.78 (2H, d, J = 5.8 Hz), 2.43 (3H, s), 1.89 (1H, t, J = 5.8 Hz). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 137.6, 134.6, 129.1, 128.2, 123.7, 120.2, 110.6, 100.1, 58.6, 21.4. MS m/z : 161 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}$: 161.0841. Found: 161.0833.

6-Methylindol-2-ylmethanol (56g)

Yield 96%. mp 74–76 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3371, 3263 cm^{-1} . ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.22 (1H, br s), 7.45 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.08 (1H, s), 6.93 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.34 (1H, s), 4.75 (2H, s), 2.44 (3H, s), 2.04 (1H, br s). ^{13}C -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 136.9, 136.8, 132.0, 125.6, 121.7, 120.2, 111.0, 100.5, 58.4, 21.7. MS m/z : 161 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}$: 161.0841. Found: 161.0825.

5-Chloroindol-2-ylmethanol (56h)

Yield 80%. mp 110–111 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3398, 3305 cm^{-1} . ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.41 (1H, br s), 7.54 (1H, s), 7.24–7.28 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 6.34 (1H, s), 4.84 (2H, d, J = 5.3 Hz), 1.86 (1H, br s). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 139.0, 134.6, 129.2, 125.5, 122.4, 120.0, 111.9, 100.0, 58.6. MS m/z : 181 (M^+), 183 ($\text{M}^+ + 2$). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClNO}$: 181.0294. Found: 181.0288.

6-Chloroindol-2-ylmethanol (56i)

Yield 50%. mp 108–109 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3386, 3294 cm^{-1} . ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.37 (1H, br s), 7.46 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.34 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 6.37 (1H, s), 4.83 (2H, s), 1.83 (1H, br s). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 138.2, 136.7, 127.9, 126.6, 121.4, 120.6, 110.9, 100.5, 58.6. MS m/z : 181 (M^+), 183 ($\text{M}^+ + 2$). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClNO}$: 181.0294. Found: 181.0279.

5-Nitroindol-2-ylmethanol (56j)

Yield 71%. mp 125–127 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3282, 3197, 1518, 1362 cm^{-1} . ^1H -NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.81 (1H, br s), 8.50 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.57 (1H, s), 5.44–5.48 (1H, m), 4.66 (2H, d, J = 5.5 Hz). ^{13}C -NMR (75 MHz,

DMSO-*d*₆) δ : 144.4, 140.5, 139.5, 127.3, 116.8, 116.2, 111.4, 100.8, 56.7. MS m/z : 192 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for C₉H₈N₂O₃: 192.0535. Found: 192.0552.

6-Nitroindol-2-ylmethanol (56k)

Yield 65%. mp 121–123 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3251, 1677, 1585, 1304 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.85 (1H, br s), 8.27 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 8.8, 2.6 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.50 (1H, s), 5.56 (1H, t, J = 6.0 Hz), 4.70 (2H, d, J = 6.0 Hz). ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 147.8, 141.3, 134.4, 133.2, 119.6, 114.2, 107.7, 99.3, 56.8. MS m/z : 192 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for C₉H₈N₂O₃: 192.0535. Found: 192.0543.

5-Trifluoromethylindol-2-ylmethanol (56l)

Yield 87%. mp 96–98 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3421, 3217 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.60 (1H, br s), 7.87 (1H, s), 7.41 (2H, m), 6.48 (1H, s), 4.88 (2H, s), 1.88 (1H, br s). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 139.3, 137.5, 127.5, 123.8 (q, J_{C-F} = 271.2 Hz), 122.4 (q, J_{C-F} = 32.2 Hz), 118.8 (q, J_{C-F} = 3.7 Hz), 118.3 (q, J_{C-F} = 3.7 Hz), 111.1, 101.0, 58.6. MS m/z : 215 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for C₁₀H₈F₃NO: 215.0558. Found: 215.0546.

6-Trifluoromethylindol-2-ylmethanol (56m)

Yield 83%. mp 100–101 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3390, 3290 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.71 (1H, br s), 7.63 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.61 (1H, s), 7.33 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.37 (1H, s), 6.44 (1H, s), 4.87 (2H, s), 2.13 (1H, br s). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 140.2, 135.1, 130.5, 124.1 (q, J_{C-F} = 32.5 Hz), 121.6 (q, J_{C-F} = 271.2 Hz), 120.9, 116.7 (q, J_{C-F} = 3.7 Hz), 105.5 (q, J_{C-F} = 5.0 Hz), 100.4, 58.6. MS m/z : 215 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for C₁₀H₈F₃NO: 215.0558. Found: 215.0568.

5-Fluorindol-2-ylmethanol (56n)

Yield 76%. mp 113–115 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3490, 3390 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.41 (1H, br s), 7.13–7.25 (2H, m), 6.85–6.95 (1H, m), 6.34 (1H, s), 4.75 (2H, s), 2.12 (1H, br s). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 158.0 (d, J_{C-F} = 234.2 Hz), 139.2, 132.8, 128.4 (d, J_{C-F} = 11.1 Hz), 111.5 (d, J_{C-F} = 10.0 Hz), 110.5 (d, J_{C-F} = 26.2 Hz), 105.4 (d, J_{C-F} = 23.7 Hz), 100.5 (d, J_{C-F} = 4.8 Hz), 58.6. MS m/z : 165 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for C₉H₈FNO: 165.0590. Found: 165.0610.

6-Fluorindol-2-ylmethanol (56o)

Yield 77%. mp 119–120 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3390, 3310 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.45 (1H, br s), 7.47 (1H, dd, J = 8.7, 5.5 Hz), 6.97–7.01 (1H, m), 6.86 (1H, ddd, J = 8.7, 2.3, 0.9 Hz), 6.36 (1H, s), 4.77 (2H, s), 2.11 (1H, br s). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 159.9 (d, J_{C-F} = 238.2 Hz), 137.8 (d, J_{C-F} = 3.7 Hz), 136.3 (d, J_{C-F} = 12.6 Hz), 124.5, 121.3 (d, J_{C-F} = 10.0 Hz), 108.7 (d, J_{C-F} = 24.8 Hz), 100.6 (d, J_{C-F} = 2.7 Hz), 97.3 (d, J_{C-F} = 26.2 Hz), 58.6. MS m/z : 165 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for C₉H₈FNO: 165.0590. Found: 165.0601.

benzo[*e*]indol-2-ylmethanol (56p)

Yield 81%. mp 118–119 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3460, 3263 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.70 (1H, br s), 8.17 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.51–7.59 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.41 (1H, dt, J = 8.2, 1.1 Hz), 6.93 (1H, s), 4.89 (2H, s), 1.68 (1H, br s). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 135.6, 132.7, 129.1, 128.6, 128.1, 125.8, 123.3, 123.2, 122.9, 122.8, 112.6, 100.0,

58.8. MS m/z : 197 (M^+). HR-MS (EI) Calcd $C_{13}H_{11}NO$: 197.0841. Found: 197.0841.

benzo[f]indol-2-ylmethanol (56q)

Yield 99%. mp 123–125 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3525, 3236 cm^{-1} . 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.25 (1H, br s), 7.98 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.48–7.54 (2H, m), 7.39–7.45 (1H, m), 6.54 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 4.90 (2H, s), 1.97 (1H, br s). ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 135.5, 131.1, 130.5, 128.9, 125.5, 123.9, 123.9, 121.6, 120.8, 120.6, 119.4, 102.4, 58.8. MS m/z : 197 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $C_{13}H_{11}NO$: 197.0841. Found: 197.0857.

Indol-2- carbaldehyde 類の一般的合成法

N_2 気流中、 MnO_2 の DMF 懸濁液にアリルアルコール体を滴下し、12 h 攪拌した。反応液をセライトを用いてろ過し、ろ液を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、EtOAc-hexane 流分 (1:9) よりホルミル体を得た。

5-Methoxyindole-2-carbaldehyde (57a)

Yield 70%. mp 178–179 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3188, 1639 cm^{-1} . 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.80 (1H, s), 9.25 (1H, br s), 7.36 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.11 (1H, s), 7.08 (1H, dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz), 3.86 (3H, s). ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 181.9, 155.1, 136.3, 133.6, 127.7, 119.4, 114.3, 113.5, 102.8, 55.7. MS m/z : 175 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $C_{10}H_9NO_2$ 175.0633. Found: 175.0656.

4,5-Dimethoxyindole-2-carbaldehyde (57b)

Yield 44%. mp 142–144 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3186, 1662 cm^{-1} . 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.80 (1H, s), 9.02 (1H, br s), 7.36–7.37 (1H, m), 7.17 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 4.10 (3H, s), 3.91 (3H, s). ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 182.1, 144.7, 143.3, 136.2, 135.3, 122.4, 118.3, 112.4, 107.2, 60.9, 58.4. MS m/z : 205 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $C_{11}H_{11}NO_3$: 205.0739. Found: 205.0756.

4,7-Dimethoxyindole-2-carbaldehyde (57c)

Yield 60%. mp 137–138 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3313, 1670 cm^{-1} . 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.78 (1H, s), 9.23 (1H, br s), 7.33 (1H, m), 6.66 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.36 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 3.92 (3H, s), 3.91 (3H, s). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ : 181.5, 149.0, 141.1, 134.9, 130.3, 120.2, 112.6, 106.2, 99.0, 55.8, 55.5. MS m/z : 205 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $C_{11}H_{11}NO_3$: 205.0739. Found: 205.0744.

4,6-Dimethoxyindole-2-carbaldehyde (57d)

Yield 81%. mp 148–149 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3282, 1639 cm^{-1} . 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.80 (1H, s), 8.91 (1H, br s), 7.36 (1H, dd, $J = 2.2, 0.9$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 8.8, 0.9$ Hz), 4.10 (3H, s), 3.91 (3H, s). ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 182.0, 144.7, 143.3, 136.2, 135.3, 122.4, 118.3, 112.4, 107.1, 60.9, 58.4. MS m/z : 205 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $C_{11}H_{11}NO_3$: 205.0739. Found: 205.0714.

5,7-Dimethoxyindole-2-carbaldehyde (57e)

Yield 40%. mp 143–146 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3321, 1651 cm^{-1} . 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.78 (1H, s), 9.11 (1H, br s), 7.14 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.67 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 6.48 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 3.93 (3H, s), 3.84 (3H, s). ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 181.6, 155.8, 147.2, 135.7,

127.8, 125.3, 114.1, 99.1, 93.9, 55.7, 55.6. MS m/z : 205 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $C_{11}H_{11}NO_3$: 205.0739. Found: 205.0727.

5-Methylindole-2-carbaldehyde (57f)

Yield 63%. mp 123–125 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3233, 1641 cm^{-1} . 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.82 (1H, s), 9.21 (1H, br s), 7.51 (1H, d, $J = 0.7$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.23 (1H, dd, $J = 8.5, 1.6$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J = 1.6, 0.7$ Hz), 2.45 (3H, s). ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 182.0, 136.4, 136.0, 130.6, 129.4, 127.6, 122.5, 114.3, 112.0, 21.4. MS m/z : 159 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $C_{10}H_9NO$: 159.0684. Found: 159.0671.

6-Methylindole-2-carbaldehyde (57g)

Yield 90%. mp 133–137 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3178, 1643 cm^{-1} . 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.79 (1H, s), 9.06 (1H, br s), 7.62 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 7.23–7.26 (2H, m), 7.02 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 2.48 (3H, s). ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 182.0, 138.9, 137.9, 135.6, 125.2, 123.4, 122.9, 115.4, 112.1, 22.1. MS m/z : 159 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $C_{10}H_9NO$ 159.0684. Found: 159.0669.

5-Chloroindole-2-carbaldehyde (57h)

Yield 76%. mp 139–142 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3290, 1655 cm^{-1} . 1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 9.85 (1H, s), 9.12 (1H, br s), 7.73 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.36 (1H, dd, $J = 8.8, 1.9$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 1.9$ Hz). ^{13}C -NMR (75 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 183.3, 137.4, 136.7, 127.7, 126.4, 124.9, 122.0, 114.6, 113.2. MS m/z : 179 (M^+), 181 ($M^+ + 2$). HR-MS (EI) Calcd for C_9H_6ClNO : 179.0138. Found: 179.0125.

6-Chloroindole-2-carbaldehyde (57i)

Yield 79%. mp 144–147 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3205, 1635 cm^{-1} . 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.84 (1H, s), 9.16 (1H, br s), 7.67 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.47 (1H, s), 7.25–7.26 (1H, m), 7.16 (1H, dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz). ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 182.0, 138.3, 136.5, 133.3, 125.8, 124.4, 122.4, 114.7, 112.3. MS m/z : 179 (M^+), 181 ($M^+ + 2$). HR-MS (EI) Calcd for C_9H_6ClNO : 179.0138. Found: 179.0149.

5-Nitroindole-2-carbaldehyde (57j)

Yield 98%. mp 162–164 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3316, 1678, 1521, 1338 cm^{-1} . 1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 12.66 (1H, br s), 9.96 (1H, s), 8.84 (1H, s), 8.19 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz), 7.69 (1H, s), 7.62 (1H, d, $J = 9.0$ Hz). ^{13}C -NMR (75 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 183.8, 141.7, 140.8, 139.0, 126.0, 120.8, 120.7, 116.0, 113.6. MS m/z : 190 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $C_9H_6N_2O_3$: 190.0378. Found: 190.0362.

6-Nitroindole-2-carbaldehyde (57k)

Yield 62%. mp 155–157 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3305, 1651 1508, 1338 cm^{-1} . 1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 12.66 (1H, br s), 10.00 (1H, s), 8.33 (1H, s), 7.92–8.01 (2H, m), 7.56 (1H, s). ^{13}C -NMR (75 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 183.9, 145.2, 140.3, 136.4, 131.1, 124.0, 114.9, 113.0, 109.5. MS m/z : 190 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $C_9H_6N_2O_3$: 190.0378. Found: 190.0374.

5-Trifluoromethylindole-2-carbaldehyde (57l)

Yield 98%. mp 132–135 °C. IR (ATR) ν : 3282, 1651 cm^{-1} . ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.92 (1H, s), 9.55 (1H, br s), 8.08 (1H, s), 7.56–7.64 (2H, m), 7.37 (1H, s). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 182.3, 138.9, 137.1, 124.7 (q, $J_{\text{C-F}} = 271.5$ Hz), 126.5, 123.8 (q, $J_{\text{C-F}} = 32.5$ Hz), 123.7 (q, $J_{\text{C-F}} = 2.5$ Hz), 121.4 (q, $J_{\text{C-F}} = 3.9$ Hz), 115.1, 113.1. MS m/z : 213 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{F}_3\text{NO}$: 213.0401. Found: 213.0411.

6-Trifluoromethylindole-2-carbaldehyde (57m)

Yield 78%. mp 138–140 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3294, 1666 cm^{-1} . ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.92 (1H, s), 9.22 (1H, br s), 7.87 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.76 (1H, s), 7.42 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.33 (1H, s). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 182.6, 137.6, 136.8, 129.2, 128.9 (q, $J_{\text{C-F}} = 32.4$ Hz), 124.4 (q, $J_{\text{C-F}} = 272.6$ Hz), 124.1, 117.6 (q, $J_{\text{C-F}} = 3.7$ Hz), 114.3, 110.4 (q, $J_{\text{C-F}} = 4.7$ Hz). MS m/z : 213 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{F}_3\text{NO}$: 213.0401. Found: 213.0423.

5-Fluorolindole-2-carbaldehyde (57n)

Yield 84%. mp 122–123 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3302, 1670 cm^{-1} . ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.85 (1H, s), 9.36 (1H, br s), 7.36–7.44 (2H, m), 7.24–7.25 (1H, m), 7.17 (1H, dt, $J = 9.2, 2.5$ Hz). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 182.2, 158.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 237.8$ Hz), 137.1, 134.6, 127.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 10.0$ Hz), 116.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 27.3$ Hz), 114.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 5.0$ Hz), 113.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.9$ Hz), 107.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 22.4$ Hz). MS m/z : 163 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_9\text{H}_6\text{FNO}$: 163.0433. Found: 163.0412.

6-Fluorolindole-2-carbaldehyde (57o)

Yield 99%. mp 132–135 °C. IR (ATR) ν : 3298, 1651 cm^{-1} . ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.81 (1H, s), 9.50 (1H, br s), 7.70 (1H, dd, $J = 8.9, 5.4$ Hz), 7.26–7.28 (1H, m), 7.14 (1H, dd, $J = 9.4, 2.2$ Hz), 6.96 (1H, dt, $J = 9.4, 2.2$ Hz). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 181.7, 162.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 245.4$ Hz), 138.4, (d, $J_{\text{C-F}} = 12.6$ Hz), 136.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.9$ Hz), 124.9, 124.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 57.0$ Hz), 115.1, 111.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 26.2$ Hz), 98.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 26.5$ Hz). MS m/z : 163 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_9\text{H}_6\text{FNO}$: 163.0433. Found: 163.0439.

Benzo[e]indole-2-carbaldehyde (57p)

Yield 28%. mp 163–165 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3313, 1639 cm^{-1} . ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.86 (1H, s), 9.43 (1H, br s), 8.26 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.91 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.77–7.80 (2H, m), 7.63 (1H, dt, $J = 7.0, 1.2$ Hz), 7.47–7.53 (2H, m). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 181.0, 135.7, 134.5, 130.3, 129.4, 129.3, 129.0, 127.5, 127.3, 124.8, 122.8, 113.4, 113.1. MS m/z : 195 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}$: 195.0684. Found: 195.0692.

Benzo[f]indole-2-carbaldehyde (57q)

Yield 67%. mp 158–160 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3298, 1651 cm^{-1} . ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 10.44 (1H, br s), 9.87 (1H, s), 8.27 (1H, d, $J = 7.6, 1.3$ Hz), 7.90–7.93 (1H, m), 7.68 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.53–7.64 (3H, m), 7.39 (1H, d, $J = 2.2$ Hz). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 181.4, 134.9, 134.7, 132.9, 128.9, 126.6, 126.4, 123.9, 122.7, 121.9, 121.3, 121.2, 116.3. MS m/z : 195 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}$: 195.0684. Found: 195.0682.

3-Iodoindole-2-carbaldehyde 類の一般的合成

N₂ 気流中、KOH の DMF 懸濁液にホルミル体の無水 DMF 溶液を氷冷下で滴下し、30 min 攪拌した。その後、ヨウ素の無水 DMF 溶液を滴下し、4 h 攪拌した。反応液を水、NH₃、NaHSO₃ の混合溶液に流し込み、得られた結晶をろ過し、ヨウ素体を得た。

3-Iodo-5-methoxyindole-2-carbaldehyde (58a)

Yield 63%. mp 174–177 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3209, 1793 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.31 (1H, br s), 9.76 (1H, s), 7.39 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.07 (1H, dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz), 6.87 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 3.84 (3H, s). ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 182.7, 155.0, 133.9, 133.3, 130.3, 119.7, 114.7, 101.6, 71.6, 55.4. MS *m/z*: 301 (M⁺). HR-MS (EI) Calcd for C₁₀H₈INO₂: 300.9600. Found: 300.9616.

4,5-Dimethoxyl-3-iodoindole-2-carbaldehyde (58b)

Yield 40%. mp 167–170 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3290, 1778 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.32 (1H, br s), 9.81 (1H, s), 7.33 (1H, d, *J* = 9.1 Hz), 7.24 (1H, d, *J* = 9.1 Hz), 3.92 (3H, s), 3.89 (3H, s). ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 183.5, 145.6, 142.6, 134.8, 134.2, 122.8, 117.8, 108.8, 65.6, 61.3, 57.7. MS *m/z*: 331 (M⁺). HR-MS (EI) Calcd for C₁₁H₁₀INO₃: 330.9705. Found: 330.9727.

4,7-Dimethoxyl-3-iodoindole-2-carbaldehyde (58c)

Yield 51%. mp 160–163 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3259, 1666 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.15 (1H, br s), 9.48 (1H, s), 6.77 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.38 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 3.90 (3H, s), 3.50 (3H, s). ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 181.8, 149.2, 141.3, 133.3, 129.2, 119.3, 117.4, 105.9, 99.6, 55.8, 55.1. MS *m/z*: 331 (M⁺). HR-MS (EI) Calcd for C₁₁H₁₀INO₃: 330.9705. Found: 330.9703.

4,6-Dimethoxyl-3-iodoindole-2-carbaldehyde (58d)

Yield 83%. mp 166–170 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3271, 1612 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.14 (1H, br s), 9.57 (1H, s), 6.42 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 6.20 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 3.84 (3H, s), 3.77 (3H, s). ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 181.8, 160.8, 155.6, 140.7, 132.4, 114.2, 93.6, 86.5, 68.6, 55.4, 55.4. MS *m/z*: 331 (M⁺). HR-MS (EI) Calcd for C₁₁H₁₀INO₃: 330.9705. Found: 330.9711.

5,7-Dimethoxyl-3-iodoindole-2-carbaldehyde (58e)

Yield 62%. mp 154–157 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3367, 1628 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 9.77 (1H, s), 9.33 (1H, br s), 6.50 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 6.48 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 3.93 (3H, s), 3.89 (3H, s). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 182.4, 156.5, 147.2, 133.2, 131.3, 124.6, 100.1, 93.7, 71.6, 55.8, 55.8. MS *m/z*: 331 (M⁺). HR-MS (EI) Calcd for C₁₁H₁₀INO₃: 330.9705. Found: 330.9729.

3-Iodo-5-methylindole-2-carbaldehyde (58f)

Yield 72%. mp 169–171 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3294, 1647 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.30 (1H, br s), 9.77 (1H, s), 7.36 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.28 (1H, s), 7.24 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 2.42 (3H, s). ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 182.9, 136.5, 133.7, 130.6, 130.1, 129.7, 121.5, 113.2, 72.1, 21.0. MS *m/z*: 285 (M⁺). HR-MS (EI) Calcd for C₁₀H₈INO: 284.9651. Found: 284.9663.

3-Iodo-6-methylindole-2-carbaldehyde (58g)

Yield 86%. mp 154–157 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3275, 1643 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.78 (1H, s), 9.10 (1H, br s), 7.47 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.19–7.23 (1H, m), 7.09 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 2.50 (3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 182.8, 139.3, 137.9, 133.2, 128.8, 124.4, 123.0, 112.2, 73.2, 22.1. MS m/z : 285 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{INO}$: 284.9651. Found: 284.9653.

5-Chloro-3-iodoindole-2-carbaldehyde (58h)

Yield 80%. mp 132–135 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3275, 1643 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 12.58 (1H, br s), 9.81 (1H, s), 7.46–7.52 (2H, m), 7.39–7.43 (1H, m). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 183.2, 136.4, 135.0, 131.0, 127.7, 126.1, 121.4, 115.4, 71.3. MS m/z : 304 (M^+), 306 ($\text{M}^+ + 2$). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_9\text{H}_5\text{ClINO}$: 304.9104. Found: 304.9126.

6-Chloro-3-iodoindole-2-carbaldehyde (57i)

Yield 74%. mp 137–139 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3267, 1651 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 12.58 (1H, br s), 9.80 (1H, s), 7.36–7.52 (3H, m). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 183.3, 136.4, 135.0, 131.0, 127.7, 126.1, 121.4, 115.4, 71.3. MS m/z : 304 (M^+), 306 ($\text{M}^+ + 2$). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_9\text{H}_5\text{ClINO}$: 304.9104. Found: 304.9116.

3-Iodo-5-nitroindole-2-carbaldehyde (58j)

Yield 56%. mp 171–173 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3310, 1687, 1561, 1357 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 13.05 (1H, br s), 9.85 (1H, s), 8.40 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 8.23 (1H, dd, $J = 9.1$, 1.7 Hz), 7.22 (1H, d, $J = 9.1$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 183.6, 142.3, 140.7, 137.0, 129.4, 121.9, 119.7, 114.5, 74.8. MS m/z : 316 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_9\text{H}_5\text{IN}_2\text{O}_3$: 315.9345. Found: 315.9369.

3-Iodo-6-nitroindole-2-carbaldehyde (58k)

Yield 48%. mp 184–186 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3359, 1658, 1508, 1331 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 12.51 (1H, br s), 9.80 (1H, s), 7.50 (1H, dd, $J = 8.9$, 4.6 Hz), 7.23–7.33 (2H, m). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 183.2, 159.5, 156.4, 134.7, 130.4, 116.9, 115.3, 106.8, 71.6. MS m/z : 316 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_9\text{H}_5\text{IN}_2\text{O}_3$: 315.9345. Found: 315.9349.

3-Iodo-5-trifluoromethylindole-2-carbaldehyde (58l)

Yield 85%. mp 176–178 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3286, 1651 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 12.79 (1H, br s), 9.83 (1H, s), 7.64–7.80 (3H, m). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 183.5, 139.3, 135.7, 129.3, 124.6 (q, $J_{\text{C-F}} = 270.9$ Hz), 123.4 (q, $J_{\text{C-F}} = 2.5$ Hz), 122.2 (q, $J_{\text{C-F}} = 31.5$ Hz), 120.3 (q, $J_{\text{C-F}} = 3.9$ Hz), 114.8, 73.2. MS m/z : 339 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{F}_3\text{INO}$: 338.9368. Found: 338.9376.

3-Iodo-6-trifluoromethylindole-2-carbaldehyde (58m)

Yield 56%. mp 168–170 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3278, 1658 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 12.83 (1H, br s), 9.87 (1H, s), 7.75–7.78 (2H, m), 7.49 (1H, d, $J = 8.6$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 183.7, 136.6, 136.1, 132.3, 127.2 (q, $J_{\text{C-F}} = 31.6$ Hz), 124.4 (q, $J_{\text{C-F}} = 271.9$ Hz), 124.1, 117.3 (q, $J_{\text{C-F}} = 3.6$ Hz), 110.9 (q, $J_{\text{C-F}} = 4.8$ Hz), 71.9. MS m/z : 339 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{F}_3\text{INO}$: 338.9368. Found: 338.9348.

5-Fluoro-3-iodoindole-2-carbaldehyde (58n)

Yield 54%. mp 148–149 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3297, 1639 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 12.50 (1H, br s), 9.78 (1H, s), 7.46–7.50 (1H, m), 7.22–7.30 (2H, m). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 183.2, 159.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 235.3$ Hz), 135.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 37.7$ Hz), 130.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 9.5$ Hz), 121.8, 116.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 27.6$ Hz), 115.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 10.0$ Hz), 106.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 26.5$ Hz), 71.6. MS m/z : 289 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_9\text{H}_5\text{FINO}$: 288.9400. Found: 288.9411.

6-Fluoro-3-iodoindole-2-carbaldehyde (58o)

Yield 87%. mp 140–142 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3286, 1651 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.77 (1H, s), 9.60 (1H, br s), 7.57 (1H, dd, $J = 9.0, 5.4$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.99–7.05 (1H, m). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 182.6, 165.2, 137.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 13.4$ Hz), 134.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.4$ Hz), 127.4, 125.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 11.2$ Hz), 98.7, 98.3, 72.9. MS m/z : 289 (M^+); HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_9\text{H}_5\text{FINO}$: 288.9400. Found: 288.9411.

3-Iodo-benzo[e]indole-2-carbaldehyde (58p)

Yield 61%. mp 170–172 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3244, 1627 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 12.94 (1H, br s), 9.84 (1H, s), 9.41 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.72 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.52–7.61 (2H, m). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 182.7, 136.5, 132.5, 129.8, 129.5, 129.1, 128.8, 126.5, 124.8, 120.6, 120.4, 114.1, 70.0. MS m/z : 320 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{INO}$: 320.9651. Found: 320.9667.

3-Iodo-benzo[f]indole-2-carbaldehyde (58q)

Yield 85%. mp 161–162 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3267, 1612 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 13.34 (1H, br s), 9.79 (1H, s), 8.75 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.5–7.64 (3H, m), 7.47 (1H, d, $J = 8.7$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 182.0, 134.8, 132.8, 132.8, 128.8, 126.8, 126.6, 126.6, 123.1, 122.5, 122.0, 120.6, 74.9. MS m/z : 320 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{INO}$: 320.9651. Found: 320.9651.

3-Acryloylindole-2-carbaldehyde 類の一般的合成

N_2 気流中、3-ヨードインドール、2,6-di-*t*-butyl-4-methylphenol (BHT)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ の DMF 懸濁液に isopropenyltributyltin を加えた。CO を 5 min 間バブリングした後、70 °C で 12 h 加熱攪拌した。冷却後、30% KF 水溶液を加え、1 h 攪拌した。反応液をセライトを用いてろ過し、ろ液を EtOAc で抽出した。EtOAc 層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水 NaSO_4 で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、EtOAc-hexane 流分よりアクリロイル体を得た。

5-Methoxy-3-(2-methylpropenoyl)indole-2-carbaldehyde (59a)

Yield 61%. mp 152–153 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3305, 1655, 1620 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 10.07 (1H, s), 9.62 (1H, br s), 7.38 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz), 6.01 (1H, s), 5.84 (1H, s), 3.85 (3H, s), 2.19 (3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 192.9, 182.8, 156.3, 147.7, 136.3, 131.5, 127.9, 127.5, 122.0, 119.7, 113.5, 102.9, 55.7, 18.2. MS m/z : 243 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3$: 243.0895. Found: 243.0908.

4,5-Dimethoxy-3-(2-methylpropenoyl)indole-2-carbaldehyde (59b)

Yield 70%. mp 166–168 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3263, 1658, 1647 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.75 (1H, s), 9.30 (1H, br s), 7.19 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 5.86–6.06 (1H, m), 5.53–5.72 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.86 (3H, s), 2.15 (3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 194.8, 181.8, 146.9, 146.3, 143.0, 134.4, 133.1, 129.1, 124.6, 122.2, 118.5, 107.6, 60.5, 58.0, 17.5. MS m/z : 273 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_4$: 273.1001. Found: 273.1019.

4,7-Dimethoxy-3-(2-methylpropenoyl)indole-2-carbaldehyde (59c)

Yield 75%. mp 157–158 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3263, 1646, 1620 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.73 (1H, s), 9.37 (1H, br s), 6.69 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.39 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 5.80–5.98 (1H, m), 5.47–5.66 (1H, m), 3.93 (3H, s), 3.79 (3H, s), 2.12 (3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 194.6, 181.2, 148.7, 147.0, 146.9, 140.8, 133.1, 128.7, 125.4, 118.6, 106.5, 100.5, 55.8, 55.7, 17.5. MS m/z : 273 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_4$: 273.1001. Found: 273.1008.

4,6-Dimethoxy-3-(2-methylpropenoyl)indole-2-carbaldehyde (59d)

Yield 83%. mp 149–151 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3263, 1658, 1647 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.60 (1H, s), 9.13 (1H, br s), 6.42 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.19 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 5.81–5.98 (1H, m), 5.51–5.70 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.81 (3H, s), 2.11 (3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 194.8, 180.4, 162.2, 155.5, 146.9, 138.7, 132.6, 128.9, 126.4, 112.9, 94.3, 86.0, 55.7, 55.4, 17.2. MS m/z : 273 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_4$: 273.1001. Found: 273.1022.

5,7-Dimethoxy-3-(2-methylpropenoyl)indole-2-carbaldehyde (59e)

Yield 90%. mp 155–157 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3263, 1662, 1647 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 10.04 (1H, s), 9.49 (1H, br s), 6.90 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.49 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 5.88–6.08 (1H, m), 5.72–5.92 (1H, m), 3.95 (3H, s), 3.84 (3H, s), 2.18 (3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 193.0, 182.5, 157.2, 147.4, 147.0, 135.7, 127.8, 127.7, 123.4, 122.0, 99.3, 94.0, 55.8, 55.7, 18.1. MS m/z : 273 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_4$: 273.1001. Found: 273.1003

5-Methyl-3-(2-methylpropenoyl)indole-2-carbaldehyde (59f)

Yield 79%. mp 137–139 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3294, 1651, 1620 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 10.07 (1H, s), 9.45 (1H, br s), 7.37 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.24–7.26 (2H, m), 6.02 (1H, s), 5.85 (1H, s), 2.45 (3H, s), 2.19 (3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 193.1, 183.3, 147.2, 136.0, 134.8, 132.5, 129.6, 128.4, 126.9, 122.6, 122.4, 112.3, 21.6, 18.0. MS m/z : 227 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2$: 227.0946. Found: 227.0962.

6-Methyl-3-(2-methylpropenoyl)indole-2-carbaldehyde (59g)

Yield 65%. mp 124–126 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3298, 1651 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 10.06 (1H, s), 9.42 (1H, br s), 7.79 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.13–7.33 (1H, m), 7.09 (1H, dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz), 5.91–6.11 (1H, m), 5.71–5.94 (1H, m), 2.49 (3H, s), 2.18 (3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 192.9, 183.0, 147.1, 138.2, 136.6, 135.7, 128.3, 125.1, 124.7, 123.1, 123.0, 112.0, 22.0, 18.0. MS m/z : 227 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2$: 227.0946. Found: 227.0924.

5-Chloro-3-(2-methylpropenoyl)indole-2-carbaldehyde (59h)

Yield 75%. mp 142–144 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3290, 1658, 1631 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 10.10 (1H, s), 9.64 (1H, br s), 7.90 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J = 8.9, 0.6$ Hz), 7.38

(1H, dd, $J = 8.9, 1.9$ Hz), 5.95–6.06 (1H, m), 5.71–5.91 (1H, m), 2.19 (3H, s). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 192.2, 183.0, 147.1, 136.9, 134.3, 128.8, 128.6, 128.1, 127.5, 122.6, 122.1, 113.7, 18.0. MS m/z : 247 (M^+), 249 ($\text{M}^+ + 2$). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$: 247.0400. Found: 247.0382.

6-Chloro-3-(2-methylpropenoyl)indole-2-carbaldehyde (59i)

Yield 62%. mp 149–151 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3278, 1651, 1612 cm^{-1} . ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 10.11 (1H, s), 9.84 (1H, br s), 7.90 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 8.8, 1.8$ Hz), 5.91–6.04 (1H, m), 5.74–5.91 (1H, m), 2.19 (3H, s). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 192.3, 183.1, 147.1, 136.9, 134.4, 128.7, 128.6, 128.1, 127.5, 122.2, 113.8, 30.9, 18.0. MS m/z : 247 (M^+), 249 ($\text{M}^+ + 2$). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$: 247.0400. Found: 247.0411.

5-Nitro-3-(2-methylpropenoyl)indole-2-carbaldehyde (59j)

Yield 55%. mp 156–158 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3261, 1663, 1620, 1553, 1330 cm^{-1} . ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 10.15 (1H, s), 9.93 (1H, br s), 8.88 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.32 (1H, dd, $J = 8.9, 2.2$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 6.05–6.21 (1H, m), 5.76–5.92 (1H, m), 2.23 (3H, s). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 191.4, 182.7, 147.2, 143.9, 138.3, 138.2, 129.5, 125.9, 124.2, 122.3, 120.7, 113.1, 17.9. MS m/z : 258 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$: 258.0641. Found: 258.0638.

6-Nitro-3-(2-methylpropenoyl)indole-2-carbaldehyde (59k)

Yield 70%. mp 164–166 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3282, 1662, 1620, 1512, 1342 cm^{-1} . ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 10.22 (1H, br s), 10.19 (1H, s), 8.50 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 8.32 (1H, dd, $J = 9.2, 1.9$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.08–6.23 (1H, m), 5.72–5.96 (1H, m), 2.22 (3H, s). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 191.8, 183.0, 147.1, 146.7, 139.3, 134.5, 130.6, 129.2, 124.1, 122.3, 117.5, 109.5, 17.9. MS m/z : 258 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$: 258.0641. Found: 258.0615.

5-Trifluoromethyl-3-(2-methylpropenoyl)indole-2-carbaldehyde (59l)

Yield 67%. mp 145–146 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3290, 1620 cm^{-1} . ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 10.13 (1H, s), 9.78 (1H, s), 8.24 (1H, d, $J = 0.8$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 8.9, 1.8$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.01–6.22 (1H, m), 5.73–5.91 (1H, m), 2.21 (3H, s). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 192.0, 182.9, 147.3, 137.2, 137.1, 134.4 (q, $J_{\text{C-F}} = 272.8$ Hz), 129.1, 125.9, 125.3 (q, $J_{\text{C-F}} = 32.7$ Hz), 124.0 (q, $J_{\text{C-F}} = 3.6$ Hz), 123.3, 121.4 (q, $J_{\text{C-F}} = 4.2$ Hz), 113.2, 18.0. MS m/z : 281 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_2$: 281.0664. Found: 281.0673.

6-Trifluoromethyl-3-(2-methylpropenoyl)indole-2-carbaldehyde (59m)

Yield 75%. mp 152–153 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3290, 1666, 1616 cm^{-1} . ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 10.15 (1H, s), 9.83 (1H, br s), 8.04 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.72–7.94 (1H, m), 7.48 (1H, dd, $J = 8.6, 1.1$ Hz), 6.01–6.13 (1H, m), 5.74–5.96 (1H, m), 2.20 (3H, s). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 192.2, 183.0, 147.1, 137.7, 134.8, 129.1, 128.9, 128.6, 124.3, 123.9 (q, $J_{\text{C-F}} = 272.9$ Hz), 122.4, 119.2 (q, $J_{\text{C-F}} = 3.9$ Hz), 119.2 (q, $J_{\text{C-F}} = 4.1$ Hz), 18.0. MS m/z : 281 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_2$: 281.0664. Found: 281.0688.

5-Fluoro-3-(2-methylpropenoyl)indole-2-carbaldehyde (59n)

Yield 75%. mp 141–143 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3298, 1658, 1620 cm^{-1} . ^1H -NMR (300 MHz,

CDCl₃) δ : 10.12 (1H, s), 9.71 (1H, br s), 7.58 (1H, dd, J = 9.4, 2.4 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.9, 4.3 Hz), 7.20 (1H, dt, J = 8.9, 2.4 Hz), 5.98–6.17 (1H, m), 5.72–5.97 (1H, m), 2.19 (3H, s). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 192.4, 183.1, 159.2 (d, J_{C-F} = 239.6 Hz), 147.1, 137.3, 132.7, 128.3, 127.1 (d, J_{C-F} = 4.2 Hz), 122.7, 116.9 (d, J_{C-F} = 27.6 Hz), 113.8 (d, J_{C-F} = 8.9 Hz), 108.0 (d, J_{C-F} = 24.1 Hz), 18.0. MS m/z : 231 (M⁺). HR-MS (EI) Calcd for C₁₃H₁₀FNO₂: 231.0696. Found: 231.0682.

6-Fluoro-3-(2-methylpropenoyl)indole-2-carbaldehyde (59o)

Yield 71%. mp 149–151 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3301, 1655, 1620 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 10.06 (1H, s), 9.74 (1H, br s), 7.89 (1H, dd, J = 9.2, 5.3 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 9.0, 2.2 Hz), 7.04 (1H, dt, J = 9.1, 2.2 Hz), 6.01 (1H, s), 5.87 (1H, s), 2.19 (3H, s). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 192.5, 182.6, 162.6 (d, J_{C-F} = 247.7 Hz), 147.3, 136.6 (d, J_{C-F} = 4.7 Hz), 136.5 (d, J_{C-F} = 5.0 Hz), 128.7, 125.0 (d, J_{C-F} = 10.0 Hz), 123.4, 123.1, 112.7 (d, J_{C-F} = 24.9 Hz), 98.4 (d, J_{C-F} = 26.0 Hz), 18.0. MS m/z : 231 (M⁺). HR-MS (EI) Calcd for C₁₃H₁₀FNO₂: 231.0696. Found: 231.0692.

3-(2-Methylpropenoyl)benzo[e]indole-2-carbaldehyde (59p)

Yield 60%. mp 166–168 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3267, 1651, 1635 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 11.14 (1H, br s), 10.10 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.88–7.91 (1H, m), 7.80 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.54–7.65 (3H, m), 6.07 (1H, s), 5.90 (1H, s), 2.22 (3H, s). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 193.1, 182.7, 140.0, 134.5, 133.2, 132.7, 129.1, 128.9, 127.0, 126.8, 125.0, 124.2, 123.4, 121.5, 121.4, 120.7, 18.0. MS m/z : 263 (M⁺). HR-MS (EI) Calcd for C₁₇H₁₃NO₂: 263.0946. Found: 263.0933.

3-(2-Methylpropenoyl)benzo[f]indole-2-carbaldehyde (59q)

Yield 84%. mp 173–174 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3270, 1658, 1628 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 10.04 (1H, br s), 9.74 (1H, s), 7.88–7.91 (2H, m), 7.82 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.45–7.56 (3H, m), 6.10 (1H, s), 5.85 (1H, s), 2.27 (3H, s). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 197.3, 183.1, 147.0, 138.0, 134.2, 132.7, 129.5, 128.9, 127.0, 126.8, 125.3, 124.2, 123.4, 121.5, 121.4, 120.7, 18.0. MS m/z : 263 (M⁺). HR-MS (EI) Calcd for C₁₇H₁₃NO₂: 263.0946. Found: 263.0941.

3-(2-Methylpropenoyl)indole-2-carbaldehyde (59r)

Yield 64%. mp 118–119 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3289, 1651 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 10.11 (1H, s), 9.63 (1H, br s), 7.93 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.44 (1H, dt, J = 6.8, 1.1 Hz), 7.26 (1H, dt, J = 6.8, 1.1 Hz), 6.04 (1H, s), 5.86 (1H, s), 2.19 (3H, s). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 192.8, 183.2, 147.1, 136.0, 136.0, 128.6, 127.5, 126.7, 123.4, 123.0, 122.8, 112.5, 18.0. MS m/z : 243 (M⁺). HR-MS (EI) Calcd for C₁₃H₁₁NO₂: 213.0790. Found: 213.0812.

3-propenoylindole-2-carbaldehyde (59s)

Yield 23%. mp 113–115 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3298, 1658 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 10.35 (1H, s), 9.62 (1H, br s), 7.53 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.46 (1H, dt, J = 6.8, 1.1 Hz), 7.33 (1H, dt, J = 6.8, 1.1 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 17.2, 10.5 Hz), 6.48 (1H, dd, J = 17.2, 1.3 Hz), 6.04 (1H, dd, J = 10.5, 1.3 Hz). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 188.1, 184.0, 136.5, 136.5, 136.2, 130.2, 127.4, 125.8, 123.3, 123.0, 122.8, 112.9. MS m/z : 199 (M⁺). HR-MS (EI) Calcd for C₁₂H₉NO₂: 199.0633. Found: 199.0658.

3-Acryloyl-2-alkenylindole 類の一般的合成

N₂ 気流中、氷冷下、アクリロイル体の無水 THF 溶媒に vinylmagnesium bromide を滴下した。同温で 4 h 攪拌後、飽和 NH₄Cl 水を加え、EtOAc で抽出した。EtOAc を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水 NaSO₄ で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、EtOAc-hexane 流分より油状物のアリルアルコールを得た。

2-(1-Hydroxyprop-2-en-1-yl)-5-methoxy-3-(2-methylpropenoyl)indole (60a)

Yield 70%. IR (ATR) ν : 3194, 1651 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.91 (1H, br s), 7.30 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.24–7.27 (1H, m), 6.87 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.16 (1H, ddd, J = 17.2, 10.5, 5.3 Hz), 5.66–5.87 (1H, m), 5.61–5.84 (1H, m), 5.54–5.73 (1H, m), 5.54 (1H, td, J = 17.2, 1.5 Hz), 5.37 (1H, td, J = 10.5, 1.5 Hz), 4.81 (1H, d, J = 4.6 Hz), 3.82 (3H, s), 2.14 (3H, s). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 195.3, 155.5, 147.7, 146.2, 135.9, 129.3, 127.9, 123.5, 117.5, 113.0, 112.7, 112.3, 103.7, 68.0, 55.8, 18.6. MS m/z : 271 (M⁺). HR-MS (EI) Calcd for C₁₆H₁₇NO₃: 271.1208. Found: 271.1223.

2-(1-Hydroxyprop-2-en-1-yl)-4,5-dimethoxy-3-(2-methylpropenoyl)indole (60b)

Yield 56%. IR (ATR) ν : 3267, 1620 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.59 (1H, br s), 7.05 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.95 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.11 (1H, ddd, J = 17.1, 10.2, 5.0 Hz), 5.70–5.73 (1H, m), 5.33–5.57 (4H, m), 4.01–4.13 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.77 (3H, s), 2.10 (3H, s). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 197.4, 158.2, 153.8, 147.1, 141.2, 136.3, 135.7, 124.2, 116.8, 113.7, 93.5, 86.8, 67.3, 55.6, 54.9, 29.7, 17.9. MS m/z : 301 (M⁺). HR-MS (EI) Calcd for C₁₇H₁₉NO₄: 301.1314. Found: 301.1322.

2-(1-Hydroxyprop-2-en-1-yl)-4,7-dimethoxy-3-(2-methylpropenoyl)indole (60c)

Yield 79%. IR (ATR) ν : 3259, 1647 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.76 (1H, br s), 6.56 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.44 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.13 (1H, ddd, J = 17.3, 10.5, 5.2 Hz), 5.62 (1H, s), 5.53 (1H, d, J = 17.3 Hz), 5.40–5.48 (2H, m), 5.34 (1H, d, J = 10.5 Hz), 4.01–4.20 (1H, m), 3.91 (3H, s), 3.77 (3H, s), 2.08 (3H, s). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 197.4, 147.5, 147.2, 142.3, 140.7, 136.1, 125.8, 124.3, 118.7, 117.1, 114.1, 102.7, 101.4, 67.4, 55.7, 55.3, 17.9. MS m/z : 301 (M⁺). HR-MS (EI) Calcd for C₁₇H₁₉NO₄: 301.1314. Found: 301.1346.

2-(1-Hydroxyprop-2-en-1-yl)-4,6-dimethoxy-3-(2-methylpropenoyl)indole (60d)

Yield 53%. IR (ATR) ν : 3259, 1646 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.50 (1H, br s), 6.46 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.24 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.11 (1H, ddd, J = 17.2, 10.5, 5.2 Hz), 5.62 (1H, t, J = 1.4 Hz), 5.52 (1H, td, J = 17.2, 1.4 Hz), 5.40–5.43 (2H, m), 5.33 (1H, td, J = 10.5, 1.4 Hz), 3.92–3.98 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.78 (3H, s), 2.07 (3H, s). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 197.4, 158.2, 153.8, 147.1, 141.2, 136.3, 135.7, 124.2, 116.8, 113.7, 93.5, 86.8, 67.3, 55.6, 54.9, 29.7, 17.9. MS m/z : 301 (M⁺). HR-MS (EI) Calcd for C₁₇H₁₉NO₄: 301.1314. Found: 301.1310.

2-(1-Hydroxyprop-2-en-1-yl)-5,7-dimethoxy-3-(2-methylpropenoyl)indole (60e)

Yield 37%. IR (ATR) ν : 3209, 1597 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.87 (1H, br s), 6.86 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.36 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.17 (1H, ddd, J = 17.3, 10.6, 5.2 Hz), 5.73–5.76 (2H, m), 5.53–5.59 (2H, m), 5.39 (1H, td, J = 10.6, 1.4 Hz), 4.74 (1H, br d), 3.92 (3H, s), 3.81 (3H, s), 2.13 (3H, s). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 195.4, 156.3, 146.5, 146.1, 135.8, 128.1, 123.4, 120.0, 117.5, 113.6, 94.9, 94.8, 67.9, 55.8, 55.5, 29.7, 18.6. MS m/z : 301 (M⁺). HR-MS (EI) Calcd for C₁₇H₁₉NO₄:

301.1314. Found: 301.1318.

2-(1-Hydroxyprop-2-en-1-yl)-5-methyl-3-(2-methylpropenoyl)indole (60f)

Yield 43%. IR (ATR) ν : 3235, 1619 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.38 (1H, br s), 7.57 (1H, s), 7.23 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.12 (1H, ddd, $J = 17.2, 10.7, 5.5$ Hz), 5.75 (1H, t, $J = 1.5$ Hz), 5.70 (1H, s), 5.57–5.59 (1H, m), 5.45 (1H, dd, $J = 17.2, 1.5$ Hz), 5.31 (1H, br s), 5.27 (1H, dd, $J = 10.7, 1.5$ Hz), 2.42 (3H, s), 2.13 (3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 195.7, 147.4, 146.0, 136.0, 132.7, 131.2, 127.3, 124.5, 123.9, 120.8, 117.0, 112.5, 111.4, 68.1, 21.7, 18.6. MS m/z : 255 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: 255.1259. Found: 255.1272.

2-(1-Hydroxyprop-2-en-1-yl)-6-methyl-3-(2-methylpropenoyl)indole (60g)

Yield 44%. IR (ATR) ν : 3274, 1597 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.94 (1H, br s), 7.68 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.14 (1H, s), 7.00 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.16 (1H, ddd, $J = 17.2, 10.4, 5.1$ Hz), 5.77 (1H, m), 5.59–5.62 (1H, m), 5.52 (1H, d, $J = 17.2$ Hz), 5.35 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 4.82–4.99 (1H, m), 5.52 (1H, d, $J = 17.2$ Hz), 2.43 (3H, s), 2.13 (3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 195.4, 146.7, 146.0, 135.9, 134.6, 133.0, 124.9, 123.9, 123.6, 120.9, 117.3, 113.0, 111.5, 68.0, 21.5, 18.6. MS m/z : 255 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: 255.1259. Found: 255.1266.

5-Chloro-2-(1-hydroxyprop-2-en-1-yl)-3-(2-methylpropenoyl)indole (60h)

Yield 74%. IR (ATR) ν : 3169, 1701 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.12 (1H, br s), 7.75 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.17 (1H, dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz), 6.15 (1H, ddd, $J = 17.2, 10.5, 5.0$ Hz), 5.83 (1H, t, $J = 1.4$ Hz), 5.71 (1H, s), 5.60–5.71 (1H, m), 5.52 (1H, td, $J = 17.2, 1.4$ Hz), 5.37 (1H, td, $J = 10.5, 1.4$ Hz), 4.62 (1H, br s), 2.13 (3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 194.9, 148.1, 145.9, 135.7, 132.6, 128.2, 127.7, 124.7, 123.4, 120.7, 120.6, 117.6, 112.7, 67.8, 18.4. MS m/z : 275 (M^+), 277 ($\text{M}^+ + 2$). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$: 275.0713. Found: 275.0727.

6-Chloro-2-(1-hydroxyprop-2-en-1-yl)-3-(2-methylpropenoyl)indole (60i)

Yield 70%. IR (ATR) ν : 3163, 1651 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.97 (1H, br s), 7.76 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz), 6.16 (1H, ddd, $J = 17.0, 10.3, 4.9$ Hz), 5.84–5.86 (1H, m), 5.71 (1H, br s), 5.64–5.69 (1H, m), 5.56 (1H, td, $J = 17.0, 1.5$ Hz), 5.40 (1H, td, $J = 10.3, 1.5$ Hz), 4.45 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 2.14 (3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 194.8, 148.0, 145.9, 145.1, 135.7, 132.6, 129.7, 124.6, 123.5, 122.7, 124.8, 117.7, 112.6, 67.7, 18.4. MS m/z : 275 (M^+), 277 ($\text{M}^+ + 2$). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$: 275.0713. Found: 275.0717.

2-(1-Hydroxyprop-2-en-1-yl)-3-(2-methylpropenoyl)-5-nitroindole (60j)

Yield 50%. IR (ATR) ν : 3263, 1619, 1531, 1335 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.29 (1H, br s), 8.73 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.14 (1H, dd, $J = 8.9, 2.2$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 6.18 (1H, ddd, $J = 17.1, 10.4, 5.0$ Hz), 5.85 (1H, br s), 5.84–5.96 (1H, m), 5.71–5.78 (2H, m), 5.58 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 5.42 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 2.17 (3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 193.8, 149.3, 145.9, 143.5, 137.1, 135.5, 126.7, 126.0, 118.5, 118.1, 111.9, 98.7, 67.8, 29.6, 18.3. MS m/z : 286 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$: 286.0954. Found: 286.0954.

2-(1-Hydroxyprop-2-en-1-yl)-3-(2-methylpropenoyl)-6-nitroindole (60k)

Yield 43%. IR (ATR) ν : 3253, 1697, 1574, 1330 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.33 (1H, br s),

7.45 (1H, dd, $J = 10.4, 5.5$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J = 8.9, 4.6$ Hz), 6.95 (1H, dt, $J = 8.9, 2.4$ Hz), 6.13 (1H, ddd, $J = 17.2, 10.5, 5.0$ Hz), 5.79–5.83 (1H, m), 5.59–5.68 (1H, m), 5.63 (1H, br s), 5.52 (1H, td, $J = 17.2, 1.4$ Hz), 5.32 (1H, td, $J = 10.5, 1.4$ Hz), 5.02 (1H, br d), 2.12 (3H, s). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 194.1, 151.3, 145.9, 143.7, 135.4, 132.8, 131.7, 125.4, 121.3, 118.0, 117.0, 113.4, 108.4, 67.8, 18.2. MS m/z : 275 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$: 275.0713. Found: 275.0733.

2-(1-Hydroxyprop-2-en-1-yl)-3-(2-methylpropenoyl)-5-trifluoromethylindole (60l)

Yield 44%. IR (ATR) ν : 3217, 1593 cm^{-1} . ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.24 (1H, br s), 8.07 (1H, s), 7.46–7.48 (2H, m), 6.15 (1H, ddd, $J = 17.2, 10.5, 5.3$ Hz), 5.78–5.89 (1H, m), 5.63–5.73 (2H, m), 5.55 (1H, td, $J = 17.2, 1.1$ Hz), 5.37 (1H, td, $J = 10.5, 1.1$ Hz), 4.38 (1H, br s), 2.15 (3H, s). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 194.7, 148.2, 146.0, 135.7, 135.6, 126.5, 125.2, 124.9 (q, $J_{\text{C-F}} = 272.4$ Hz), 124.2 (q, $J_{\text{C-F}} = 32.5$ Hz), 119.8 (q, $J_{\text{C-F}} = 3.7$ Hz), 118.9 (q, $J_{\text{C-F}} = 4.1$ Hz), 117.6, 113.5, 112.0, 67.7, 18.3. MS m/z : 281 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_2$: 309.0977. Found: 309.0990.

2-(1-Hydroxyprop-2-en-1-yl)-3-(2-methylpropenoyl)-6-trifluoromethylindole (60m)

Yield 40%. IR (ATR) ν : 3217, 1593 cm^{-1} . ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.44 (1H, br s), 7.86 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.65 (1H, s), 7.38 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.15 (1H, ddd, $J = 17.3, 10.5, 5.4$ Hz), 5.78–5.84 (1H, m), 5.68–5.74 (2H, m), 5.54 (1H, dd, $J = 17.3, 1.2$ Hz), 5.37 (1H, dd, $J = 10.5, 1.2$ Hz), 4.62 (1H, br s), 2.15 (3H, s). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 194.9, 149.1, 145.9, 135.7, 133.2, 129.4, 125.1 (q, $J_{\text{C-F}} = 32.4$ Hz), 124.3 (q, $J_{\text{C-F}} = 271.0$ Hz), 121.6, 118.4 (q, $J_{\text{C-F}} = 2.7$ Hz), 117.6, 113.0, 109.2 (q, $J_{\text{C-F}} = 3.9$ Hz), 67.9, 18.3. MS m/z : 281 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_2$: 309.0977. Found: 309.0963.

5-Fluoro-2-(1-hydroxyprop-2-en-1-yl)-3-(2-methylpropenoyl)indole (60n)

Yield 60%. IR (ATR) ν : 3178, 1589 cm^{-1} . ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.03 (1H, br s), 7.46 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 7.30 (1H, dd, $J = 8.8, 4.6$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.16 (1H, ddd, $J = 17.2, 10.4, 5.3$ Hz), 5.78–5.82 (1H, m), 5.70–5.72 (1H, m), 5.60–5.68 (1H, m), 5.52–5.54 (1H, m), 5.36–5.41 (1H, m), 4.65 (1H, br s), 2.13 (3H, s). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 195.1, 158.8 (q, $J_{\text{C-F}} = 236.4$ Hz), 148.7, 145.8, 135.7, 130.7, 127.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 9.8$ Hz), 124.0, 117.5, 113.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 4.2$ Hz), 112.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 10.0$ Hz), 111.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 26.2$ Hz), 106.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 25.1$ Hz), 68.0, 18.5. MS m/z : 259 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FNO}_2$: 259.1009. Found: 259.1021.

6-Fluoro-2-(1-hydroxyprop-2-en-1-yl)-3-(2-methylpropenoyl)indole (60o)

Yield 57%. IR (ATR) ν : 3305, 1651 cm^{-1} . ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.90 (1H, br s), 7.70–7.75 (1H, m), 7.07 (1H, dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz), 6.90–6.97 (1H, m), 6.15 (1H, ddd, $J = 17.0, 10.4, 5.1$ Hz), 5.81 (1H, s), 5.71 (1H, s), 5.64 (1H, br s), 5.57 (1H, d, $J = 17.0$ Hz), 5.39 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 4.45 (1H, br s), 2.13 (3H, s). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 194.9, 159.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 239.2$ Hz), 147.1, 146.1, 135.8, 132.5, 124.4, 123.5, 122.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 10.4$ Hz), 117.5, 112.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 36.6$ Hz), 110.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 25.1$ Hz), 98.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 26.0$ Hz), 67.7, 18.4. MS m/z : 259 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FNO}_2$: 259.1009. Found: 259.1003.

2-(1-Hydroxyprop-2-en-1-yl)-3-(2-methylpropenoyl)benzo[*e*]indole (60p)

Yield 52%. IR (ATR) ν : 3275, 1608 cm^{-1} . ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.92 (1H, br s), 7.89 (1H, t,

$J = 7.9$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.37–7.50 (3H, m), 6.11 (1H, ddd, $J = 17.4, 10.4, 5.2$ Hz), 5.85 (1H, s), 5.78 (1H, s), 5.48–5.54 (2H, m), 5.35 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 3.32 (1H, br d), 2.21 (3H, s). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 197.6, 146.0, 139.7, 136.6, 131.3, 130.3, 129.3, 128.9, 127.4, 125.6, 125.4, 124.9, 123.7, 121.0, 116.9, 115.9, 112.5, 67.5, 17.5. MS m/z : 291 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: 291.1259. Found: 291.1269.

2-(1-Hydroxyprop-2-en-1-yl)-3-(2-methylpropenoyl)benzo[f]indole (60q)

Yield 67%. IR (ATR) ν : 3213, 1593 cm^{-1} . ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.85 (1H, br s), 8.03 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.91 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.44–7.57 (3H, m), 6.21 (1H, ddd, $J = 17.1, 10.4, 5.1$ Hz), 5.73–5.81 (1H, m), 5.77 (1H, s), 5.72 (1H, br s), 5.53 (1H, td, $J = 17.1, 1.4$ Hz), 5.35 (1H, td, $J = 10.4, 1.4$ Hz), 4.92 (1H, br d), 2.17 (3H, s). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 195.7, 146.1, 144.4, 136.3, 130.4, 129.1, 128.7, 126.1, 125.2, 124.7, 123.3, 122.4, 121.3, 120.3, 119.7, 117.0, 114.8, 68.2, 18.4. MS m/z : 291 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: 291.1259. Found: 291.1273.

2-(1-Hydroxyprop-2-en-1-yl)-3-(2-methylpropenoyl)indole (60r)

Yield 90%. IR (ATR) ν : 3251, 1735 cm^{-1} . ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.07 (1H, br s), 7.81 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.14–7.24 (2H, m), 6.17 (1H, ddd, $J = 17.2, 10.4, 5.3$ Hz), 5.66–5.81 (1H, m), 5.69–5.74 (1H, m), 5.65 (1H, br d), 5.54 (1H, td, $J = 17.2, 1.4$ Hz), 5.36 (1H, td, $J = 10.4, 1.4$ Hz), 4.84 (1H, br s), 2.14 (3H, s). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 195.4, 147.2, 146.1, 135.9, 134.2, 127.1, 124.0, 123.0, 121.8, 121.2, 117.4, 113.1, 111.7, 67.9, 18.5. MS m/z : 241 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2$: 241.1103. Found: 241.1119.

2-(1-Hydroxyprop-2-en-1-yl)-3-propenoylindole (60s)

Yield 36%. IR (ATR) ν : 3220, 1635 cm^{-1} . ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.52 (1H, br s), 7.85 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.23–7.40 (4H, m), 6.47 (1H, dd, $J = 17.1, 1.5$ Hz), 6.16 (1H, ddd, $J = 17.1, 10.5, 5.5$ Hz), 5.89 (1H, dd, $J = 10.5, 1.5$ Hz), 5.68 (1H, br s), 5.52 (1H, br s), 5.47 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 5.36 (1H, d, $J = 10.5$ Hz). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 188.5, 148.9, 136.0, 135.8, 134.5, 128.3, 126.4, 123.2, 122.4, 120.8, 117.4, 114.1, 112.1, 68.6. MS m/z : 227 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2$: 227.0946. Found: 227.0942.

Carbazole-1,4-quinone 類の一般的合成

O_2 気流中、第二世代 Grubbs 触媒のトルエン懸濁液中にビスアリル体を滴下し、70 $^\circ\text{C}$ で 5 min 加熱し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、EtOAc-hexane 流分より結晶のキノン体を得た。

6-Methoxy-3-methylcarbazole-1,4-quinone (61a)

Yield 80%. mp 246–247 $^\circ\text{C}$ (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3233, 1661, 1641 cm^{-1} . ^1H -NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.75 (1H, br s), 7.45 (1H, s), 7.43 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 6.59 (1H, q, $J = 1.5$ Hz), 3.82 (3H, s), 2.06 (3H, d, $J = 1.5$ Hz). ^{13}C -NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 182.9, 179.7, 156.9, 148.0, 135.8, 132.6, 131.8, 124.5, 117.5, 115.1, 115.0, 101.6, 55.3, 15.6. MS m/z : 241 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_3$: 241.0739. Found: 241.0744.

5,6-Dimethoxy-3-methylcarbazole-1,4-quinone (61b)

Yield 82%. mp 242–243 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3321, 1641, 1623 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 12.79 (1H, br s), 7.23–7.27 (2H, m), 6.63 (1H, q, $J = 2.3$ Hz), 3.85 (3H, s), 3.79 (3H, s), 2.08 (3H, d, $J = 2.3$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 180.5, 180.0, 149.3, 145.6, 142.6, 137.2, 134.2, 130.5, 119.5, 115.4, 114.9, 109.4, 61.5, 57.2, 16.5. MS m/z : 225 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4$: 271.0845. Found: 271.0863.

5,8-Dimethoxy-3-methylcarbazole-1,4-quinone (61c)

Yield 78%. mp 245–246 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3351, 1676, 1646 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 12.93 (1H, br s), 6.81 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.50–6.64 (2H, m), 3.87 (3H, s), 3.81 (3H, s), 2.05 (3H, d, $J = 1.4$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 180.7, 179.6, 148.6, 148.5, 141.6, 135.9, 130.7, 129.8, 116.7, 115.9, 106.6, 103.8, 56.1, 55.9, 16.4. MS m/z : 271 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4$: 271.0845. Found: 271.0833.

5,7-Dimethoxy-3-methylcarbazole-1,4-quinone (61d)

Yield 78%. mp 241–243 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3229, 1661, 1623 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 12.60 (1H, br s), 6.50–6.60 (1H, m), 6.45–6.55 (1H, m), 6.34 (1H, q, $J = 1.4$ Hz), 3.83 (3H, s), 3.78 (3H, s), 2.02 (3H, d, $J = 1.4$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 182.2, 179.3, 160.1, 155.5, 140.1, 134.9, 130.4, 109.0, 100.1, 95.4, 87.2, 86.1, 55.5, 55.4, 16.5. MS m/z : 271 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4$: 271.0845. Found: 271.0827.

6,8-Dimethoxy-3-methylcarbazole-1,4-quinone (61e)

Yield 92%. mp 249–250 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3216, 1659, 1630 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 12.93 (1H, br s), 7.01 (1H, s), 6.50–6.60 (2H, m), 3.90 (3H, s), 3.81 (3H, s), 2.03 (3H, d, $J = 1.8$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 183.0, 179.3, 158.5, 148.1, 147.5, 135.3, 132.0, 125.2, 123.9, 115.7, 98.4, 93.1, 55.7, 55.4, 15.5. MS m/z : 271 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4$: 271.0845. Found: 271.0849.

3,6-Dimethylcarbazole-1,4-quinone (61f)

Yield 93%. mp 232–233 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3331, 1636, 1621 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 12.73 (1H, br s), 7.82 (1H, s), 7.42 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.59 (1H, q, $J = 1.5$ Hz), 2.42 (3H, s), 2.05 (3H, d, $J = 1.5$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 183.0, 180.0, 147.9, 135.9, 135.8, 133.2, 131.6, 128.1, 123.9, 120.9, 114.9, 113.5, 21.3, 15.7. MS m/z : 225 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_2$: 225.0790. Found: 225.0788.

3,7-Dimethylcarbazole-1,4-quinone (61g)

Yield 80%. mp 225–226 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3259, 1658, 1631 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 12.67 (1H, br s), 7.92 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.31 (1H, s), 7.14 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.58 (1H, q, $J = 1.7$ Hz), 2.42 (3H, s), 2.05 (3H, d, $J = 1.7$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 183.1, 179.9, 147.7, 137.9, 136.0, 135.5, 131.6, 125.8, 121.5, 121.2, 115.5, 113.2, 21.5, 15.6. MS m/z : 225 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_2$: 225.0790. Found: 225.0776.

6-Chloro-3-methylcarbazole-1,4-quinone (61h)

Yield 74%. mp 251–252 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3228, 1635, 1608 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,

DMSO-*d*₆) δ : 13.06 (1H, br s), 8.00 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 6.67 (1H, q, J = 1.7 Hz), 2.08 (3H, d, J = 1.7 Hz). ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 182.8, 179.9, 148.1, 137.0, 135.9, 131.8, 128.4, 126.4, 124.4, 120.5, 115.7, 114.8, 15.6. MS m/z : 245 (M^+), 247 ($M^+ + 2$). HR-MS (EI) Calcd for C₁₃H₈ClNO₂: 245.0244. Found: 245.0272.

7-Chloro-3-methylcarbazole-1,4-quinone (61i)

Yield 70%. mp 257–258 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3213, 1662, 1635 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.65 (1H, br s), 8.03 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.54 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 8.6, 1.9 Hz), 6.65 (1H, q, J = 1.7 Hz), 2.07 (3H, d, J = 1.7 Hz). ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 183.0, 180.0, 148.0, 137.9, 136.8, 131.8, 130.6, 124.3, 123.1, 122.3, 115.4, 113.4, 15.6. MS m/z : 245 (M^+), 247 ($M^+ + 2$). HR-MS (EI) Calcd for C₁₃H₈ClNO₂: 245.0244. Found: 245.0248.

3-Methyl-6-nitrocarbazole-1,4-quinone (61j)

Yield 67%. mp 246–247 °C (EtOAc-hexane). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 13.46 (1H, br s), 8.86 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.23 (1H, dd J = 9.0, 2.1 Hz), 7.73 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.74 (1H, q, J = 1.5 Hz), 2.06 (3H, d, J = 1.5 Hz). ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 183.1, 178.3, 161.1, 148.4, 137.1, 135.2, 131.8, 124.0, 115.7, 114.9, 106.1, 15.6. MS m/z : 256 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for C₁₃H₈N₂O₄: 256.0484. Found: 256.0472.

3-Methyl-7-nitrocarbazole-1,4-quinone (61k)

Yield 72%. mp 239–240 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3326, 1653, 1626, 1553, 1343 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.98 (1H, br s), 7.67 (1H, dd, J = 9.2, 2.5 Hz), 7.53–7.57 (1H, m), 7.27 (1H, dt, J = 9.2, 2.5 Hz), 6.63 (1H, q, J = 1.5 Hz), 2.06 (3H, d, J = 1.5 Hz). ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 182.8, 179.9, 161.1, 157.9, 148.1, 137.2, 134.2, 131.8, 124.0, 115.7, 114.9, 106.1, 15.6. MS m/z : 256 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for C₁₃H₈N₂O₄: 256.0484. Found: 256.0496.

3-Methyl-6-trifluoromethylcarbazole-1,4-quinone (61l)

Yield 74%. mp 221–222 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3251, 1635, 1608 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 13.15 (1H, br s), 8.17 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.78 (1H, s), 7.57 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.66 (1H, q, J = 1.5 Hz), 2.06 (3H, d, J = 1.5 Hz). ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 182.7, 179.9, 148.4, 138.1, 136.2, 131.8, 127.6 (q, J_{C-F} = 271.6 Hz), 126.1 (q, J_{C-F} = 32.4 Hz), 125.9, 122.8, 119.7 (q, J_{C-F} = 2.8 Hz), 115.0, 111.2 (q, J_{C-F} = 4.2 Hz), 15.6. MS m/z : 279 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for C₁₄H₈F₃NO₂: 279.0507. Found: 279.0523.

3-Methyl-7-trifluoromethylcarbazole-1,4-quinone (61m)

Yield 77%. mp 233–234 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3228, 1639, 1539 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 13.25 (1H, br s), 8.23 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.81 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.69 (1H, q, J = 1.5 Hz), 2.08 (3H, d, J = 1.5 Hz). ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 182.8, 180.0, 148.4, 138.1, 136.2, 131.9, 126.1 (q, J_{C-F} = 31.0 Hz), 125.9, 124.2 (q, J_{C-F} = 271.1 Hz), 122.8, 119.7 (q, J_{C-F} = 3.0 Hz), 115.1, 111.2 (q, J_{C-F} = 5.0 Hz), 15.6. MS m/z : 279 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for C₁₄H₈F₃NO₂: 279.0507. Found: 279.0513.

6-Fluoro-3-methylcarbazole-1,4-quinone (61n)

Yield 78%. mp 237–238 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3217, 1635, 1601 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz,

DMSO-*d*₆) δ : 12.97 (1H, br s), 7.67 (1H, dd, $J = 9.1, 2.6$ Hz), 7.56 (1H, dd, $J = 9.1, 4.6$ Hz), 7.56 (1H, dt, $J = 9.1, 2.6$ Hz), 6.64 (1H, q, $J = 1.7$ Hz), 2.07 (3H, d, $J = 1.7$ Hz). ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 182.9, 180.1, 160.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 237.4$ Hz), 148.3, 137.4, 134.3, 131.9, 124.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 11.1$ Hz), 115.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 10.1$ Hz), 115.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 5.6$ Hz), 115.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 26.7$ Hz), 106.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 24.0$ Hz), 15.7. MS m/z : 229 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for C₁₃H₈FNO₂: 229.0539. Found: 229.0541.

7-Fluoro-3-methylcarbazole-1,4-quinone (61o)

Yield 72%. mp 233–235 °C (EtOAc-hexane). IR (ATR) ν : 3244, 1624, 1581 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.97 (1H, br s), 8.01 (1H, dd, $J = 9.1, 6.1$ Hz), 7.15–7.26 (2H, m), 6.60 (1H, q, $J = 1.5$ Hz), 2.04 (3H, d, $J = 1.5$ Hz). ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 184.71, 181.3, 149.3, 139.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 12.0$ Hz), 138.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.7$ Hz), 133.2, 124.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 9.7$ Hz), 121.9, 117.1, 114.7, 114.4, 101.2, 17.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 26.3$ Hz). MS m/z : 229 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for C₁₃H₈FNO₂: 229.0539. Found: 229.0554.

3-Methylbenzo[*g*]carbazole-1,4-quinone (61p)

Yield 60%. mp 253–254 °C (EtOAc-hexane). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 13.31 (1H, br s), 9.72 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.87 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.51–7.68 (3H, m), 6.69 (1H, q, $J = 1.5$ Hz), 2.15 (3H, d, $J = 1.5$ Hz). ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 182.8, 179.3, 148.9, 135.7, 135.0, 131.3, 130.7, 128.9, 128.6, 128.2, 126.8, 126.7, 125.6, 120.0, 118.2, 114.0, 16.5. MS m/z : 261 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for C₁₇H₁₁NO₂: 261.0790. Found: 261.0772.

3-Methylbenzo[*h*]carbazole-1,4-quinone (61q)

Yield 72%. mp 261–262 °C (EtOAc-hexane). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 13.58 (1H, br s), 8.66 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.97–8.05 (2H, m), 7.71–7.75 (1H, m), 7.54–7.65 (2H, m), 6.58 (1H, q, $J = 1.5$ Hz), 2.03 (3H, d, $J = 1.5$ Hz). ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*) δ : 183.6, 179.2, 147.3, 134.2, 133.7, 132.3, 131.8, 128.7, 126.8, 126.4, 125.2, 122.2, 120.5, 119.8, 119.7, 116.9, 15.5. MS m/z : 261 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for C₁₇H₁₁NO₂: 261.0790. Found: 261.0781.

3-Methylcarbazole-1,4-quinone (murrayaquinone A) (61r)

上記の化合物 **51a** と同様の操作で carbazole-1,4-quinone (**61r**) (収率 70%) を得、第 3 章第 1 節の murrayaquinone A (**1**) のデータと一致した。

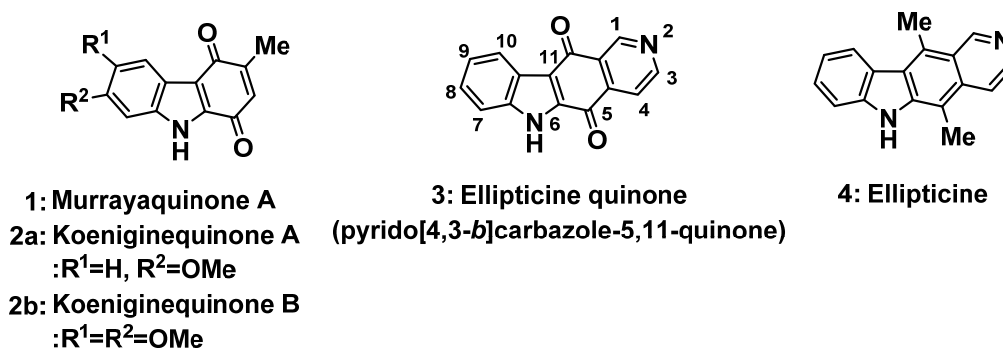
Carbazole-1,4-quinone (61s)

上記の化合物 **51a** と同様の操作で carbazole-1,4-quinone (**61s**) (収率 53%) を得、第 3 章第 2 節の carbazole-1,4-quinone (**25a**) のデータと一致した。

第4章 四環性 ellipticine quinone 誘導体の合成と細胞増殖抑制試験

第1節 Ellipticine quinone の合成

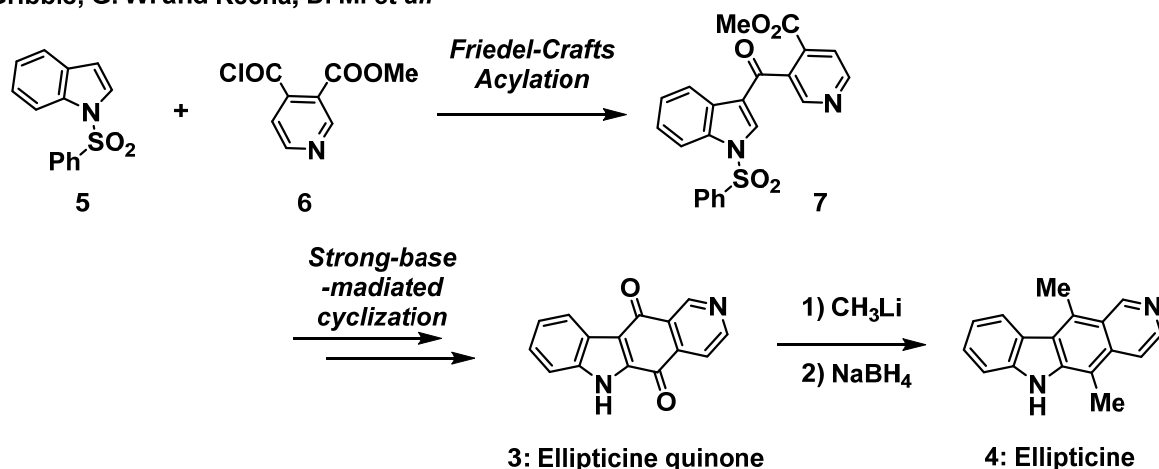
第3章第1節および第2節において、carbazole-1,4-quinone 骨格に対する2種の効率的な新規合成法を開発し murrayaquinone A (**1**)、koeniginequinones A (**2a**)、B (**2b**)、およびこれらの誘導体合成について述べてきた。次に、標的とする ellipticine quinone (**3**) は、総論で述べたように著者が最終目標とする四環性 pyrido[4,3-*b*]carbazole であり、ellipticine (**4**) の合成中間体である (Fig. 1)。Ellipticine⁹⁾ (**4**) の誘導体は、当然のことながら上市されている医薬品であることから開発の段階で多くの誘導体等が合成され、医薬品開発に関する検討が行われている。これに対して、ellipticine quinone (**3**) も抗腫瘍活性を有することと、その構造上の特徴から全合成研究¹⁰⁾が行われている。しかし、誘導体合成は、ほとんど行われていないことから構造-活性相関研究の報告はされていない。そこで、ellipticine quinone (**3**) に関連する構造-活性相関研究を実施するため、A 環部への置換基導入を視野にいた、基質特異性の少ない一般性の高い ellipticine quinone 合成法の開発が必要である。本節では、pyrido[4,3-*b*]carbazole-5,11-dione 骨格を有する ellipticine quinone (**3**) を標的にその全合成研究を行った。



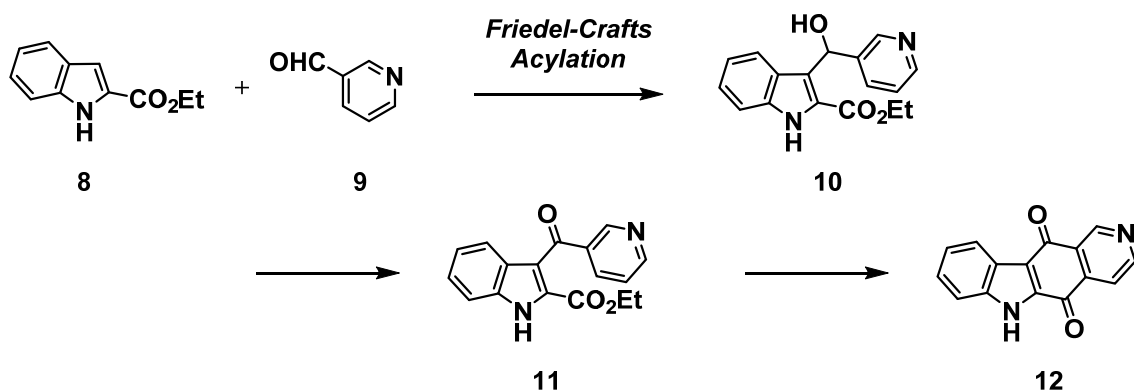
Ellipticine quinone (**3**) は、1984 年 Gribble ら¹³⁾ による ellipticine (**4**) の全合成研究の合成中間体として初めて報告されている。その方法は、Scheme 1 に示すように、インドール誘導体 **5** とピリジン-4-カルボニルクロリド誘導体 **6** による Friedel-Crafts 反応により、3-(4-ピリジルカルボニル)インドール **7** を得たのち、強塩基存在下、環化反応を行うことで、ellipticine quinone (**3**) を合成している。次いで、MeLi を用いたキノン部のカルボニル基への求核付加反応、続

く NaBH_4 処理により ellipticine (4) の全合成を達成している。さらに、2013 年 Nagarajan ら⁴⁰⁾ は、インドール-2-カルボン酸エステル 8 とピリジン-3-カルバルデヒド 9 を Friedel-Crafts 反応に付し、インドール 3 位に複素環を導入後、得られた 10 の水酸基を酸化し、LiTMP 存在下、オルトメタル化反応に付し、ellipticine quinine (3) の合成を報告している。また 2004 年 Bernardo ら¹⁴⁾ は、Gribble らの合成法を活用し、ellipticine quinone 誘導体の合成を行うとともに、生物活性評価試験を実施し、ellipticine quinine (3) が強い抗腫瘍活性を示すことを報告している。

Gribble, G. W. and Kecha, D. M. et al.



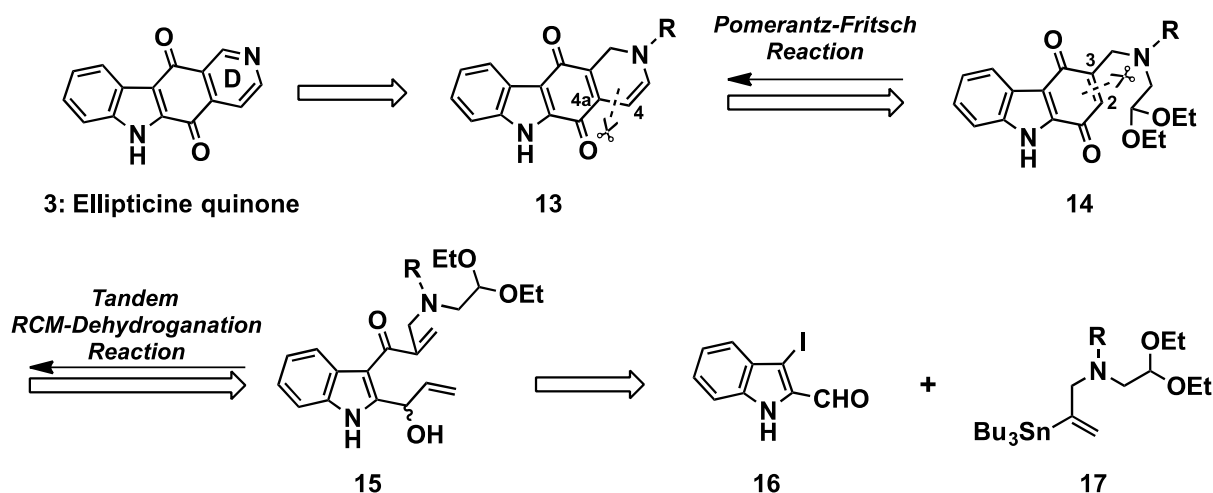
Nagarajan, R. et al.



Scheme 1: Synthesis of ellipticine quinone and ellipticine

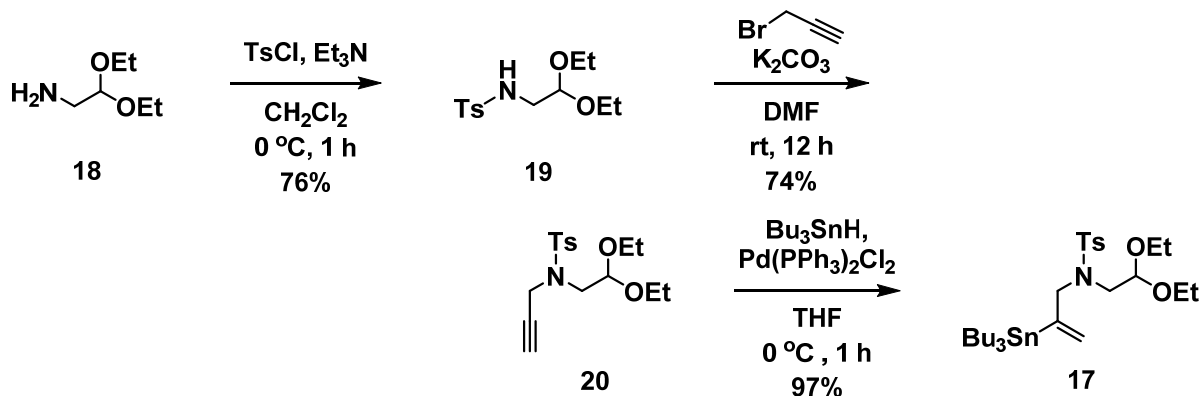
そこで、今回開発した 2 つの合成法のうちタンデム RCM-脱水素化反応を鍵反応とした ellipticine quinine 合成法の開発を検討した。その合成計画を Scheme 2 に示す。まず、D 環のピリジン環部は、ellipticine (4) 合成で利用されている Pomeranz-Fritsch 反応²⁹⁾ を利用し、その 4 位-4a 位間の炭素-炭素結合形成によって、最終的に構築する。そして、効率良くその D 環構築を行うためには、diethoxyethylaminomethyl 基を carbazole-1,4-quinone の 3 位にもつ 14 の合成が必要であると考えた。その carbazole-1,4-quinone 14 合成には、その合成前駆体の合成

のしやすさから、開発した 2 つの方法のうち、タンデム RCM-脱水素化反応を活用するルートが適切であると考えた。よって、その前駆体 3-アクリロイルインドール誘導体 **15** は、3-iodoindole-2-carbaldehyde (**16**)と tributyl[3-(diethoxyethylamino)propen-2-yl]tin (**17**) から誘導できると考え、以下検討を開始した。



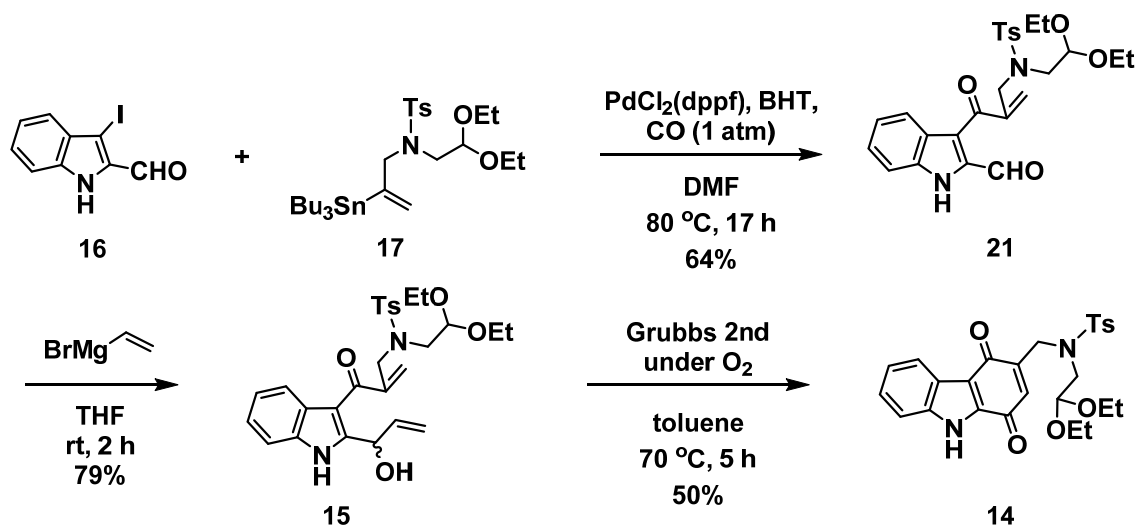
Scheme 2: Retrosynthesis of ellipticine quinone (3)

まず、ellipticine quinone の全合成を達するには、計画した tributyl[3-(diethoxyethylamino)propen-2-yl]tin (**17**) が必要である。この有機スズ化合物 **17** は、これまでに合成に関する報告例がなく Scheme 3 に示すルートで合成を試みた。Thompson らの方法⁴²⁾に従い、aminoacetaldehyde diethyl acetal (**18**) を出発原料に、Et₃N 存在下 *p*-TsCl を反応させることでスルホンアミド **19** を収率 76% で得た。続いて、DMF 中 K₂CO₃ 存在下 propargyl bromide を反応させる *N*-アルキル化により化合物 **20** を収率 74% で誘導できた。最後に Tanner ら⁴¹⁾の方法を参考に、Pd(PPh₃)₂Cl₂ 存在下 tributyltin hydride を用いた hydrostannylation により目的とする有機スズ試薬である tributyl[3-(diethoxyethylamino)propen-2-yl]tin (**17**) を合成することができた。



Scheme 3: Synthesis of tributyl[3-(diethoxyethylamino)propen-2-yl]tin (**17**)

合成した有機スズ試薬 **17** を使った ellipticine quinine (**3**) の合成について Scheme 4 に示す。3-iodoindole-2-carbaldehyde (**16**) を有機スズ試薬 **17** と共に一酸化炭素気流中、Pd 触媒存在下反応させることで、目的とする 3-アクリロイルインドール **21** を収率 64% で得た。次に、**21** を Grignard 反応に付すことで鍵前駆体のアリルアルコール **15** を収率 79% で誘導できた。アリルアルコール **15** を、酸素気流中、第 2 世代 Grubbs 触媒存在下 toluene 中 70 °C でタンデム RCM-脱水素反応を行ったところ望む carbazole-1,4-quinone (**14**) を 50% の収率で合成できた。しかし、収率が中程度であったため、環化反応について最適条件を検討した。



Scheme 4: Synthesis of carbazole-1,4-quinone (**14**) by tandem RCM-dehydrogenation

Table 1: Synthesis of carbazole-1,4-quinone (**14**) by tandem RCM-dehydrogenation

Run	Grubbs Catalyst ^{a)}	Solvent	Temp	Time	Yield (%)
1	1st	CH ₂ Cl ₂	reflux	24 h	— ^{b)}
2	2nd	CH ₂ Cl ₂	reflux	24 h	— ^{b)}
3	1st	toluene	70 °C	24 h	— ^{b)}
4	2nd	toluene	70 °C	5 h	50
5	Hoveyda 1st	toluene	70 °C	12 h	— ^{b)}
6	Hoveyda 2nd	toluene	70 °C	5 min	58

a) 10 mol% of Grubbs catalyst was used, b) Not reaction.

Table 1 に示すように、Grubbs 触媒と反応溶媒について検討した結果、本基質の場合は toluene 中第 2 世代 Hoveyda-Grubbs 触媒を用いた条件は、反応時間 5 min と大幅な時間短縮と収率 58% と若干ではあるが収率が改善される結果を得た。この結果から、基質 **15** の 3 位置換基である diethoxyethylaminomethyl 基の立体障害が大きく環化反応に影響しているため、これ以上の収率改善は期待できないと考えた。

Table 2: Synthesis of ellipticine quinone (3) using Pomerantz-Fritsch Reaction



Run	Solvent	Temp (°C)	Time (h)	MW	Yield (%)
1	1,4-dioxane	70	1	–	– a)
2	1,4-dioxane	70	24	–	35
3	o-dichlorobenzene	150	0.5	+	81
4	1,4-dioxane	150	0.5	+	67

a) Not reaction.

最後に、得られた carbazole-1,4-quinone **14** を Chern らの条件⁴³⁾に従って、6 M 塩酸存在下 1,4-dioxane 中 70 °C で加熱したところ、Pomerantz-Fritsch 反応に続いて芳香化が進行し、35% と低収率ながら ellipticine quinone (**3**)を得ることができた。

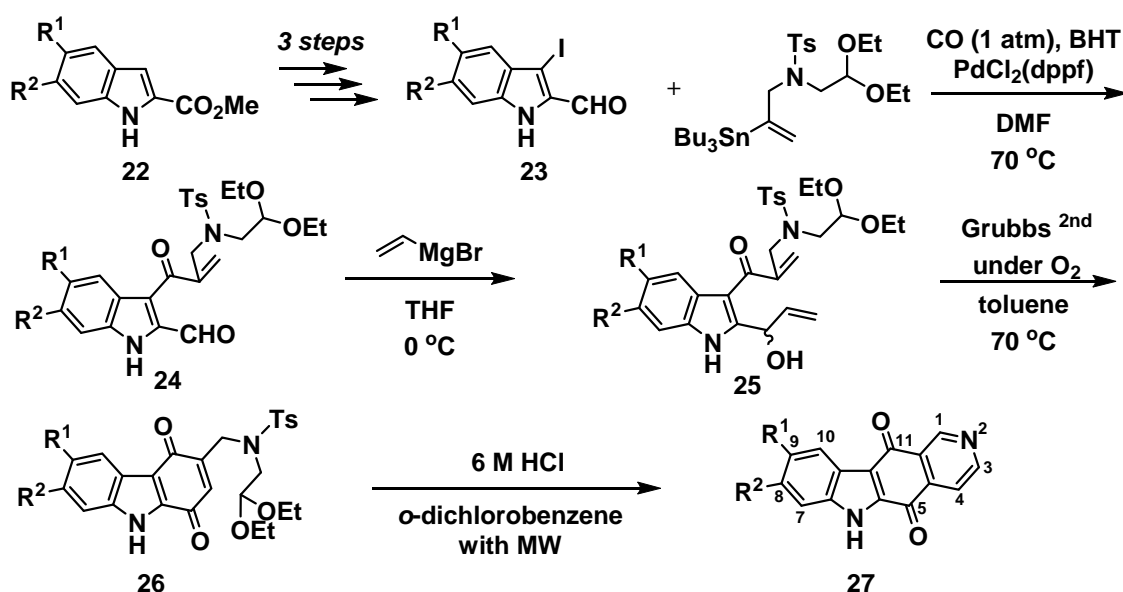
そこで、ピリジン環形成の最適条件を検討した。Table 2 に示すように、マイクロ波照射下での環化反応⁴³⁾を試みた。先と同条件でマイクロ波照射下、30 min 加熱することにより反応収率は、81%まで向上した。

以上のように、ellipticine quinone (**3**)のピリジン環形成のために必要な diethoxyethylaminomethyl 基を 3 位にもつ carbazole-1,4-quinone **14** 合成を行うための分子設計を行い、合成ルートを検討した結果、3-iodoindole-2-carbaldehyde (**16**) から 4 工程、総収率 15%と、効率的な ellipticine quinone (**3**) の新規合成ルートを確立することができた。

第 4 章第 2 節 Ellipticine quinone 誘導体の生物活性評価

前節において、タンデム RCM-脱水素反応を鍵反応とした ellipticine quinone (**3**; pyrido[4,3-*b*]carbazole-5,11-dione) の効率的な合成法の開発経緯について述べた。次に、本合成法を活用し、本研究の目的の一つである未だ報告例の少ない A 環部へ置換基導入した ellipticine quinone 誘導体合成を行い、細胞増殖抑制活性評価試験を実施することで ellipticine quinone (**3**) の細胞増殖抑制活性に関する構造-活性相関研究を実施すると共に新規医薬品創生のための探索研究を実施した。

まず、A 環上に置換基をもつ ellipticine quinone 誘導体の合成に際して、出発原料である 3-iodoindole-2-carbaldehyde **23** は、第 3 章第 4 節で合成した methyl indole-2-carboxylate **22** の 5 位および 6 位に置換基をもつ誘導体から 3 工程で合成した。合成した 3-iodoindole-2-carbaldehyde **23** と tributyl[3-(diethoxyethylamino)propen-2-yl]tin を一酸化炭素挿入カップリング反応に付し、3-アクリロイルインドール **24** とし、Grignard 反応を経て 2 工程でアリルアルコール **25** に誘導した。そして、**25** を酸素気流中、第 2 世代 Grubbs 触媒存在下 toluene 中 70 °C でタンデム RCM-脱水素反応を行うことで carbazole-1,4-quinone **26** を得ることができた。最後に、マイクロ波照射下条件で Pomeranz-Fritsch 反応に付し、ピリジン環を構築することで、3-iodoindole-2-carbaldehyde **23** から 4 工程で ellipticine quinone 誘導体 **27** を合成した (Scheme 1, Table 1)。



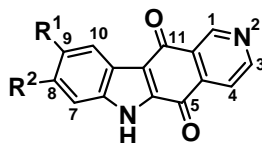
Scheme 1: Synthesis of ellipticine quinone derivatives (**27**)

Table 1: Yields of 24, 25, 26, and 27

Entry	Compd. No.	R ¹	R ²	Yield (%) of 24	Yield (%) of 25	Yield (%) of 26	Yield (%) of 27
1	a	MeO	MeO	43	57	65	65
2	b	MeO	H	54	63	64	71
3	c	Me	H	52	56	61	65
4	d	Cl	H	45	60	58	63
5	e	F	H	60	66	62	80
6	f	NO ₂	H	41	64	66	62
7	g	CF ₃	H	54	65	61	72
8	h	H	MeO	66	60	60	72
9	i	H	Me	40	53	53	72
10	j	H	Cl	58	48	52	68
11	k	H	F	32	64	60	70
12	l	H	NO ₂	46	70	72	66
13	m	H	CF ₃	48	53	53	60

合成した 14 種類の ellipticine quinone 誘導体を用いて、ヒト大腸癌由来細胞株 HCT-116 細胞およびヒト白血病細胞 HL-60 に対する細胞増殖抑制活性評価試験を実施した。Table 2 に示すように、ellipticine quinone (**3**) は、すでに報告されているように強い活性を示す結果が得られた。次に、ellipticine quinone の置換基と活性の関連性については、8 位あるいは 9 位に種々の置換基（メチル基、クロロ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、フルオロ基）をもつ誘導体について同試験を実施した結果、9 位へ置換基導入すると強い活性を示す傾向がみられた。この結果は、これまでに報告されている ellipticine の構造-活性相関研究の結果に類似している。しかしながら、ellipticine の場合、9 位へは電子供与基である水酸基やメトキシ基の導入が活性の増強に必要であると述べられている。これに対し、今回著者が研究対象にした ellipticine quinone は、電子吸引性の強いニトロ基をもつ 9-nitroellipticine quinone (**27f**) が、HCT-116 細胞において既存の抗腫瘍活性医薬品である camptotecin と同等の細胞増殖抑制活性を示すことを明らかにすることができた。

**Table 2: Evaluation of Cell Growth Inhibitory activity by MTT assay
against HCT-116 and HL-60 cell lines**



Entry	Compd. No.	R ¹	R ²	HCT-116 IC ₅₀ (μM)	HL-60 IC ₅₀ (μM)
1	1	H	H	0.88 ± 0.09	3.29 ± 0.05
2	27a	MeO	MeO	3.72 ± 0.11	7.49 ± 0.21
3	27b	MeO	H	5.43 ± 0.44	> 10
4	27c	Me	H	0.849 ± 0.16	4.27 ± 0.15
5	27d	Cl	H	1.38 ± 0.12	3.88 ± 0.42
6	27e	F	H	1.13 ± 0.11	4.50 ± 0.20
7	27f	NO ₂	H	0.187 ± 0.008	1.35 ± 0.06
8	27g	CF ₃	H	1.64 ± 0.01	5.08 ± 0.40
9	27h	H	MeO	3.14 ± 0.39	9.01 ± 0.62
10	27i	H	Me	5.79 ± 0.24	> 10
11	27j	H	Cl	4.07 ± 0.18	> 10
12	27k	H	F	1.60 ± 0.11	4.50 ± 0.34
13	27l	H	NO ₂	1.25 ± 0.12	4.43 ± 0.10
14	27m	H	CF ₃	4.62 ± 0.51	> 10
Camptothecin				0.16 ± 0.02	0.019 ± 0.001
Etoposide				> 10	0.73 ± 0.08

以上のように、14 種の ellipticine quinone 誘導体を合成し、2 種のヒトがん細胞に対する細胞増殖抑制活性評価試験を実施した。その結果、活性が強い 9-nitroellipticine quinone (**27f**) を見いだすことができた。しかしながら、その作用メカニズムについては、現時点では不明であり、化合物 **27f** を使用した次のステージでの研究を展開したいと考えている。

第4章第1節 実験の部

***N*-(2,2-Diethoxyethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (19)**

N₂ 気流中、氷冷下で aminoacetaldehyde diethyl acetal (1 g, 7.52 mmol) の CH₂Cl₂ 溶液と Et₃N (2.2 mL, 15.0 mmol) を *p*-toluenesulfonyl chloride (1.57 g, 8.27 mmol) の CH₂Cl₂ 懸濁液に滴下し、rt で 1 h 攪拌した。反応終了後、水を加え、EtOAc で抽出した。EtOAc 層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g) に付し、EtOAc-hexane (2:8 v/v) 流分よりスルホンアミド **19** (2.8 g, 76%) を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 9.94 (1H, s), 7.63 (1H, d, *J*=9.6 Hz), 7.26-7.27 (5H, m), 6.90-6.93 (2H, m), 6.15 (2H, s), 6.05 (1H, s), 5.79 (1H, s), 4.59 (2H, s), 3.87 (3H, s), 2.15 (3H, s); ¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 182.7, 160.5, 147.0, 140.4, 137.3, 133.7, 129.9, 128.4, 128.4, 127.9, 127.7, 123.8, 120.2, 115.1, 93.0, 73.8, 70.6, 55.7, 17.7; MS *m/z*: 363 (M⁺); HR-MS (EI) Calcd for C₂₂H₂₁NO₄: 363.1471, found: 363.1452.

***N*-(2,2-Diethoxyethyl)-*N*-{[2-(2-formylindol-3-yl)carbonyl]prop-2-en-1-yl}-4-methylbenzenesulfonamide (21)**

N₂ 気流中、3-ヨードインドール **16** (200 mg, 7.38 mmol)、2,6-di-*t*-butyl-4-methylphenole (BHT) (195 mg, 8.86 mmol)、PdCl₂(dppf) (30 mg, 0.035 mmol) の DMF 懸濁液に tributyl[3-(2,2-diethoxyethylamino)-propen-2-yl]tin **17** (757mg, 8.86 mmol) を加えた。CO gas を 5 min 間バブリングした後、80°C で 12 h 加熱攪拌した。冷却後、30% KF 水溶液を加え、1 h 攪拌した。反応液をセライトを用いてろ過し、ろ液を EtOAc で抽出した。EtOAc 層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g) に付し、EtOAc-hexane (2:8 v/v) 流分よりアクリロイル体 **21** (235 mg, 64%) を得た。IR (ATR) ν: 3361, 1642 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 10.08 (1H, s), 9.49 (1H, br s), 7.94 (1H, d, *J*=8.1 Hz), 7.76 (2H, d, *J*=8.0 Hz), 7.40-7.51 (2H, m), 7.24-7.31 (3H, m), 6.29 (1H, m), 6.08 (1H, m), 4.64 (1H, t, *J*= 6.0 Hz), 4.43 (2H, s), 3.63-3.73 (2H, m), 3.43-3.53 (2H, m), 3.40 (1H, 2, *J*= 6.0 Hz), 2.41 (3H, s), 1.16 (6H, t, *J*= 6.5 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 191.4, 183.3, 146.3, 143.6, 136.6, 136.3, 135.9, 129.8, 129.7, 127.5, 127.3, 126.6, 123.6, 123.1, 122.2, 112.4, 63.0, 51.3, 49.6, 21.5, 15.3. MS *m/z*: 498 (M⁺). HR-MS (EI) Calcd for C₂₆H₃₀N₂O₆S: 498.1825. Found: 498.1833.

***N*-(2,2-diethoxyethyl)-*N*-((2-(2-(1-hydroxyprop2-en-1-yl)indol-3-yl)carbonyl)prop-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (15)**

N₂ 気流中、氷冷下、アクリロイルインドール **21** (140 mg, 0.270 mmol) の無水 THF 溶媒 (20 mL) に vinylmagnesium bromide (1 M in THF, 0.3 mL, 0.3 mmol) を滴下した。rt で 5 h 攪拌後、飽和 NH₄Cl 水を加え、EtOAc で抽出した。EtOAc を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g) に付し、EtOAc-hexane 流分より油状物のアリルアルコール **15** (111 mg, 79%) を得た。IR (ATR) ν: 3342, 1621 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 9.19 (1H, br s), 7.79 (1H, d, *J*=7.9 Hz), 7.73 (2H, d, *J*=8.3 Hz), 7.36 (1H, d, *J*=8.1 Hz), 7.23 (2H, d, *J*=8.3 Hz), 7.12-7.23 (2H, m), 6.13 (1H, ddd, *J*=17.1, 10.5, 5.0 Hz), 6.02 (1H, s), 5.95 (1H, s), 5.64 (1H, m), 5.50 (1H, d, *J*=17.1 Hz), 5.32 (1H, d, *J*=10.5 Hz), 4.69 (1H, br s), 4.65 (1H, t, *J*=5.5 Hz), 4.40 (2H, s), 3.62-3.72 (2H, m), 3.42-3.51 (2H, m), 3.41 (2H, d, *J*= 5.5 Hz), 2.37 (3H, s), 1.15 (6H, t, *J*= 7.2 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃)

δ : 193.1, 147.5, 144.8, 143.4, 136.9, 136.1, 134.3, 129.6, 127.2, 126.9, 126.1, 123.0, 122.0, 121.3, 117.1, 112.8, 111.6, 101.7, 67.8, 63.0, 50.6, 49.6, 21.4, 15.2. MS m/z : 526 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $C_{28}H_{34}N_2O_6S$: 526.2138. Found: 526.2142.

***N*-(2,2-diethoxyethyl)-*N*-(1,4-dioxocarbazol-3-ylmethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (14)**

O_2 気流中 (1 atm)、第二世代 Hoveyda 触媒 (7 mg, 0.008 mmol) の toluene 懸濁液中 (20 mL) にアリルアルコール **15** (80 mg, 0.161 mmol) を滴下し、70 °C で 30 min 加熱し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g) に付し、EtOAc-hexane 流分 (3:7 v/v) より結晶のキノン体 **14** (44 mg, 58%) を得た。IR (ATR) ν : 3251, 1662, 1616 cm^{-1} . 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.51 (1H, br s), 8.17 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.73 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.52 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.42 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.37 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.71 (1H, t, $J=5.0$ Hz), 4.62 (1H, t, $J=5.0$ Hz), 4.42 (2H, d, $J=5.0$ Hz), 3.61-3.71 (2H, m), 3.41-3.51 (2H, m), 3.36 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 2.36 (3H, s), 1.13 (6H, t, $J=7.0$ Hz); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ : 182.7, 179.9, 146.7, 143.8, 137.1, 136.3, 135.2, 131.4, 129.8, 127.3, 127.2, 124.4, 124.0, 122.8, 116.8, 113.0, 101.9, 63.1, 52.3, 48.5, 21.4, 15.2. MS m/z : 496 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $C_{26}H_{28}N_2O_6S$: 496.1668. Found: 496.1674.

ellipticine quinone (3)

N_2 気流中、キノン体 **14** (17 mg, 0.034 mmol) の *o*-dichlorobenzene 溶液 (5 mL) に 6 M 塩酸 (5 mL) を滴下し、マイクロ波照射下 180 °C で 30 min 間加熱撹拌した。冷却後、 Na_2CO_3 水溶液で処理し、EtOAc で抽出した。EtOAc を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g) に付し、EtOAc-hexane 流分 (3:7 v/v) より結晶の ellipticine quinone **3** (8 mg, 81%) を得た。mp 316-320 °C (EtOAc); IR (ATR) ν : 3259, 1651, 1623 cm^{-1} . 1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 13.2 (1H, br s), 9.24 (1H, s), 9.07 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 8.21 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.93 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 7.61 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.48 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.39 (1H, t, $J=8.0$ Hz); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ : 180.2, 186.8, 155.2, 147.4, 138.4, 136.9, 127.5, 126.5, 124.4, 123.7, 122.5, 118.4, 118.3, 117.4, 113.9. MS m/z : 248 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $C_{15}H_8N_2O_2$: 248.0586. Found: 248.0573.

第 4 章第 2 節実験の部

3-acryloylindole-2-carbaldehyde 類 (24) の一般的合成法

N_2 気流中、3-ヨードインドール、2,6-di-*t*-butyl-4-methylphenol (BHT)、 $PdCl_2(dppf)$ の DMF 懸濁液に tributyl[3-(2,2-diethoxyethylamino)propen-2-yl]tin を加えた。CO gas を 5 min 間バブリングした後、80 °C で 12 h 加熱撹拌した。冷却後、30% KF 水溶液を加え、1 h 撹拌した。反応液をセライトを用いてろ過し、ろ液を EtOAc で抽出した。EtOAc 層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g) に付し、EtOAc-hexane (2:8 v/v) 流分よりアクリロイル体 **24** を得た。

***N*-(2,2-diethoxyethyl)-*N*-{[2-(2-formyl-5,6-dimethoxyindol-3-yl)carbonyl]prop-2-en-1-yl}-4-methylbenzenesulfonamide (24a)**

Yield 43%; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.97 (1H, s), 9.72 (1H, br s), 7.75 (2H, d, $J=7.5$ Hz), 7.43 (1H, s),

7.30 (2H, d, $J=7.5$ Hz), 6.86 (1H, s), 6.29 (1H, s), 6.06 (1H, s), 4.60 (1H, t, $J=5.1$ Hz), 4.39 (2H, s), 3.97 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.60-3.71 (2H, m), 3.42-3.49 (2H, m), 3.38 (2H, d, $J=5.1$ Hz), 2.42 (3H, s), 1.14 (6H, t, $J=6.9$ Hz). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 191.9, 182.2, 151.8, 148.0, 146.6, 143.7, 136.4, 135.1, 131.8, 129.7, 128.9, 127.3, 122.3, 120.5, 102.9, 101.4, 93.4, 62.9, 56.3, 56.2, 51.4, 49.8, 21.5. MS m/z : 558 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$: 558.2036. Found: 558.2023.

***N*-(2,2-diethoxyethyl)-*N*-{[2-(2-formyl-5-methoxyindol-3-yl)carbonyl]prop-2-en-1-yl}-4-methylbenzenesulfonamide (24b)**

Yield 54%; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 10.06 (1H, s), 9.41 (1H, br s), 7.75 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.45 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 7.37 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.30 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J=9.2, 2.6$ Hz), 6.29 (1H, s), 6.06 (1H, s), 4.61 (1H, t, $J=5.1$ Hz), 4.40 (2H, s), 3.86 (3H, s), 3.61-3.69 (2H, m), 3.42-3.50 (2H, m), 3.39 (2H, d, $J=5.5$ Hz), 2.41 (3H, s), 1.15 (6H, t, $J=7.0$ Hz). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 191.5, 182.8, 146.6, 143.8, 136.3, 135.2, 132.3, 131.6, 129.3, 129.6, 129.6, 127.3, 126.9, 122.6, 112.1, 101.6, 63.2, 52.2, 48.4, 21.4, 15.3. MS m/z : 528 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$: 528.1930. Found: 528.1953.

***N*-(2,2-diethoxyethyl)-*N*-{[2-(2-formyl-5-methylindol-3-yl)carbonyl]prop-2-en-1-yl}-4-methylbenzenesulfonamide (24c)**

Yield 52%; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 10.51 (1H, s), 9.39 (1H, br s), 7.74-7.77 (3H, m), 7.37 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.37-7.45 (3H, m), 7.31 (2H, d, $J=7.9$ Hz), 6.28 (1H, s), 6.04 (1H, s), 4.65 (1H, t, $J=4.9$ Hz), 4.41 (2H, s), 3.64-3.74 (2H, m), 3.44-3.54 (2H, m), 3.39 (2H, d, $J=5.5$ Hz), 2.41 (3H, s), 1.17 (6H, t, $J=6.9$ Hz). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 191.5, 183.2, 146.4, 143.6, 136.6, 136.3, 134.4, 132.9, 129.7, 129.6, 129.6, 127.3, 126.9, 122.6, 112.1, 101.6, 62.9, 51.3, 49.6, 21.6, 21.5, 15.3. MS m/z : 512 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: 512.1981. Found: 512.1996.

***N*-(2,2-diethoxyethyl)-*N*-{[2-(5-chloro-2-formylindol-3-yl)carbonyl]prop-2-en-1-yl}-4-methylbenzenesulfonamide (24d)**

Yield 45%; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 10.10 (1H, s), 9.58 (1H, br s), 7.95 (1H, s), 7.76 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.24-7.31 (3H, m), 6.27 (1H, s), 6.07 (1H, s), 4.64 (1H, t, $J=5.4$ Hz), 4.42 (2H, s), 3.63-3.73 (2H, m), 3.42-3.53 (2H, m), 3.40 (2H, d, $J=5.4$ Hz), 2.45 (3H, s), 2.41 (3H, s), 1.16 (6H, t, $J=7.1$ Hz). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 190.8, 183.0, 147.2, 144.1, 143.8, 138.4, 130.2, 129.8, 129.0, 128.2, 127.5, 127.3, 122.8, 121.2, 113.7, 101.6, 62.9, 51.4, 49.6, 21.5, 15.3. MS m/z : 532 (M^+), 534 (M^++2). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S}$: 532.1435. Found: 532.1421.

***N*-(2,2-diethoxyethyl)-*N*-{[2-(5-fluoro-2-formylindol-3-yl)carbonyl]prop-2-en-1-yl}-4-methylbenzenesulfonamide (24e)**

Yield 60%; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 10.10 (1H, s), 9.58 (1H, br s), 7.75 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J=9.1, 2.6$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J=9.1, 4.2$ Hz), 7.31 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.16-7.23 (1H, m), 6.27 (1H, s), 6.04 (1H, s), 4.65 (1H, t, $J=5.2$ Hz), 4.40 (2H, s), 3.64-3.74 (2H, m), 3.44-3.54 (2H, m), 3.39 (2H, d, $J=5.2$ Hz), 2.41 (3H, s), 1.17 (6H, t, $J=6.6$ Hz). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 192.6, 183.2, 149.4, 144.3, 136.2, 130.1, 132.3, 131.6, 129.7, 129.6, 127.5, 127.1, 116.7, 116.6, 112.7, 112.1, 101.7, 67.0, 50.6, 49.6, 21.4,

15.3. MS m/z : 516 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $C_{26}H_{29}FN_2O_6S$: 516.1730. Found: 516.1718.

***N*-(2,2-diethoxyethyl)-*N*-{[2-(2-formyl-5-nitroindol-3-yl)carbonyl]prop-2-en-1-yl}-
4-methylbenzenesulfonamide (24f)**

Yield 41%; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 10.16 (1H, s), 9.84 (1H, br s), 8.95 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.32 (1H, dd, $J=9.0, 2.1$ Hz), 7.77 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.59 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.32 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 6.37 (1H, s), 6.05 (1H, s), 4.66 (1H, t, $J=5.3$ Hz), 4.41 (2H, s), 3.65-3.75 (2H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.41 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 2.42 (3H, s), 1.16 (6H, t, $J=7.1$ Hz). ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 190.1, 183.0, 147.2, 144.1, 143.8, 138.4, 130.2, 129.8, 127.4, 126.0, 123.0, 122.4, 120.9, 113.0, 101.6, 62.9, 51.4, 49.6, 21.5, 15.3. MS m/z : 543 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $C_{26}H_{29}N_3O_8S$: 543.1675. Found: 543.1687.

***N*-(2,2-diethoxyethyl)-*N*-{[2-(2-formyl-5-trifluoromethylindol-3-yl)carbonyl]prop-2-en-1-yl}-
4-methylbenzenesulfonamide (24g)**

Yield 54%; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 10.14 (1H, s), 9.83 (1H, br s), 7.75 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.58-7.67 (2H, m), 7.31 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.33 (1H, s), 6.04 (1H, s), 4.65 (1H, t, $J=5.5$ Hz), 4.41 (2H, s), 3.63-3.73 (2H, m), 3.43-3.53 (2H, m), 3.40 (2H, d, $J=5.5$ Hz), 2.41 (3H, s), 1.16 (6H, t, $J=7.2$ Hz). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ : 190.8, 183.5, 146.9, 143.8, 137.4, 137.2, 136.3, 130.0, 129.8, 127.3, 125.8, 123.9, 122.4, 121.5, 121.4, 113.4, 101.5, 62.8, 51.3, 49.6, 21.4, 15.2. MS m/z : 566 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $C_{27}H_{29}F_3N_2O_6S$: 566.1698. Found: 566.1674.

***N*-(2,2-diethoxyethyl)-*N*-{[2-(2-formyl-6-methoxyindol-3-yl)carbonyl]prop-2-en-1-yl}-
4-methylbenzenesulfonamide (24h)**

Yield 66%; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.97 (1H, s), 9.57 (1H, br s), 7.74-7.79 (3H, m), 7.30 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 6.91 (1H, dd, $J=9.0, 2.3$ Hz), 6.86 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6.28 (1H, s), 6.08 (1H, s), 4.63 (1H, t, $J=5.5$ Hz), 4.41 (2H, s), 3.88 (3H, s), 3.63-3.73 (2H, m), 3.42-3.52 (2H, m), 3.39 (2H, d, $J=5.5$ Hz), 2.42 (3H, s), 1.16 (6H, t, $J=6.8$ Hz). ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 191.7, 183.1, 146.9, 141.5, 137.3, 133.2, 132.3, 131.6, 129.3, 129.6, 129.2, 127.3, 126.9, 123.1, 112.1, 101.6, 63.2, 52.2, 48.4, 21.4, 15.3. MS m/z : 528 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $C_{27}H_{32}N_2O_7S$: 528.1930. Found: 528.1942.

***N*-(2,2-diethoxyethyl)-*N*-{[2-(2-formyl-6-methylindol-3-yl)carbonyl]prop-2-en-1-yl}-
4-methylbenzenesulfonamide (24i)**

Yield 40%; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 10.04 (1H, s), 9.55 (1H, br s), 7.75-7.81 (3H, m), 7.30 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.09 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 6.27 (1H, s), 6.07 (1H, s), 4.64 (1H, t, $J=5.3$ Hz), 4.42 (2H, s), 3.63-3.73 (2H, m), 3.42-3.52 (2H, m), 3.40 (2H, d, $J=5.3$ Hz), 2.49 (3H, s), 2.41 (3H, s), 1.16 (6H, t, $J=6.8$ Hz). ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 191.5, 183.4, 146.1, 143.6, 138.2, 130.7, 136.6, 135.9, 129.7, 129.6, 127.3, 125.3, 124.5, 123.0, 122.4, 112.1, 101.6, 65.0, 51.2, 49.6, 22.0, 21.6, 15.2. MS m/z : 512 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $C_{27}H_{32}N_2O_6S$: 512.1981. Found: 512.1986.

***N*-(2,2-diethoxyethyl)-*N*-{[2-(6-chloro-2-formylindol-3-yl)carbonyl]prop-2-en-1-yl}-
4-methylbenzenesulfonamide (24j)**

Yield 58%; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.19 (1H, br s), 7.79 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.73 (2H, d, $J=8.3$ Hz),

7.36 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.23 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.12-7.23 (2H, m), 6.13 (1H, ddd, 17.1, 10.5, 5.0 Hz), 6.02 (1H, s), 5.95 (1H, s), 5.64 (1H, m), 5.50 (1H, d, $J=17.1$ Hz), 5.32 (1H, d, $J=10.5$ Hz), 4.69 (1H, br s), 4.65 (1H, t, $J=5.5$ Hz), 4.40 (2H, s), 3.62-3.72 (2H, m), 3.42-3.51 (2H, m), 3.41 (1H, d, $J=5.5$ Hz), 2.37 (3H, s), 1.15 (6H, t, $J=7.2$ Hz). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 191.8, 183.4, 151.2, 147.1, 146.8, 140.4, 130.2, 129.8, 129.0, 128.8, 127.8, 127.3, 124.8, 120.2, 113.7, 101.6, 62.9, 51.4, 49.6, 21.5, 15.3. MS m/z : 532 (M^+), 534 (M^++2). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S}$: 532.1435. Found: 532.1447.

***N*-(2,2-diethoxyethyl)-*N*-{[2-(6-fluoro-2-formylindol-3-yl)carbonyl]prop-2-en-1-yl}-4-methylbenzenesulfonamide (24k)**

Yield 32%; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 10.05 (1H, s), 9.77 (1H, br s), 7.92 (1H, dd, $J=9.1$, 5.4 Hz), 7.76 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.31 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J=8.9$, 2.1 Hz), 7.18 (1H, dt, $J=9.1$, 2.1 Hz), 6.32 (1H, s), 6.06 (1H, s), 4.63 (1H, t, $J=5.4$ Hz), 4.40 (2H, s), 3.63-3.73 (2H, m), 3.42-3.52 (2H, m), 3.39 (2H, d, $J=5.1$ Hz), 2.42 (3H, s), 1.16 (6H, t, $J=7.0$ Hz). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 191.1, 182.9, 164.2, 161.1, 146.5, 143.7, 136.9, 136.8, 136.5, 136.4, 136.3, 129.8, 127.3, 125.3, 125.1, 123.2, 122.3, 113.0, 112.7, 101.6, 98.5, 98.2, 63.0, 51.4, 49.6, 21.5, 15.2. MS m/z : 516 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_6\text{S}$: 516.1730. Found: 516.1736.

***N*-(2,2-diethoxyethyl)-*N*-{[2-(2-formyl-6-nitroindol-3-yl)carbonyl]prop-2-en-1-yl}-4-methylbenzenesulfonamide (24l)**

Yield 46%; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.19 (1H, br s), 7.79 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.73 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.36 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.23 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.12-7.23 (2H, m), 6.13 (1H, ddd, 17.1, 10.5, 5.0 Hz), 6.02 (1H, s), 5.95 (1H, s), 5.64 (1H, m), 5.50 (1H, d, $J=17.1$ Hz), 5.32 (1H, d, $J=10.5$ Hz), 4.69 (1H, br s), 4.65 (1H, t, $J=5.5$ Hz), 4.40 (2H, s), 3.62-3.72 (2H, m), 3.42-3.51 (2H, m), 3.41 (1H, d, $J=5.5$ Hz), 2.37 (3H, s), 1.15 (6H, t, $J=7.2$ Hz). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 189.1, 185.0, 151.2, 147.1, 143.8, 138.4, 131.2, 129.8, 127.4, 126.0, 125.0, 124.4, 120.9, 113.0, 103.6, 68.2, 54.4, 48.3, 24.5, 15.0. MS m/z : 543 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$: 543.1675. Found: 543.1693.

***N*-(2,2-diethoxyethyl)-*N*-{[2-(2-formyl-6-trifluoromethylindol-3-yl)carbonyl]prop-2-en-1-yl}-4-methylbenzenesulfonamide (24m)**

Yield 48%; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.19 (1H, br s), 7.79 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.73 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.36 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.23 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.12-7.23 (2H, m), 6.13 (1H, ddd, 17.1, 10.5, 5.0 Hz), 6.02 (1H, s), 5.95 (1H, s), 5.64 (1H, m), 5.50 (1H, d, $J=17.1$ Hz), 5.32 (1H, d, $J=10.5$ Hz), 4.69 (1H, br s), 4.65 (1H, t, $J=5.5$ Hz), 4.40 (2H, s), 3.62-3.72 (2H, m), 3.42-3.51 (2H, m), 3.41 (1H, d, $J=5.5$ Hz), 2.37 (3H, s), 1.15 (6H, t, $J=7.2$ Hz). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 192.7, 149.6, 145.0, 143.6, 136.6, 135.9, 133.3, 129.7, 129.3, 127.2, 126.5, 126.4, 125.3, 124.9, 124.4, 122.8, 121.7, 118.5, 118.5, 117.3, 112.7, 109.3, 109.2, 101.6, 67.7, 63.1, 50.8, 49.7, 21.4, 15.2. MS m/z : 566 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: 566.1698. Found: 566.1688.

3-Allylindole 類 (25) の一般的合成法

N₂ 気流中、氷冷下、アクリロイルインドールの無水 THF 溶媒 (20 mL) に vinylmagnesium bromide を滴下した。rt で 5 h 攪拌後、飽和 NH₄Cl 水を加え、EtOAc で抽出した。EtOAc を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g) に付し、EtOAc-hexane 流分より油状物のアリルアルコール **25** を得た。

N-(2,2-diethoxyethyl)-*N*-((2-(2-(1-hydroxyprop2-en-1-yl)-5,6-dimethoxyindol-3-yl)carbonyl)prop-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**25a**)

Yield 57%; IR (ATR) ν : 3363, 1661 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 9.05 (1H, br s), 7.73 (2H, d, J =8.2 Hz), 7.47 (1H, s), 7.26 (2H, d, J =8.2 Hz), 6.84 (1H, s), 6.13 (1H, ddd, J =17.0, 10.0, 5.0 Hz), 6.10 (1H, s), 5.97 (1H, s), 5.60 (1H, d, J =5.3 Hz), 5.50 (1H, d, J =17.0 Hz), 5.32 (1H, d, J =10.0 Hz), 4.84 (1H, br s), 4.59 (1H, t, J =5.0 Hz), 4.35 (2H, s), 3.91 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.59-3.68 (2H, m), 3.39-3.47 (2H, m), 3.39 (2H, d, J =5.0 Hz), 2.39 (3H, s), 1.12 (6H, t, J =7.5 Hz). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 193.3, 147.5, 146.4, 145.6, 145.3, 143.5, 136.6, 136.2, 129.6, 128.5, 127.2, 125.2, 120.2, 117.0, 113.3, 103.2, 101.3, 94.3, 67.7, 62.8, 56.4, 56.1, 50.9, 50.1, 21.4, 15.2. MS m/z : 586 (M⁺). HR-MS (EI) Calcd for C₃₀H₃₈N₂O₈S: 586.2349. Found: 586.2336.

N-(2,2-diethoxyethyl)-*N*-((2-(2-(1-hydroxyprop2-en-1-yl)-5-methoxyindol-3-yl)carbonyl)prop-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**25b**)

Yield 63%; IR (ATR) ν : 3334, 1650 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 9.03 (1H, br s), 7.73 (2H, d, J =8.0 Hz), 7.43 (1H, d, J =1.5 Hz), 7.22-7.26 (3H, m), 6.85 (1H, dd, J =8.2, 1.5 Hz), 6.13 (1H, ddd, J =17.2, 10.0, 5.0 Hz), 6.07 (1H, s), 5.97 (1H, s), 5.61 (1H, br s), 5.52 (1H, d, J =17.2 Hz), 5.34 (1H, d, J =10.0 Hz), 4.78 (1H, d, J =5.0 Hz), 4.60 (1H, t, J =5.0 Hz), 4.36 (2H, s), 3.83 (3H, s), 3.60-3.70 (2H, m), 3.42-3.49 (2H, m), 3.40 (2H, d, J =5.0 Hz), 2.38 (3H, s), 1.13 (3H, t, J =7.5 Hz), 1.13 (3H, t, J =7.5 Hz). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 193.3, 155.7, 147.7, 145.1, 143.5, 136.7, 136.0, 129.6, 129.1, 127.9, 127.3, 125.3, 117.3, 113.5, 113.1, 112.3, 103.3, 101.4, 67.8, 62.9, 55.9, 50.8, 50.0, 21.5, 15.2. MS m/z : 556 (M⁺). HR-MS (EI) Calcd for C₂₉H₃₆N₂O₇S: 556.2243. Found: 556.2258.

N-(2,2-diethoxyethyl)-*N*-((2-(2-(1-hydroxyprop2-en-1-yl)-5-methylindol-3-yl)carbonyl)prop-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**25c**)

混入する不純物との分離が困難であったため、NMR データを記載していない。Yield 56%; MS m/z : 540 (M⁺). HR-MS (EI) Calcd for C₂₉H₃₆N₂O₆S: 540.2294. Found: 540.2278.

N-(2,2-diethoxyethyl)-*N*-((2-(2-(5-chloro-1-hydroxyprop2-en-1-yl)indol-3-yl)carbonyl)prop-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**25d**)

Yield 60%; IR (ATR) ν : 3321, 1631 cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 9.17 (1H, br s), 7.77 (1H, d, J =2.0 Hz), 7.73 (2H, d, J =8.2 Hz), 7.28 (1H, d, J =8.5 Hz), 7.25 (2H, d, J =8.2 Hz), 7.16 (1H, dd, J =8.5, 2.0 Hz), 6.12 (1H, ddd, J =17.0, 10.5, 5.0 Hz), 5.99 (1H, s), 5.91 (1H, s), 5.68 (1H, d, J =5.0 Hz), 5.52 (1H, d, J =17.0 Hz), 5.34 (1H, d, J =10.5 Hz), 4.65 (1H, t, J =5.0 Hz), 4.38 (2H, s), 3.63-3.73 (2H, m), 3.45-3.53 (2H, m), 3.39 (2H, d, J =5.0 Hz), 2.37 (3H, s), 1.16 (6H, t, J =7.5 Hz). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 192.6, 148.3,

144.9, 143.5, 136.8, 135.9, 132.7, 129.7, 128.0, 127.8, 127.2, 126.4, 123.6, 120.8, 117.4, 112.6, 101.6, 67.5, 62.9, 62.8, 50.6, 49.7, 21.4, 15.2. MS m/z : 560 (M^+), 560 (M^++2). HR-MS (EI) Calcd for $C_{28}H_{33}ClN_2O_6S$: 560.1748. Found: 560.1762.

***N*-(2,2-diethoxyethyl)-*N*-((2-(2-(5-fluoro-1-hydroxyprop2-en-1-yl)indol-3-yl)carbonyl)prop-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (25e)**

Yield 66%; IR (ATR) ν : 3345, 1631 cm^{-1} . 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.09 (1H, br s), 7.74 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.43-7.47 (1H, m), 7.26-7.31 (1H, m), 7.26 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 6.92-6.98 (1H, m), 6.12 (1H, ddd, $J=17.1$, 10.5, 5.0 Hz), 5.99 (1H, s), 5.91 (1H, s), 5.66 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 5.53 (1H, d, $J=17.1$ Hz), 5.35 (1H, d, $J=10.5$ Hz), 4.66 (1H, t, $J=5.0$ Hz), 4.52 (1H, br s), 4.39 (2H, s), 3.63-3.74 (2H, m), 3.45-3.53 (2H, m), 3.40 (2H, d, $J=5.0$ Hz), 2.38 (3H, s), 1.16 (6H, t, $J=7.5$ Hz). ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 192.7, 160.4, 157.2, 149.4, 144.6, 143.6, 136.6, 136.1, 130.9, 129.7, 127.5, 127.3, 127.0, 116.8, 112.8, 112.4, 111.4, 106.4, 101.5, 63.0, 50.5, 49.6, 21.3, 15.2. MS m/z : 544 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $C_{28}H_{33}FN_2O_6S$: 544.2043. Found: 544.2056.

***N*-(2,2-diethoxyethyl)-*N*-((2-(2-(1-hydroxyprop2-en-1-yl)-5-nitroindol-3-yl)carbonyl)prop-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (25f)**

Yield 64%; IR (ATR) ν : 3332, 1662 cm^{-1} . 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.68 (1H, br s), 8.70 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 8.06 (1H, dd, $J=8.5$, 1.5 Hz), 7.74 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.43 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.25 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 6.10 (1H, ddd, $J=17.0$, 10.3, 5.0 Hz), 6.05 (1H, s), 5.88 (1H, s), 5.82 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 5.52 (1H, d, $J=17.0$ Hz), 5.32 (1H, d, $J=10.3$ Hz), 4.65 (1H, t, $J=5.5$ Hz), 4.40 (2H, s), 4.25 (1H, br s), 4.04 (1H, br s), 3.63-3.73 (2H, m), 3.45-3.53 (2H, m), 3.44 (2H, d, $J=5.5$ Hz), 2.37 (3H, s), 1.15 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.14 (3H, t, $J=7.5$ Hz). ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 192.0, 149.9, 145.4, 143.6, 143.2, 137.4, 136.5, 135.9, 129.8, 129.7, 127.3, 126.9, 126.4, 118.5, 118.1, 117.4, 113.9, 111.8, 101.6, 67.4, 63.0, 62.9, 50.6, 49.7, 21.4, 15.2. MS m/z : 571 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $C_{28}H_{33}N_3O_8S$: 571.1988. Found: 571.1982.

***N*-(2,2-diethoxyethyl)-*N*-((2-(2-(1-hydroxyprop2-en-1-yl)-5-trifluoromethylindol-3-yl)carbonyl)prop-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (25g)**

Yield 65%; IR (ATR) ν : 3353, 1621 cm^{-1} . 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.08 (1H, br s), 8.13 (1H, s), 7.72 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.73 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.36 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.23 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.12-7.23 (2H, m), 6.13 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.46 (2H, d, $J=2.0$ Hz), 7.23 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 6.15 (1H, ddd, $J=17.2$, 10.5, 5.0 Hz), 6.07 (1H, s), 5.93 (1H, s), 5.76 (1H, m), 5.58 (1H, d, $J=17.2$ Hz), 5.40 (1H, d, $J=10.5$ Hz), 4.65 (1H, t, $J=5.5$ Hz), 4.40 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 4.39 (2H, s), 4.04 (1H, br s), 3.62-3.70 (2H, m), 3.44-3.52 (2H, m), 3.40 (2H, d, $J=5.5$ Hz), 2.35 (3H, s), 1.16 (6H, t, $J=7.2$ Hz). ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 192.4, 148.2, 145.3, 143.5, 136.7, 135.9, 135.7, 129.6, 127.3, 126.7, 126.4, 124.6, 120.0, 119.1, 117.6, 111.9, 101.6, 67.3, 62.9, 50.5, 49.6, 29.7, 21.4, 15.2. MS m/z : 594 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $C_{29}H_{33}F_3N_2O_6S$: 594.2011. Found: 594.2023.

***N*-(2,2-diethoxyethyl)-*N*-((2-(2-(1-hydroxyprop2-en-1-yl)-6-methoxyindol-3-yl)carbonyl)prop-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (25h)**

Yield 60%; IR (ATR) ν : 3385, 1676 cm^{-1} . 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.86 (1H, br s), 7.66-7.74 (3H, m),

7.23-7.26 (1H, m), 6.80-6.84 (2H, m), 6.13 (1H, ddd, $J=16.9, 10.7, 5.0$ Hz), 6.03 (1H, s), 5.96 (1H, s), 5.61 (1H, br s), 5.54 (1H, d, $J=16.9$ Hz), 5.35 (1H, d, $J=10.7$ Hz), 4.64 (1H, t, $J=5.1$ Hz), 4.54-4.57 (1H, m), 4.36 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.64-3.82 (2H, m), 3.43-3.49 (2H, m), 3.40 (2H, d, $J=5.1$ Hz), 2.38 (3H, s), 1.15 (3H, t, $J=8.1$ Hz), 1.13 (3H, t, $J=7.5$ Hz). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 192.3, 156.7, 145.5, 143.1, 139.4, 136.7, 134.0, 129.6, 129.4, 128.9, 127.3, 125.3, 119.3, 116.5, 116.1, 114.3, 103.3, 101.4, 67.8, 62.9, 55.9, 50.8, 50.3, 21.5, 15.4. MS m/z : 556 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$: 556.2243. Found: 556.2248.

***N*-(2,2-diethoxyethyl)-*N*-((2-(2-(1-hydroxyprop2-en-1-yl)-6-methylindol-3-yl)carbonyl)prop-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (25i)**

Yield 53%; IR (ATR) ν : 3392, 1636 cm^{-1} . ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 8.67 (1H, br s), 7.73 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.68 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.25 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.15 (1H, s), 7.00 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 6.15 (1H, ddd, $J=17.2, 10.4, 5.0$ Hz), 6.04 (1H, s), 5.97 (1H, s), 5.61 (1H, m), 5.56 (1H, d, $J=17.2$ Hz), 5.39 (1H, d, $J=10.4$ Hz), 4.65 (1H, t, $J=5.5$ Hz), 4.42 (1H, br s), 4.39 (2H, s), 3.62-3.70 (2H, m), 3.43-3.52 (2H, m), 3.40 (2H, d, $J=5.5$ Hz), 2.44 (3H, s), 2.38 (3H, s), 1.16 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.15 (3H, t, $J=7.2$ Hz). ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ : 193.0, 147.0, 144.8, 143.4, 136.9, 136.1, 134.7, 133.0, 129.6, 127.2, 126.0, 124.7, 123.7, 121.0, 117.0, 112.8, 111.5, 101.6, 67.8, 63.0, 50.6, 49.6, 21.5, 21.4, 15.2. MS m/z : 540 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: 540.2294. Found: 540.2286.

***N*-(2,2-diethoxyethyl)-*N*-((2-(2-(6-chloro-1-hydroxyprop2-en-1-yl)indol-3-yl)carbonyl)prop-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (25j)**

Yield 48%; IR (ATR) ν : 3364, 1664 cm^{-1} . ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.17 (1H, br s), 7.77 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.73 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.28 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.25 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J=8.5, 2.0$ Hz), 6.12 (1H, ddd, $J=17.0, 10.5, 5.0$ Hz), 5.99 (1H, s), 5.91 (1H, s), 5.68 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 5.52 (1H, d, $J=17.0$ Hz), 5.34 (1H, d, $J=10.5$ Hz), 4.65 (1H, t, $J=5.0$ Hz), 4.38 (2H, s), 3.63-3.73 (2H, m), 3.45-3.53 (2H, m), 3.39 (2H, d, $J=5.0$ Hz), 2.37 (3H, s), 1.16 (6H, t, $J=7.5$ Hz). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 192.6, 148.3, 144.9, 143.5, 136.8, 135.9, 132.7, 129.7, 128.0, 127.8, 127.2, 126.4, 123.6, 120.8, 117.4, 112.6, 101.6, 67.5, 62.9, 62.8, 50.6, 49.7, 21.4, 15.2. MS m/z : 560 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S}$: 560.1748. Found: 560.1753.

***N*-(2,2-diethoxyethyl)-*N*-((2-(2-(6-fluoro-1-hydroxyprop2-en-1-yl)indol-3-yl)carbonyl)prop-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (25k)**

Yield 48%; IR (ATR) ν : 3402, 1611 cm^{-1} . ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.08 (1H, br s), 8.13 (1H, s), 7.72 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.73 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.36 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.23 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.12-7.23 (2H, m), 6.13 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.46 (2H, d, $J=2.0$ Hz), 7.23 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 6.15 (1H, ddd, $J=17.2, 10.5, 5.0$ Hz), 6.07 (1H, s), 5.93 (1H, s), 5.76 (1H, m), 5.58 (1H, d, $J=17.2$ Hz), 5.40 (1H, d, $J=10.5$ Hz), 4.65 (1H, t, $J=5.5$ Hz), 4.40 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 4.39 (2H, s), 4.04 (1H, br s), 3.62-3.70 (2H, m), 3.44-3.52 (2H, m), 3.40 (2H, d, $J=5.5$ Hz), 2.35 (3H, s), 1.16 (6H, t, $J=7.2$ Hz). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 192.4, 148.2, 145.3, 143.5, 136.7, 135.9, 135.7, 129.6, 127.3, 126.7, 126.4, 124.6, 120.0, 119.1, 117.6, 111.9, 101.6, 67.3, 62.9, 50.5, 49.6, 29.7, 21.4, 15.2. MS m/z : 544 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{FN}_2\text{O}_6\text{S}$: 544.2043. Found: 544.2048.

***N*-(2,2-diethoxyethyl)-*N*-((2-(2-(1-hydroxyprop2-en-1-yl)-6-nitroindol-3-yl)carbonyl)prop-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (25l)**

Yield 72%; IR (ATR) ν : 3336, 1624 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.68 (1H, br s), 8.70 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 8.06 (1H, dd, $J=8.5, 1.5$ Hz), 7.74 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.43 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.25 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 6.10 (1H, ddd, $J=17.0, 10.3, 5.0$ Hz), 6.05 (1H, s), 5.88 (1H, s), 5.82 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 5.52 (1H, d, $J=17.0$ Hz), 5.32 (1H, d, $J=10.3$ Hz), 4.65 (1H, t, $J=5.5$ Hz), 4.40 (2H, s), 4.25 (1H, br s), 4.04 (1H, br s), 3.63-3.73 (2H, m), 3.45-3.53 (2H, m), 3.44 (2H, d, $J=5.5$ Hz), 2.37 (3H, s), 1.15 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.14 (3H, t, $J=7.5$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 192.0, 149.9, 145.4, 143.6, 143.2, 137.4, 136.5, 135.9, 129.8, 129.7, 127.3, 126.9, 126.4, 118.5, 118.1, 117.4, 113.9, 111.8, 101.6, 67.4, 63.0, 62.9, 50.6, 49.7, 21.4, 15.2. MS m/z : 571 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$: 571.1988. Found: 571.1998.

***N*-(2,2-diethoxyethyl)-*N*-((2-(2-(1-hydroxyprop2-en-1-yl)-6-trifluoromethylindol-3-yl)carbonyl)prop-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (25m)**

Yield 53%; IR (ATR) ν : 3394, 1608 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.63 (1H, br s), 7.86 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.73 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.64 (1H, s), 7.36 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.25 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 6.11 (1H, ddd, $J=17.0, 10.4, 4.8$ Hz), 6.07 (1H, s), 5.91 (1H, s), 5.74 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 5.49 (1H, d, $J=17.0$ Hz), 5.30 (1H, d, $J=10.4$ Hz), 4.63 (1H, t, $J=5.2$ Hz), 4.58 (1H, br s), 4.39 (2H, s), 3.62-3.72 (2H, m), 3.43-3.51 (2H, m), 3.40 (2H, d, $J=5.2$ Hz), 2.38 (3H, s), 1.15 (6H, t, $J=7.2$ Hz). MS m/z : 594 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: 594.2011. Found: 594.2032.

Carbazole-1,4-quinone 類 (26) の一般的合成法

O_2 気流中 (1 atm)、第二世代 Grubbs 触媒の toluene 懸濁液中にアリルアルコールを滴下し、70 $^\circ\text{C}$ で 30 min 加熱し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g) に付し、EtOAc-hexane 流分 (3:7 v/v) より結晶のキノン体 **26** を得た。

***N*-(2,2-diethoxyethyl)-*N*-(6,7-dimethoxyl-1,4-dioxocarbazol-3-ylmethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (26a)**

Yield 65%; mp 210-212 $^\circ\text{C}$ (EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.62 (1H, br s), 7.73 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.40 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J=8.2, 2.0$ Hz), 6.67 (1H, t, $J=2.0$ Hz), 4.62 (1H, t, $J=5.5$ Hz), 4.42 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 3.89 (3H, s), 3.61-3.71 (2H, m), 3.43-3.51 (2H, m), 3.35 (2H, d, $J=5.5$ Hz), 2.50 (3H, s), 2.37 (3H, s), 1.14 (6H, t, $J=7.2$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 182.8, 179.6, 157.7, 146.6, 143.8, 136.3, 135.2, 132.3, 131.6, 129.8, 127.3, 125.1, 119.0, 116.5, 114.0, 102.3, 102.0, 63.2, 55.7, 52.2, 48.4, 21.4, 15.2. IR (ATR) ν : 3234, 1649, 1623 cm^{-1} . MS m/z : 556 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$: 556.1879. Found: 556.1887.

***N*-(2,2-diethoxyethyl)-*N*-(6-methoxy-1,4-dioxocarbazol-3-ylmethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (26b)**

Yield 64%; mp 209-213 $^\circ\text{C}$ (EtOAc); IR (ATR) ν : 3211, 1631, 1616 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.62 (1H, br s), 7.73 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.40 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J=8.2, 2.0$ Hz), 6.67 (1H, t, $J=2.0$ Hz), 4.62 (1H, t, $J=5.5$ Hz), 4.42 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 3.89 (3H, s), 3.61-3.71 (2H, m), 3.43-3.51 (2H, m), 3.35 (2H, d, $J=5.5$ Hz), 2.50 (3H, s), 2.37 (3H, s), 1.14

(6H, t, $J=7.2$ Hz); ^{13}C -NMR(75 MHz, CDCl_3) δ : 182.8, 179.6, 157.7, 146.6, 143.8, 136.3, 135.2, 132.3, 131.6, 129.8, 127.3, 125.1, 119.0, 116.5, 114.0, 102.3, 102.0, 63.2, 55.7, 52.2, 48.4, 21.4, 15.2. MS m/z : 526 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$: 526.1774. Found: 526.1782.

***N*-(2,2-diethoxyethyl)-*N*-(6-methyl-1,4-dioxocarbazol-3-ylmethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (26c)**

混入する不純物との分離が困難であったため、NMR データを記載していない。Yield 61%; MS m/z : 510 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: 510.1825. Found: 510.1849.

***N*-(2,2-diethoxyethyl)-*N*-(6-chloro-1,4-dioxocarbazol-3-ylmethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (26d)**

Yield 58%; mp 206-209 °C (EtOAc); IR (ATR) ν : 3321, 1659, 1641 cm^{-1} . ^1H -NMR(300 MHz, CDCl_3) δ : 9.72 (1H, br s), 8.14 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 7.74 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.47 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J=8.3$, 1.5 Hz), 7.31 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.76 (1H, t, $J=2.0$ Hz), 4.60 (1H, t, $J=5.6$ Hz), 4.41 (2H, d, $J=2.0$ Hz), 3.61-3.71 (2H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 3.35 (2H, d $J=5.6$ Hz), 2.39 (3H, s), 1.13 (6H, t, $J=7.7$ Hz); ^{13}C -NMR(75 MHz, CDCl_3) δ : 182.3, 179.8, 147.1, 143.9, 136.1, 136.0, 135.4, 131.6, 130.4, 129.9, 127.8, 127.3, 124.8, 122.2, 116.2, 114.2, 101.8, 63.1, 52.2, 48.5, 21.5, 15.2. MS m/z : 530 (M^+), 532 (M^++2). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S}$: 530.1278. Found: 530.1296.

***N*-(2,2-diethoxyethyl)-*N*-(6-fluoro-1,4-dioxocarbazol-3-ylmethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (26e)**

Yield 62%; mp 201-203 °C (EtOAc); IR (ATR) ν : 3332, 1641, 1628 cm^{-1} . ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 9.44 (1H, br s), 8.10-8.15 (1H, m), 7.73 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.08-7.19 (2H, m), 6.71 (1H, t, $J=2.0$ Hz), 4.61 (1H, t, $J=5.0$ Hz), 4.41 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 3.61-3.69 (2H, m), 3.43-3.51 (2H, m), 3.34 (2H, d $J=5.0$ Hz), 2.38 (3H, s), 1.13 (6H, t, $J=7.1$ Hz). δ : 182.8, 179.6, 157.7, 146.6, 143.8, 136.3, 135.2, 132.3, 131.6, 129.8, 127.3, 125.1, 119.0, 116.5, 114.0, 102.3, 102.0, 63.2, 55.7, 52.2, 48.4, 21.4, 15.2. MS m/z : 514 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_6\text{S}$: 514.1574. Found: 514.1566.

***N*-(2,2-diethoxyethyl)-*N*-(6-nitro-1,4-dioxocarbazol-3-ylmethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (26f)**

Yield 66%; mp 213-215 °C (EtOAc); IR (ATR) ν : 3362, 1621, 1611 cm^{-1} . ^1H -NMR(300 MHz, CDCl_3) δ : 10.47 (1H, br s), 9.00 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 8.29 (1H, dd, $J=8.4$, 1.5 Hz), 7.79 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.67 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.36 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.88 (1H, t, $J=2.0$ Hz), 4.61 (1H, t, $J=5.4$ Hz), 4.41 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 3.61-3.71 (2H, m), 3.40-3.48 (2H, m), 3.36 (2H, d $J=5.4$ Hz), 2.43 (3H, s), 1.12 (6H, t, $J=7.5$ Hz); ^{13}C -NMR(75 MHz, CDCl_3) δ : 181.9, 179.6, 147.4, 144.9, 144.2, 139.6, 137.8, 135.7, 131.6, 130.0, 127.3, 123.1, 122.0, 119.6, 117.9, 113.7, 101.6, 63.1, 52.2, 48.4, 21.5, 15.2. MS m/z : 541 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$: 541.1519. Found: 541.1531.

***N*-(2,2-diethoxyethyl)-*N*-(1,4-dioxo-6-trifluoromethylcarbazol-3-ylmethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (26g)**

Yield 61%; mp 202-206 °C (EtOAc); IR (ATR) ν : 3321, 1685, 1616 cm^{-1} . ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.08 (1H, br s), 8.13 (1H, s), 7.72 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.73 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.36 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.23 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.12-7.23 (2H, m), 6.13 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.46 (2H, d, $J=2.0$ Hz), 7.23 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 6.15 (1H, ddd, $J=17.2$, 10.5, 5.0 Hz), 6.07 (1H, s), 5.93 (1H, s), 5.76 (1H, m), 5.58 (1H, d, $J=17.2$ Hz), 5.40 (1H, d, $J=10.5$ Hz), 4.65 (1H, t, $J=5.5$ Hz), 4.40 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 4.39 (2H, s), 4.04 (1H, br s), 3.62-3.70

(2H, m), 3.44-3.52 (2H, m), 3.40 (2H, d, J = 5.5 Hz), 2.35 (3H, s), 1.16 (6H, t, J = 7.2 Hz). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 192.4, 148.2, 145.3, 143.5, 136.7, 135.9, 135.7, 129.6, 127.3, 126.7, 126.4, 124.6, 120.0, 119.1, 117.6, 111.9, 101.6, 67.3, 62.9, 50.5, 49.6, 29.7, 21.4, 15.2. ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.18 (1H, br s), 8.02 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 8.5, 2.0 Hz), 6.87 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.64 (1H, t, J = 2.0 Hz), 4.61 (1H, t, J = 5.5 Hz), 4.39 (1H, d, J = 2.0 Hz), 3.89 (3H, s), 3.61-3.71 (2H, m), 3.41-3.51 (2H, m), 3.34 (2H, d, J = 5.5 Hz), 2.37 (3H, s), 1.13 (6H, t, J = 6.8 Hz); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 183.0, 179.3, 160.0, 145.9, 143.8, 138.7, 136.2, 134.4, 131.6, 129.8, 127.3, 123.5, 118.3, 117.3, 115.8, 101.9, 94.5, 63.1, 55.6, 52.2, 48.4, 21.4, 15.2. MS m/z : 564 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: 564.1542. Found: 564.1536.

***N*-(2,2-diethoxyethyl)-*N*-(7-methoxy-1,4-dioxocarbazol-3-ylmethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (26h)**

Yield 60%; mp 201-203 °C (EtOAc); IR (ATR) ν : 3221, 1645, 1622 cm^{-1} . ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.18 (1H, br s), 8.02 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 8.5, 2.0 Hz), 6.87 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.64 (1H, t, J = 2.0 Hz), 4.61 (1H, t, J = 5.5 Hz), 4.39 (1H, d, J = 2.0 Hz), 3.89 (3H, s), 3.61-3.71 (2H, m), 3.41-3.51 (2H, m), 3.34 (2H, d, J = 5.5 Hz), 2.37 (3H, s), 1.13 (6H, t, J = 6.8 Hz); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 183.0, 179.3, 160.0, 145.9, 143.8, 138.7, 136.2, 134.4, 131.6, 129.8, 127.3, 123.5, 118.3, 117.3, 115.8, 101.9, 94.5, 63.1, 55.6, 52.2, 48.4, 21.4, 15.2. MS m/z : 526 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$: 526.1774. Found: 526.1778.

***N*-(2,2-diethoxyethyl)-*N*-(7-methyl-1,4-dioxocarbazol-3-ylmethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (26i)**

Yield 53%; mp 208-210 °C (EtOAc); IR (ATR) ν : 3321, 1621, 1609 cm^{-1} . ^1H -NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.40 (1H, br s), 8.03 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.26-7.30 (3H, m), 7.18 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.68 (1H, t, J = 2.0 Hz), 4.61 (1H, t, J = 5.5 Hz), 4.41 (1H, d, J = 2.0 Hz), 3.61-3.71 (2H, m), 3.41-3.48 (2H, m), 3.35 (2H, d, J = 5.5 Hz), 2.50 (3H, s), 2.36 (3H, s), 1.13 (6H, t, J = 7.0 Hz); ^{13}C -NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 182.1, 179.9, 146.4, 144.3, 137.8, 136.2, 134.8, 131.5, 129.8, 127.3, 126.5, 122.3, 121.9, 116.9, 112.7, 101.9, 63.1, 52.2, 48.4, 22.0, 15.2. MS m/z : 510 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: 510.1825. Found: 510.1833.

***N*-(2,2-diethoxyethyl)-*N*-(7-chloro-1,4-dioxocarbazol-3-ylmethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (26j)**

Yield 52%; mp 204-206 °C (EtOAc); IR (ATR) ν : 3263, 1634, 1616 cm^{-1} . ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.72 (1H, br s), 8.14 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.76 (1H, t, J = 2.0 Hz), 4.60 (1H, t, J = 5.6 Hz), 4.41 (2H, d, J = 2.0 Hz), 3.61-3.71 (2H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 3.35 (2H, d, J = 5.6 Hz), 2.39 (3H, s), 1.13 (6H, t, J = 7.7 Hz); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 182.3, 179.8, 147.1, 143.9, 136.1, 136.0, 135.4, 131.6, 130.4, 129.9, 127.8, 127.3, 124.8, 122.2, 116.2, 114.2, 101.8, 63.1, 52.2, 48.5, 21.5, 15.2. MS m/z : 530 (M^+), 532 ($\text{M}^+ + 2$). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S}$: 530.1278. Found: 530.1263.

***N*-(2,2-diethoxyethyl)-*N*-(7-fluoro-1,4-dioxocarbazol-3-ylmethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (26k)**

Yield 52%; IR (ATR) ν : 3293, 1664, 1593 cm^{-1} . ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 9.44 (1H, br s), 8.10-8.15 (1H, m), 7.73 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.08-7.19 (2H, m), 6.71 (1H, t, J = 2.0 Hz), 4.61 (1H, t, J = 5.0 Hz), 4.41 (1H, d, J = 2.0 Hz), 3.61-3.69 (2H, m), 3.43-3.51 (2H, m), 3.34 (2H, d, J = 5.0 Hz), 2.38 (3H, s), 1.13 (6H, t, J = 7.1 Hz). MS m/z : 514 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_6\text{S}$: 514.1574. Found: 514.1568.

***N*-(2,2-diethoxyethyl)-*N*-(7-nitro-1,4-dioxocarbazol-3-ylmethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (26l)**

Yield 60%; mp 198-201 °C (EtOAc); IR (ATR) ν : 3364, 1643, 1616 cm^{-1} . ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 10.47 (1H, br s), 9.00 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.29 (1H, dd, J = 8.4, 1.5 Hz), 7.79 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.67 (1H, d,

$J=8.4$ Hz), 7.36 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.88 (1H, t, $J=2.0$ Hz), 4.61 (1H, t, $J=5.4$ Hz), 4.41 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 3.61-3.71 (2H, m), 3.40-3.48 (2H, m), 3.36 (2H, d $J=5.4$ Hz), 2.43 (3H, s), 1.12 (6H, t, $J=7.5$ Hz); ^{13}C -NMR(75 MHz, CDCl_3) δ : 181.9, 179.6, 147.4, 144.9, 144.2, 139.6, 137.8, 135.7, 131.6, 130.0, 127.3, 123.1, 122.0, 119.6, 117.9, 113.7, 101.6, 63.1, 52.2, 48.4, 21.5, 15.2. MS m/z : 541 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$: 541.1519. Found: 541.1526.

***N*-(2,2-diethoxyethyl)-*N*-(1,4-dioxo-7-trifluoromethylcarbazol-3-ylmethyl)-**

4-methylbenzenesulfonamide (26m)

Yield 72%; mp 207-210 °C (EtOAc); IR (ATR) ν : 3310, 1653, 1612 cm^{-1} . ^1H -NMR(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.85 (1H, br s), 8.28 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.82 (1H, s), 7.54 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.58 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.31 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 6.81 (1H, t, $J=2.0$ Hz), 4.61 (1H, t, $J=5.4$ Hz), 4.42 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 3.61-3.71 (2H, m), 3.41-3.49 (2H, m), 3.35 (2H, d, $J=5.4$ Hz), 2.39 (3H, s), 1.13 (6H, t, $J=6.9$ Hz); ^{13}C -NMR(75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 182.4, 179.7, 147.3, 144.0, 137.1, 136.0, 135.9, 131.6, 129.9, 127.3, 126.0, 123.6, 120.8, 120.7, 116.4, 110.8, 110.7, 101.9, 63.2, 52.3, 48.5, 21.5, 15.2. MS m/z : 564 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: 564.1542. Found: 564.1548.

Ellipticine quinone 類 (27) の一般的合成法

N_2 気流中、キノン体の *o*-dichlorobenzene 溶液に 6 M 塩酸を滴下し、マイクロ波照射下 180 °C で 30 min 間加熱攪拌した。冷却後、 Na_2CO_3 水溶液で処理し、EtOAc で抽出した。EtOAc を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g) に付し、EtOAc-hexane 流分 (3:7 v/v) より結晶の ellipticine quinine **27** を得た。

8,9-dimethoxyellipticine quinone (27a)

Yield 65%; mp 310-312 °C (EtOAc); IR (ATR) ν : 3235, 1641, 1620 cm^{-1} . ^1H -NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.55 (1H, br s), 9.55 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 8.57 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 8.17 (1H, s Hz), 7.03 (1H, s), 6.91 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.31 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 3.76 (3H, s), 3.75 (3H, s). ^{13}C -NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 182.1, 170.9, 158.1, 152.6, 149.8, 146.1, 140.6, 137.2, 135.2, 126.8, 122.7, 120.9, 119.8, 103.0, 94.6, 56.1, 56.0. MS m/z : 308 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$: 308.0797. Found: 308.0788.

9-methoxyellipticine quinone (27b)

Yield 71%; mp 323-325 °C (EtOAc); IR (ATR) ν : 3231, 1651, 1620 cm^{-1} . ^1H -NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.08 (1H, br s), 9.35 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 8.48 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 8.02 (1H, s), 7.99 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 7.59 (1H, s Hz), 6.79 (1H, s), 6.91 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.31 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 3.81 (3H, s). ^{13}C -NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 182.0, 170.2, 158.2, 154.3, 152.6, 140.6, 137.2, 133.8, 130.4, 126.8, 120.9, 119.8, 112.2, 104.8, 101.2, 55.8. MS m/z : 278 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$: 278.0691. Found: 278.0672.

9-methylellipticine quinone (27c)

Yield 65%; mp 317-319 °C (EtOAc); IR (ATR) ν : 3241, 1630, 1619 cm^{-1} . ^1H -NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.26 (1H, br s), 9.42 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 9.35 (1H, s), 7.99 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 7.5 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 7.48 (1H, s Hz), 6.93 (1H, s), 2.57 (3H, s). ^{13}C -NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 182.1, 170.9, 158.1, 152.4, 140.8,

138.5, 137.2, 129.3, 128.9, 126.8, 120.9, 120.8, 120.1, 119.8, 112.2, 111.2, 21.7. MS m/z : 262 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $C_{16}H_{10}N_2O_2$: 262.0742. Found: 262.0751.

9-chloroellipticine quinone (27d)

Yield 63%; mp 325-328 °C (EtOAc); IR (ATR) ν : 3266, 1623, 1612 cm^{-1} . 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.01 (1H, br s), 9.35 (1H, d, $J=0.5$ Hz), 8.48 (1H, dd, $J=7.5$, 0.5 Hz), 8.06 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.99 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.68 (1H, dd, $J=7.5$, 1.5 Hz), 6.89 (1H, d, $J=1.5$ Hz). ^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 182.2, 170.9, 158.1, 152.6, 140.6, 139.6, 137.2, 130.8, 126.5, 125.6, 122.1, 121.7, 120.9, 119.6, 114.2. MS m/z : 282 (M^+), 284 (M^++2). HR-MS (EI) Calcd for $C_{15}H_7ClN_2O_2$: 282.0196. Found: 282.0183.

9-fluoroellipticine quinone (27e)

Yield 80%; mp 320-323 °C (EtOAc); IR (ATR) ν : 3236, 1659, 1639 cm^{-1} . 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.32 (1H, br s), 9.41 (1H, s), 8.51 (1H, d, $J=6.9$ Hz), 7.99 (1H, d, $J=6.9$ Hz), 7.58 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.53 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.08-7.12 (1H, m). ^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 182.1, 170.6, 158.1, 157.6, 152.3, 140.6, 137.8, 137.2, 131.0, 126.8, 120.9, 119.8, 115.4, 115.0, 109.8. MS m/z : 266 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $C_{15}H_7FN_2O_2$: 266.0492. Found: 266.0486.

9-nitroellipticine quinone (27f)

Yield 62%; mp 322-325 °C (EtOAc); IR (ATR) ν : 3244, 1613, 1605 cm^{-1} . 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.55 (1H, br s), 9.55 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 8.57 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 8.17 (1H, s), 7.03 (1H, s), 6.91 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.31 (1H, t, $J=8.0$ Hz). ^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 182.1, 170.9, 158.1, 152.4, 140.8, 138.5, 137.2, 129.3, 128.9, 126.8, 120.9, 120.8, 120.1, 119.8, 112.2, 111.2. MS m/z : 293 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $C_{15}H_7N_3O_4$: 293.0437. Found: 293.0449.

9-trifluoromethylellipticine quinone (27g)

Yield 72%; mp 310-313 °C (EtOAc); IR (ATR) ν : 3259, 1667, 1619 cm^{-1} . 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.45 (1H, br s), 9.35 (1H, s), 8.48 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 8.06 (1H, s), 7.99 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 7.47-7.50 (1H, m). ^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 183.3, 170.9, 158.4, 152.6, 144.8, 140.8, 137.6, 131.0, 129.7, 126.9, 137.2, 125.4, 124.0, 120.8, 119.6, 112.3. MS m/z : 316 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $C_{16}H_7F_3N_2O_2$: 316.0460. Found: 316.0472.

8-methoxyellipticine quinone (27h)

Yield 72%; mp 319-321 °C (EtOAc); IR (ATR) ν : 3243, 1636, 1621 cm^{-1} . 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.56 (1H, br s), 9.42 (1H, s), 8.50 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 7.49-7.94 (2H, m), 7.23 (1H, s), 6.72 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 3.82 (3H, s). ^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 182.1, 170.2, 158.1, 156.7, 152.3, 142.9, 140.6, 137.3, 126.4, 122.9, 121.4, 120.9, 119.7, 109.4, 95.2, 55.8. MS m/z : 278 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $C_{16}H_{10}N_2O_3$: 278.0691. Found: 278.0682.

8-methylellipticine quinone (27i)

Yield 72%; mp 317-320 °C (EtOAc); IR (ATR) ν : 3321, 1621, 1606 cm^{-1} . 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.03 (1H, br s), 9.36 (1H, s), 8.43 (1H, d, $J=6.5$ Hz), 7.99 (1H, d, $J=6.5$ Hz), 7.92 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 7.16 (1H, s), 6.83 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 2.24 (3H, s). ^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 183.0, 171.5, 159.3, 158.7,

156.4, 144.9, 141.3, 137.2, 131.2, 126.8, 126.2, 121.9, 119.8, 113.5, 111.2, 21.3. MS m/z : 262 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $C_{16}H_{10}N_2O_2$: 262.0742. Found: 262.0766.

8-chloroellipticine quinone (27j)

Yield 68%; mp 323-325 °C (EtOAc); IR (ATR) ν : 3230, 1642, 1621 cm^{-1} . 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.51 (1H, br s), 9.45 (1H, s), 8.44 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.99 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.88 (1H, s), 7.58 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 6.81 (1H, d, $J=7.5$ Hz). ^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 182.5, 171.3, 158.8, 153.6, 145.7, 140.6, 137.4, 127.5, 126.6, 122.1, 121.3, 120.9, 119.8, 111.2. MS m/z : 282 (M^+), 284 (M^++2). HR-MS (EI) Calcd for $C_{15}H_7ClN_2O_2$: 282.0196. Found: 282.0193.

8-fluoroellipticine quinone (27k)

Yield 70%; mp 320-322 °C (EtOAc); IR (ATR) ν : 3226, 1635, 1618 cm^{-1} . 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.32 (1H, br s), 9.41 (1H, s), 8.51 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.99 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.58 (1H, d, $J=6.5$ Hz), 7.53 (1H, d, $J=6.5$ Hz), 7.08-7.12 (1H, m). ^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 182.1, 175.2, 160.1, 157.6, 152.3, 140.6, 138.2, 137.2, 130.5, 126.8, 120.9, 119.8, 111.3. MS m/z : 266 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $C_{15}H_7FN_2O_2$: 266.0492. Found: 266.0488.

8-nitroellipticine quinone (27l)

Yield 66%; mp 320-322 °C (EtOAc); IR (ATR) ν : 3260, 1683, 1652 cm^{-1} . 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.63 (1H, br s), 9.65 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.63 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.17 (1H, s), 7.03 (1H, s), 6.91 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.34 (1H, t, $J=8.0$ Hz). ^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 183.1, 172.3, 160.1, 153.4, 140.8, 138.5, 135.2, 129.3, 128.0, 126.8, 120.9, 120.8, 120.0, 115.2, 111.2. MS m/z : 293 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $C_{15}H_7N_3O_4$: 293.0437. Found: 293.0421.

8-trifluoromethylellipticine quinone (27m)

Yield 60%; mp 313-315 °C (EtOAc); IR (ATR) ν : 3230, 1649, 1620 cm^{-1} . 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.03 (1H, br s), 9.45 (1H, s), 8.43 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 8.46 (1H, s), 7.92 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 7.47-7.50 (1H, m). ^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 183.1, 171.0, 159.4, 152.6, 144.8, 140.8, 137.6, 131.0, 129.7, 126.9, 137.2, 126.4, 123.0, 120.8, 119.6, 112.3. MS m/z : 316 (M^+). HR-MS (EI) Calcd for $C_{16}H_7F_3N_2O_2$: 316.0460. Found: 316.0448.

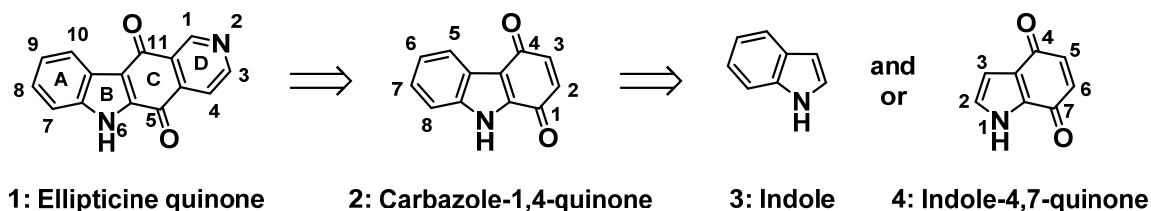
結 論

キノン構造は、ユビキノン、ピロロキノリンキノン (PQQ) やビタミン K などのビタミン様物質やビタミンの構造中に含まれており、生体内では電子伝達系や酸化還元の補酵素として重要な役割を担っている。また、現在臨床で用いられている抗がん剤の mitomycin C、daunomycin や mitoxantrone にも、キノン構造が含まれている。一方、近年では、様々な種を起源としてキノン構造を含む新しい縮合複素環系化合物が次々に単離・構造決定されてきており、生物活性として抗腫瘍活性のみならず、抗原虫活性、抗菌活性、抗マラリア活性などを有することが併せて報告されている。²⁾ このようにキノンを含む縮合複素環化合物は、新しい医薬品やそのリード化合物となる可能性を多分に秘めていると考えることができる。

Ellipticine は、1959 年 Goodwin ら⁹⁾ により *Ochrosia elliptica* から単離・構造決定された四環性 pyrido[4,3-*b*]carbazole アルカロイドであり、生物活性として、高い抗腫瘍活性と抗マラリア活性を有することで注目され、多くの研究グループにより全合成および構造-活性相関研究が実施されてきた。¹⁰⁾ 特に、その 2 位へアルキル基導入した四級塩、6 位へのアルキル基の導入、および 9 位にメトキシ基あるいは水酸基を導入することで生物活性が増強することがこれまでに報告されている。¹¹⁾ この構造活性研究の中から、ellipticine 誘導体である celiptinium、すなわち、*N*-methyl-9-hydroxyelliptinium が乳がんの骨髄転移治療薬として開発され、臨床応用されている。¹²⁾ Ellipticine quinone (**1**) は、1984 年 Gribble ら¹³⁾ により ellipticine の合成中間体として初めて報告されたキノン構造を含む pyrido[4,3-*b*]carbazole-5,11-dione である。その後、Bernardo ら¹⁴⁾ は、*in vitro* 試験においてヒト子宮頸癌由来細胞株 Hela 細胞に対し、ellipticine quinone (**1**) が高い抗腫瘍活性を示すことを報告している。しかし、未だ ellipticine quinone 誘導体を使用した生物活性評価試験に関する報告は少なく限られていた。

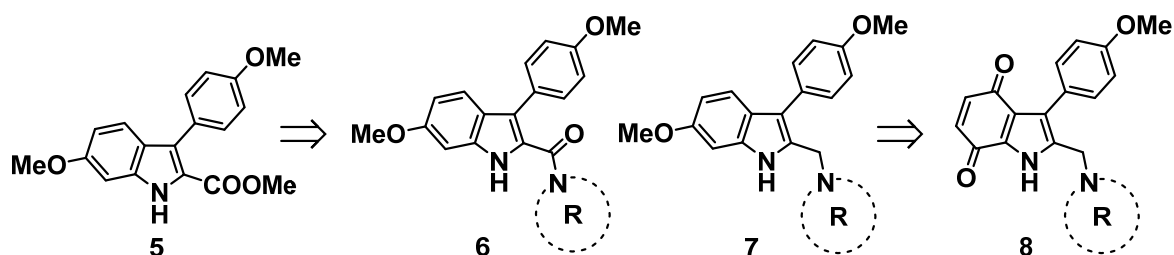
この点に着目し、著者は、新たな抗腫瘍活性化合物の探索研究を実施するキノン系縮合複素環化合物の基質として ellipticine quinone (**1**) を設定した。本研究課題は、ellipticine quinone (**1**) の構造-活性相関研究として、まずその四環性構造の必要性をみる目的で、環数を減少させた三環性 carbazole-1,4-quinone (**2**)、さらに二環性の indole (**3**) および indole-4,7-quinone (**4**) 骨格間での活性の強さを比較する。そして、ellipticine quinone (**1**)、carbazole-1,4-quinone (**2**) と、indole (**3**) の 3 種の骨格を基盤とした誘導体を合成し、ヒト大腸がん由来細胞株 HCT-116 お

よびヒト白血病細胞株 HL-60 に対する細胞増殖抑制活性試験を実施することで新たな医薬素材の創生を試みた。さらに、本課題を達成するため ellipticine quinone (**1**) の基本構造でもある carbazole-1,4-quinone (**2**) の簡便かつ効率的な新規合成手法の確立も研究課題として設定した (Scheme 1)。



Scheme 1

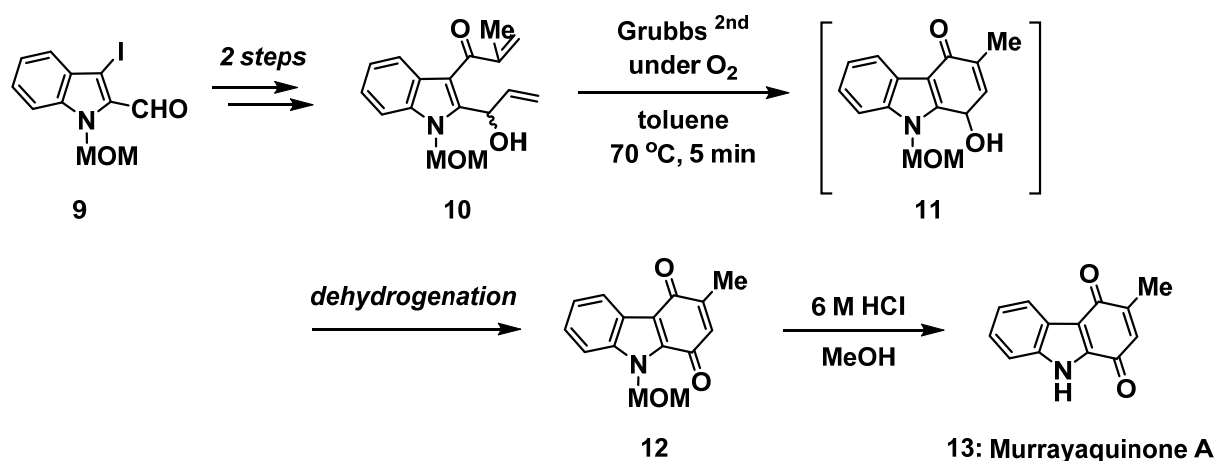
第 2 章では、indole (**3**) 及び indole-4,7-quinone (**4**) 誘導体の合成と抗腫瘍活性化合物の探索の経緯について述べた。6-Methoxy-3-(4-methoxyphenyl)indole を基盤に、その 2 位に様々な置換基を導入し 13 種類のインドール誘導体を合成すると共に、ヒト大腸癌由来細胞株 HCT-116 細胞およびヒト白血病細胞 HL-60 に対して細胞増殖抑制活性評価試験を実施した (Scheme 2)。その結果、インドール 2 位の置換基としてアミド型 **6** よりアミノメチル型 **7** の方が強い活性を示すことを明らかにできた。特に、強い活性を示したものとして 4-hydroxy-4-phenylpiperid-1-yl を側鎖にもつ化合物 **7** (IC_{50} : $3.93 \pm 0.09 \mu M$) を見出すことができた。さらに、indole-4,7-quinone の 2 位および 3 位に対しても同様の置換様式をもつ化合物 **8** を合成し、その活性評価試験を実施した。しかしながら、中程度の活性はあるものの、より作用の強い化合物を見出すことはできなかった。



Scheme 2

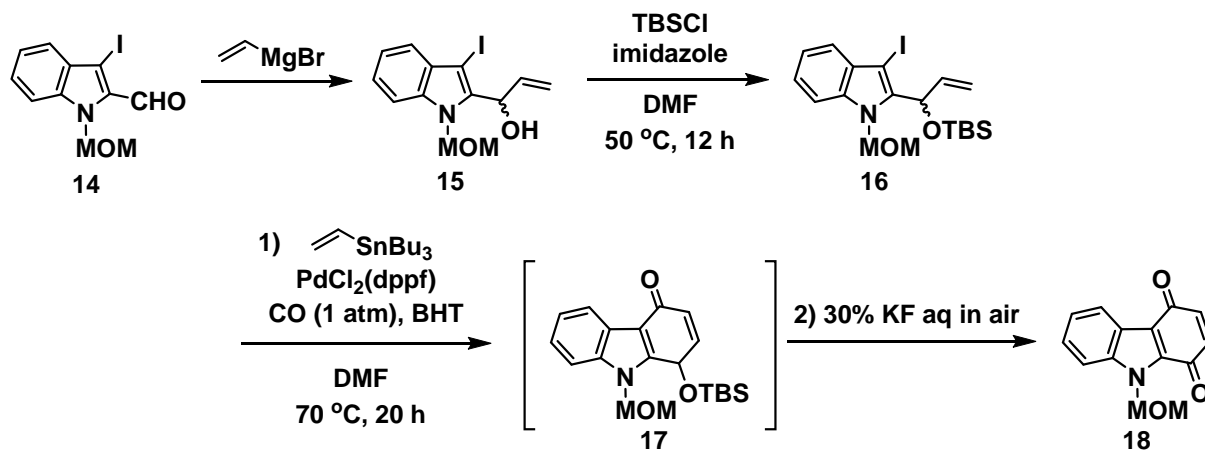
第 3 章では、carbazole-1,4-quinone 骨格の新規合成法の開発とその誘導体を合成し、抗腫瘍活性化合物探索を実施した経緯について述べた。まず、新たな carbazole-1,4-quinone の合成法の確立を目指し、RCM 反応を鍵反応とした murrayaquinone A の全合成を検討した (Scheme 3)。その中で、3-acryloyl-2-(1-hydroxyprop-2-enyl)indole **10** に対し、酸素気流中 RCM 反応を行うと

環化反応と脱水素反応が連続して進行し、carbazole-1,4-quinone が高収率で生成することを見出し、タンデム RCM-脱水素反応を鍵反応とした murrayaquinone A (**13**)の全合成を 4 工程総収率 43%で達成できた。



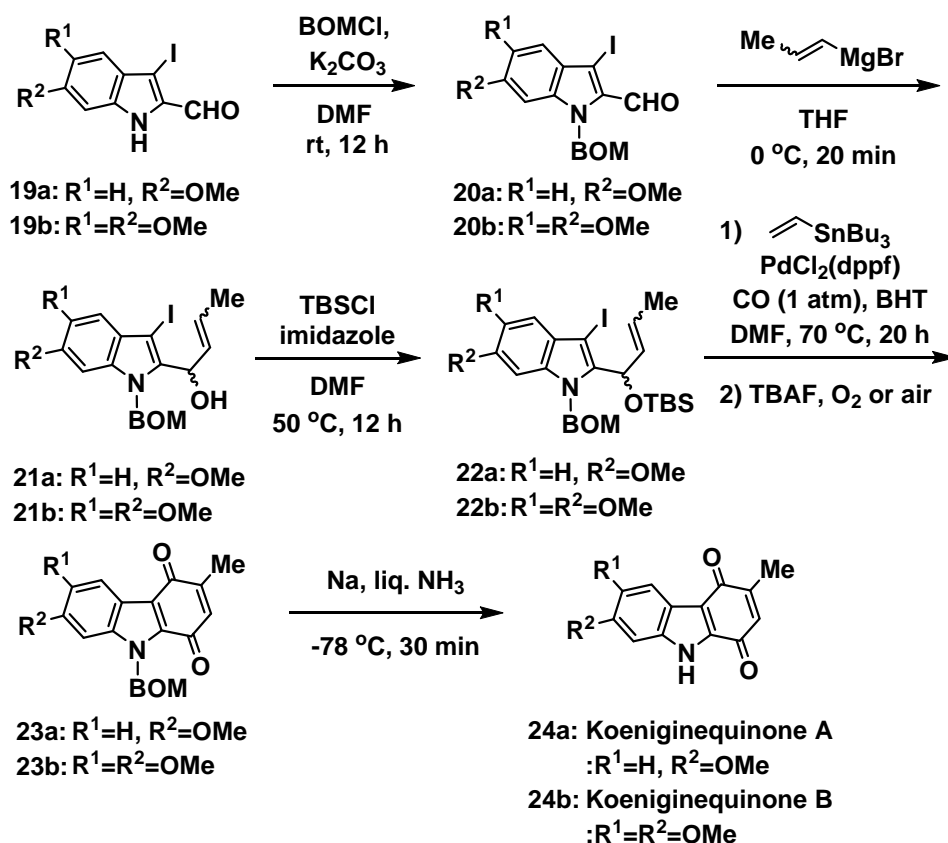
Scheme 3: Synthesis of murrayaquinone A (13**) by RCM and dehydrogenation reaction**

しかし、本合成ルートの鍵前駆体である 3-acryloyl-2-(1-hydroxyprop-2-enyl)indole **10** 合成は基質によっては低収率となる問題点が残った。そこで、より汎用性の高い合成ルートを確立するため、インドール 2 位と 3 位の置換基導入の手順を逆にすることで収率向上できると考え、改良合成を検討した (Scheme 4)。その結果、先に 2 位へ置換基導入した 2-allylindole **16** に対し、一酸化炭素挿入クロスカップリング反応によりインドール 3 位へのアシル基導入を行ったが本来の反応が進行せず、これまで報告例の少ない孤立したアルケンに対する cyclocarbonylation、続いて脱シリル化、酸化反応が連続して起こり、キノン部が一挙に形成される one-pot 反応が進行する新たな carbazole-1,4-quinone 骨格合成法を確立することができた。



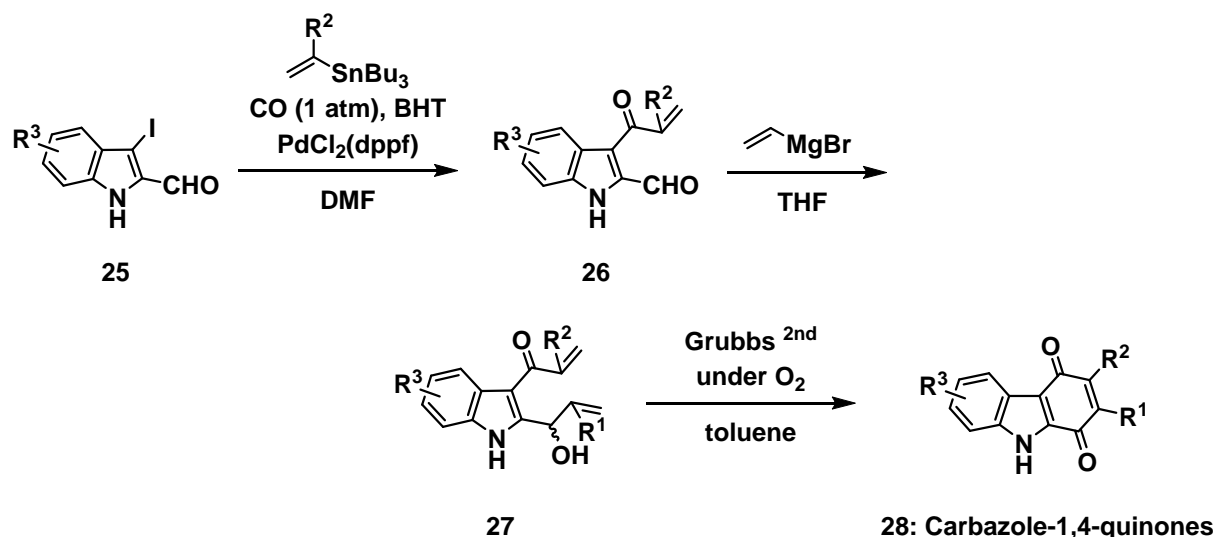
Scheme 4: Synthesis of carbazole-1,4-quinone by one-pot reaction

Scheme 5 に示すように、本法をさらに発展させ天然物である koeniginequinone (**24a**) および B (**24b**) の全合成を実施し、出発原料である 6-methoxyindole-2-carbaldehyde **19a** および 5,6-dimethoxyindole-2-carbaldehyde **19b** から koeniginequinone A (**24a**) および B (**24b**) の全合成を 5 工程で達成できた (総収率 40% および 24%)。

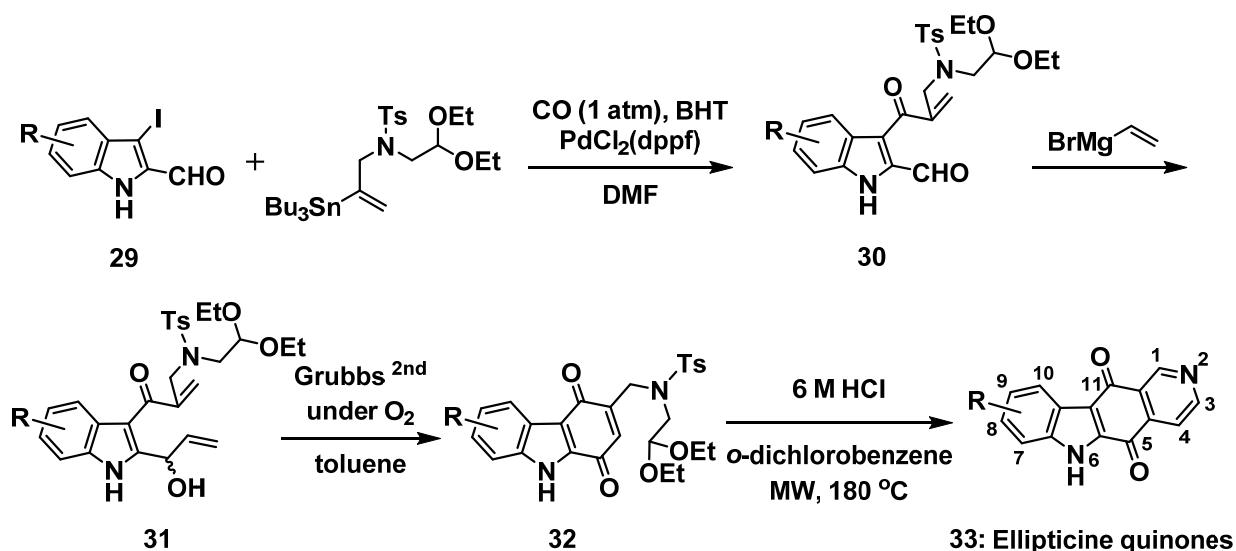


Scheme 5: Synthesis of Koeniginequinones (24a** and **24b**) by one-pot reaction**

また、もう一つの方法であるタンデム RCM-脱水素反応を鍵反応とした koeniginequinone 類の合成についても検討し、最終的に原料のインドール窒素原子に保護基を導入することなく、3 工程での全合成を達成した (総収率 42% および 39%)。なお、2 つの合成経路の開発により、carbazole-1,4-quinone 構造の A 環であるベンゼン環へ様々な置換基導入した 24 種類の carbazole-1,4-quinone 誘導体 **28** を合成した (Scheme 6)。そして、これらを使った細胞増殖抑制活性評価を実施した結果、活性の強い化合物 6-nitrocarbazole-1,4-quinone を見出すことができた。以上のように、天然物を含む一連の carbazole-1,4-quinone 誘導体合成を達成することができ、本骨格合成に対する有用な 2 つの合成法を開発することができた。



**Scheme 6: Synthesis of Carbazole-1,4-quinone derivatives
by tandem RCM-dehydrogenation**



Scheme 7: Synthesis of ellipticine quinone (33) by tandem RCM-dehydrogenation

Scheme 7 に示すように、第 4 章では、本研究の最終標的化合物である ellipticine quinone (**1**) の効率的な合成法の開発とより高活性な抗腫瘍活性化合物の探索について述べた。上述した carbazole-1,4-quinone の合成手法を活用し ellipticine quinone (**1**) のピリジン環部を構築するために、3 位に diethoxyethylaminomethyl 基をもたせた carbazole-1,4-quinone **32** を分子設計し、タンデム RCM-脱水素反応を鍵反応とした合成を検討した。その結果、3-iodoindole-2-carbaldehyde **29** から 4 工程で効率的な ellipticine quinone (**1**) の新規合成ルートを確認することができた (総収率 15%)。そして、本合成ルートを応用して ellipticine quinone (**1**) の 8 位および 9 位に種々の置換基を導入した 14 種の誘導体を合成し、細胞増殖抑制活性評価

試験を実施した結果、HCT-116 細胞において既存の抗腫瘍活性医薬品である camptotecin と同等の活性を示す 9-nitroellipticine quinone を見いだすことができた。

3 系列のキノンおよび関連化合物の構造-活性相関において、2,3,6-三置換インドール誘導体は、3 位にアリール基、2 位に(4-hydroxy-4-phenylpiperid-1-yl)methyl をもつ化合物が、強い活性を示すことを明らかにすることができた。

次に、carbazole-1,4-quinone 誘導体では、その 7 位に置換基を導入すると、合成した天然物そのものより強い活性を示す傾向であった。この傾向とは異なるが、6 位にニトロ基をもつ 6-nitrocarbazole-1,4-quinone が、非常に強い活性化合物であることを見出すことができた。

Ellipticine quinone 誘導体では、その 9 位に置換基を導入すると活性が強くなる傾向であり、9-nitroellipticine quinone が既存の医薬品と同程度の活性を示す化合物であることを明らかにすることができた。

以上のように、本研究では 3 系列の複素環キノン化合物等、すなわち ellipticine quinone とその誘導体、carbazole-1,4-quinone 系天然物とその誘導体および 2,3,6-三置換インドール誘導体とインドールキノン誘導体を、新たな合成手法により構築し、構造-活性相関研究を実施した。2 種のヒトがん細胞の評価系で、それぞれ有用な化合物を見出すことができたが、四環性構造の ellipticine quinone から環数が減少するに従って、活性の低下を示すことが分かった。その結果、四環性構造の ellipticine quinone 骨格が細胞増殖抑制に有用であると考えている。

次の展開としては、これら化合物を使い詳細な作用メカニズムの解明を実施し、さらに医薬品候補化合物としての最適化を実施して行くことで医薬品あるいはそのリード化合物の候補となる化合物の探索を目指したいと考えている。

引用文献

1. (a) Ministry of health, labour and welfare, “vital statics of Japan 2010” **2011**; (b) Non-small cell lung cancer collaborative group, *BMJ*, **1995**, 899; (c) Grønberg, B. H.; Sundstrøm S.; Kaasa S.; Bremnes R. M.; Fløtten O.; Amundsen T.; Hjelde H. H.; Jordhøy M. *Eur. J. Cancer*. **2010**, *46*, 2225.
2. (a) Hargreaves, R. H. J.; Hartley, J. A.; Batler, J. *Front. Biosci.* **2000**, *5*, E172; (b) Beall, H. D.; Winski, S. L. *Front. Biosci.* **2000**, *5*, D 639; (c) Sissi, C.; Palumbo, M. *Curr. Top. Med. Chem.* **2004**, *4*, 219; (d) Garuti, L.; Roberti, M.; Pizzirani, D. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2007**, *7*, 481; (e) S. R. Walker, E. J. Carter, B. C. Huff, and J. C. Morris, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3080.
3. Hagiwara, H.; Choshi, T.; Fujimoto, H.; Sugino, E.; Hibino, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5807.
4. (a) Choshi, T.; Uchida, Y.; Kubota, Y.; Nobuhiro, J.; Takeshita, M.; Hatano, T.; Hibino, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 1060; (b) Hieda, Y.; Choshi, T.; Uchida, Y.; Fujioka, H.; Fujii, S.; Hibino, S. *Chem. Pharm. Bull.*, **2012**, *60*, 1522.
5. (a) Choshi, T.; Sada, T.; Fujimoto, H.; Nagayama, C.; Sugino, E.; Hibino, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2535. (b) Choshi, T.; Sada, T.; Fujimoto, H.; Nagayama, C.; Sugino, E.; Hibino, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2593.
6. (a) Tohyama, S.; Choshi, T.; Matsumoto, K.; Yamabuki, A.; Ikegata, K.; Nobuhiro, J.; Hibino, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5263; (b) Yamabuki, A.; Fujinawa, H.; Choshi, T.; Tohyama, S.; Matsumoto, K.; Ohmura, K.; Nobuhiro, J.; Hibino, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5859; (c) Tohyama, S.; Choshi, T.; Matsumoto, K.; Yamabuki, A.; Hieda, Y.; Nobuhiro, J.; Hibino, S. *Heterocycles* **2010**, *82*, 397; (d) Choshi, T.; Hibino, S. *Heterocycles* **2009**, *77*, 85.
7. Fukuyama, Y.; Iwasaki, C.; Kodama, M.; Ochi, M.; Kataoka, K.; Shibata, K. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10007.
8. Hirayama, M.; Choshi, T.; Kumemura, T.; Tohyama, S. Nobuhiro, J.; Hibino, S. *Heterocycles* **2004**, *63*, 1765.
9. Goodwin, S.; Smith, A. F.; Horning, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 1903.
10. (a) Gribble, G. W. In *Advances in Heterocyclic Natural Product Synthesis*; Pearson, W. H., Ed.; JAI Press: Greenwich, CT, 1990, *1*, 43; (b) Knölker, H.-J.; Reddy, K. R. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4303; (c) Schmidt, A. W.; Reddy, K. R.; Knölker, H.-J. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3193.
11. Clarysse, A.; Brugarolas, A.; Siegenthaler, A.; Abele, P.; Cavalli, F.; de Jager, R.; Renard, G.; Rozencweig, M.; Hansen, H. H.; *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* **1984**, *20*, 243.
12. Ohashi, M.; Oki, T. *Opin Ther Pat* **1996**, *6*, 1285.
13. Gribble, G. W.; Saulnier, M. G.; Sibi, M. P.; Obaza-Nutaitis, J. A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4518.
14. Bernado, P. H.; Chai, C. C. L.; Heath, G. A.; Mahon, P. J.; Smith, G. D.; Waring, P.; Wilkes, B. A.

- J. Med. Chem.* **2004**, 47, 4958.
15. (a) Singh, M. P.; Hill, G. C.; Peoch, D.; Rayner, B.; Inabach, J. L.; Lown, J. W. *Biochemistry* **1994**, 33, 10271; (b) Chu, Y.; Hsu, M. T. *Nucleic Acids Res.* **1992**, 20, 4033; (c) Monnot, M.; Mauffret, O.; Simon, V.; Lescot, E.; Psaume, B.; Saucier, J. M.; Charra, M.; Belehradek, J., Jr.; Femandjian, S. *J. Biol. Chem.* **1991**, 25, 1820; (d) Fossé, P.; René, B.; Charra, M.; Paoletti, C.; Saucier, J. M. *Mol. Pharmacol.* **1992**, 42, 590; (e) Froelich-Ammon, S. J.; Patchan, M. W.; Osheroff, N.; Thompson, R. B. *J. Biol. Chem.* **1995**, 270, 14998.
 16. (a) Paci, G.; Veal, C.; Bardin, D.; Levêque, N.; Wildmer, J.; Beijnen, A.; Astier, E.; Chatelut, *Eur. J. Cancer* **2014**, 50, 2010; (b) Sherer, C.; Shape, T. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 97, 552.
 17. Wright, A. E.; Pomponi, S.; Cross, S. S.; McCarthy, P. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4772.
 18. Zhang, H. Z.; Drewe, J.; Tseng, B.; Kasibhatla, S.; Cai, S. X. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 3649.
 19. Abreu, S.; Castanheira, E. M.; Queiroz, M. J.; Ferreira, P. M.; Vale-Silva, L. A.; Pinto, E. *Nanoscale Res. Lett.* **2011**, 6, 482.
 20. Hatae, N.; Nagayama, T.; Esaki, H.; Kujime, E.; Minami, M.; Ishikura, M.; Choshi, T.; Hibino, S.; Okada, C.; Toyota, E.; Nagasawa, H.; Iwamura, T. *Heterocycles* **2014**, 88, 663.
 21. (a) Takeya, K.; Itoigawa, M.; Furukawa, H. *Eur. J. Pharmacol.* **1989**, 169, 137; (b) Itoigawa, M.; Kashiwada, Y.; Ito, C.; Furukawa, H.; Tachibana, Y.; Bastow, K.; Lee, K.-H. *J. Nat. Prod.* 2000, 63, 893; (c) Bernard, P. H.; Chai, C. L. L.; Heath, G. A.; Mahon, P. J.; Smith, G. D. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 4958; (d) Hatae, N.; Satoh, R.; Chiba, H.; Osaki, T.; Nishiyama, T.; Ishikura, M.; Abe, T.; Hibino, S.; Choshi, T.; Okada, C.; Toyota, E. *Med. Chem. Res.* **2014**, 23, 4956; (e) Shin-ya, K.; Tanaka, M.; Furihata, K.; Hayakawa, Y.; Seto, H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4943; (f) Shin-ya, K.; Kunigami, T.; Kim, J.-S.; Furihata, K.; Hayakawa, Y.; Seto, H. *Biosci. Biotech. Biochem.* **1997**, 61, 1768; (g) Tanaka, M.; Shin-ya, K.; Furihata, K.; Hayakawa, Y.; Seto, H. *J. Antibiot.* **1995**, 48, 326; (h) Shin-ya, K.; Shimizu, S.; Kunigami, T.; Furihata, K.; Hayakawa, Y.; Seto, H. *J. Antibiot.* **1995**, 48, 574; (i) Rickards, R. W.; Rothschild, J. M.; Willis, A. C.; de Chazal, N. M.; Kirk, J.; Kirk, K.; Saliba, K. J.; Smith, G. D. *Tetrahedron* **1999**, 55, 13513; (j) Matsumoto, K.; Choshi, T.; Hourai, M.; Zamami, Y.; Sasaki, K.; Abe, T.; Ishikura, M.; Hatae, N.; Iwamura, T.; Tohyama, S.; Nobuhiro, J.; Hibino, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 4762.
 22. (a) Wu, T.-S.; Ohta, T.; Furukawa, H. *Heterocycles* **1983**, 20, 1267; (b) Takeya, K.; Itoigawa, M.; Furukawa, H. *Eur. J. Pharmacol.* **1989**, 169, 137.
 23. (a) Ramesh, K.; Kapil, R. S. *Chem. Ind. (London)* **1986**, 614; (b) Idem *J. Nat. Prod.* **1987**, 50, 932; (c) Martin, T.; Moody, C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 235; (d) Yogo, M.; Ito, C.; Furukawa, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, 39, 328; (e) Miki, Y.; Hachiken, H. *Synlett* 1993, 333; (f) Matsuo, K.; Ishida, S. *Chem. Express* **1993**, 8, 321; (g) Hagiwara, H.; Choshi, T.; Nobuhiro, J.;

- Fujimoto, H.; and Hibino, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 1325; (h) Knölker, H.-J.; Bauermeister, M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 11221; (i) Wada, A.; Hirai, S.; Hanaoka, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 416; (j) Akermark, B.; Oslob, J. D.; Heuschert, U. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1325; (k) Murakami, Y.; Yokoo, H.; Watanabe, T. *Heterocycles* **1998**, *49*, 127; (l) Murphy, W. S.; Bertrand, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 4115; (m) Chowdhury, B. K.; Jha, S.; Kar, B. R.; Saha, C. *Indian J. Chem., Sect B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **1999**, *38B*, 1106; (n) Hagiwara, H.; Choshi, T.; Fujimoto, H.; Sugino, E.; Hibino, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 1948; (p) Bouaziz, Z.; Nebois, P.; Poumaroux, A.; Fillion, H. *Heterocycles* **2000**, *52*, 977; (q) Mal, D.; Senapati, B. K.; Pahari, P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3768.
24. (a) Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117; (b) Compain, P. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1829.
25. Hérisson, J.-L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161.
26. (a) Evans, P.; Grigg, R.; Monteith, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5247; (b) Yang, C.; Murray, W. V.; Wilson, L. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1783; (c) Dieltiens, N.; Stevens, C. V.; Vos, D. D.; Allaert, B.; Drozdak, R.; Verpoort, F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8995; (d) Yang, Q.; Li, X.-Y.; Wu, H.; Xiao, W.-J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3893.
27. Saha, C.; Chowdhury, B. K. *Phytochemistry*, **1998**, *48*, 363.
28. (a) Donohoe, T. J.; Fishlock, L. P.; Basutto, J. A.; Bower, J. F.; Procopiou, P. A.; Thompson, A. L. *Chem. Commun.* **2009**, 3008; (b) Nielsen, T. E.; Quement, S. L.; Juhl, M.; Tanner, D. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8013.
29. (a) Hogan, I.; Jenkins, P.; Sainsbury, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6505; (b) Dharmasena, P. M.; Shannon, V. R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7119; (c) Hall, R. J.; Jackson, A. H.; Oliveira-Campos, A. M. F.; Queriroz, M.-J. R. P.; Shannon, P. V. R. *Heterocycles* **1990**, *31*, 401; (d) Dračinský, M.; Sejbál, J.; Rygerová, B.; Stiborová, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6893; (e) Konakahara, T.; Kiran, Y. B.; Okuno, Y.; Ikeda, R.; Sakai, N. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2335; (f) Lee, H.-Y.; Chen, G. S.; Chen, C.-S.; Chern, J.-W. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 454.
30. Sherer, C.; Shape, T. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 552.
31. Queiroz, M. J.; Abreu, A. S.; Carvalho, M. S.; Ferreira, P. M.; Nazareth, N.; Nascimento, M. S. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 5584.
32. Queiroz, M. J.; Calhella, R. C.; Vale-Silva, L. A.; Pinto, E.; Nascimento, M. S. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1893.
33. Catanheira, E. M. S.; Abreu, A. S.; Queiroz, M. J.; Ferreira, P. M. T.; Coutinho, P. J. G.; Nazareth, N.; Nascimento, M. S. J. *J. Photochem. Photobio. A: Chem.* **2009**, *206*, 220.
34. Dupeyre, G.; Chabot, G. G.; Thoret, S.; Cachet, X.; Seguin, J.; Guénard, D.; Tillequin, F.; Scherman, D.; Koch, M.; Michel, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4410.

35. Moody, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 1333.
36. Coowar, D.; Bouissac, J.; Hanbali, M.; Paschaki, M.; Mohier, E.; Luu, B. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6270.
37. Tokuyama, H.; Kaburagi, Y.; Chen, X.; Fukuyama, T. *Synthesis* **2000**, 429.
38. (a) Ramesh, K.; Kapil, R. S. *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 932; (b) Knölker, H.-J.; Reddy, K. R. *Heterocycles* **2003**, *60*, 1049; (c) Chakraborty, S.; Chattopadhyay, G.; Saha, C. *J. Heterocycl. Chem.* **2011**, *48*, 331.
39. Dierk, K. *Synthesis*, **1985**, 186.
40. Nagarajan, R.; Rajagopal, N.; *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 736
41. Nielsen, T. E.; Qument, S. L.; Juhl, M.; Tanner, D. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8013.
42. Donohoe, T. J.; Fishlock, L. P.; Basutto, J. A.; Bower, J. F.; Procopiou, P. A.; Thompson, A. L. *Chem. Commun.* **2009**, 3008.
43. Lee, H.-Y.; Chen, G. S.; Chen, C.-S.; Chern, J.-W. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 454.

謝 辞

本研究の推進中、御懇篤な御指導、御鞭撻を賜りました福山大学薬学部医薬品化学研究室 町支 臣成教授に謹んで深謝いたします。

本研究に、御助言、御協力を賜った、福山大学医薬品化学研究室 日比野 俐名誉教授に深謝いたします。

また細胞増殖抑制試験の実施とともに、終始御指導、御鞭撻を賜りました北海道医療大学薬学部薬品物理化学研究室 波多江 典之准教授に謹んで深謝いたします。

本研究に、御助言、御協力を賜った、北海道医療大学薬学部薬品創薬化学研究室 石倉 稔教授に深謝いたします。

本研究の推進中、副指導教員として、御指導、御鞭撻を賜りました福山大学薬学部生化学研究室 森田 哲生教授、薬物治療学研究室 井上 敦子教授に謹んで深謝いたします。

また、本研究に御協力を賜りました福山大学医薬品化学研究室 6, 5, 4 年生諸氏に深謝いたします。