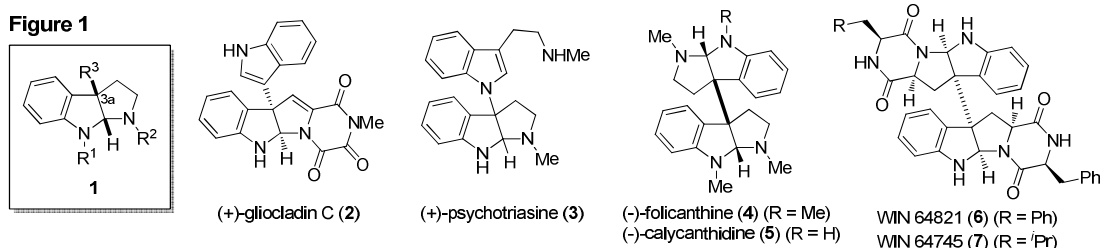


天然物合成を指向した 3a 位置換ピロロインドリン骨格のワンポット構築反応

明治薬大 ○田湯正法、樋口和宏、石崎貴子、川崎知己

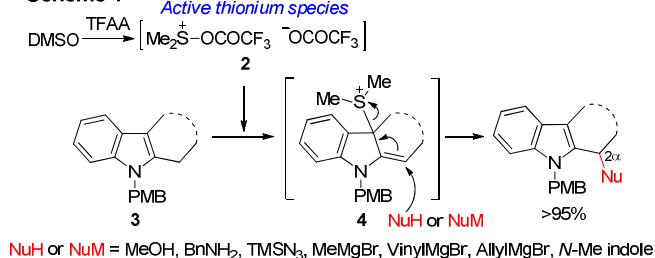
3a 位置換ピロロインドリン骨格 **1** を有する天然物 (Figure 1) は数多く存在し、多様な生物活性を示すことから注目を集めている。また、3a 位に炭素鎖や芳香環、ヘテロ原子が結合したものや二量化したものなど、様々な置換様式があるため合成化学的にも興味深く、多くの合成例が報告されている。¹⁾ 最近、**1** の構築反応として、トリプタミンまたはトリプトファンの超原子価ヨウ素試薬による酸化的環化反応、^{2a)} NBS による環化に続く 3a 位置換反応、^{2b)} オキシインドールの還元的環化反応、^{2c)} 1-ヒドロキシインドールの環化に伴う 3a 位置換反応 ^{2d)} などが報告されている。しかしながら、様々な置換形式に適用可能な反応はこれまでになく、より効率的で一般性の高い **1** の構築反応の開発が望まれている。

Figure 1



最近、我々はスルホキシドと酸無水物から生じる活性チオニウム種 **2** を用いた 2 位置換インドール **3** の 2α 位官能基化反応を開発した (Scheme 1)。³⁾ すなわち、**3** のインドール 3 位が **2** に攻撃して中間体 **4** を生じ、その後、求核種との反応で 2α 位にワンポットで置換基を導入するものである。今回、本反応を 3 位置換インドールであるトリプタミン誘導体に適用したところ、3a 位置換ピロロインドリン骨格 **1** のワンポット構築反応を見出したので報告する。

Scheme 1



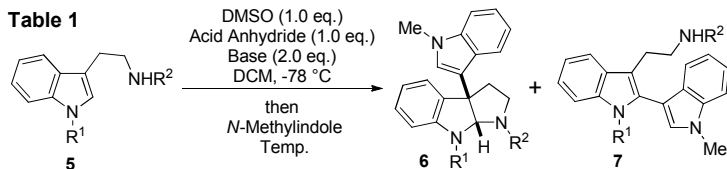
NuH or NuM = MeOH, BrNH₂, TMSN₃, MeMgBr, VinylMgBr, AllylMgBr, *N*-Me indole

1. 3a 位置換ピロロインドリンの構築

まず、**5a** と DMSO のジクロロメタン溶液に TFAA を加え、10 分後に求核種として *N*-メチルインドールを反応させると 3a 位置換ピロロインドリン **6a** を収率 38% で得、**5a** を 34% 回収した (Table 1, entry 1)。次に置換基 R¹ について検討を行い、Boc 基では反応が進行しなかったものの (entry 2)、電子供与性のメチル基では収率 74% で目的物 **6c** を与えた (entry 3)。また、アリル基では **6d** の他、**7d** が副生した (entry 4)。

そこで塩基を添加したところ、**7d** の生成を抑え、**6d** の収率が向上した (entry 5)。検討の結果、酸無水物に Tf₂O を用い、求核種を加えた後 0 °C に昇温させる条件が最も良い収率で **6d** を与えた (entry 6)。また、R² の嵩が小さい **5e** では、95% で **6e** を得た (entry 7)。

Table 1



entry	5	R ¹	R ²	Acid Anhydride	Base	indole (eq.)	Temp. (°C)	yield (%)		recovery of 5 (%)
								6	7	
1	5a	H	Boc	TFAA	none	5.0	-40	6a 38	7a -	34
2	5b	Boc	Boc	TFAA	none	5.0	-40	6b -	7b -	96
3	5c	Me	Boc	TFAA	none	5.0	-40	6c 74	7c -	-
4	5d	Allyl	Boc	TFAA	none	5.0	-40	6d 11	7d 60	-
5	5d	Allyl	Boc	TFAA	DTBP	5.0	-40	6d 48	7d -	-
6	5d	Allyl	Boc	Tf ₂ O	DTBP	1.0	0	6d 72	7d -	-
7	5e	Me	CO ₂ Me	Tf ₂ O	DTBP	1.0	0	6e 95	7e -	-

DCM: Dichloromethane, DTBP: 2,6-Di-*tert*-butylpyridine

続いて **5e** を用いて求核種の検討を行い (Table 2)、gliocladin C (**2**)⁴⁾ などが有するインドール (entry 1) の他、アニリン類も導入できた (entries 2 and 3)。また、求核種として 5-ブロモ-2,3-ジヒドロトリプタミンを反応させ、続く DDQ 酸化を行うと、psychotriasine (**3**)⁵⁾ などの基本骨格である **6i** を与えた (entry 4)。

2. ビスピロロインドリン骨格の構築

次に、求核種としてトリプタミン誘導体 **5e** を用い、ビスピロロインドリン骨格の構築を試みた。まず、基質として **5e** を用いて反応を行い、求核種としてもう一分子の **5e** を添加すると、ホモカップリングが進行し、ビスピロロインドリン **8** がワンポットで得られた (Scheme 2, condition a)。

続いて、本反応をトリプトファン誘導体 **5f** にも適用し、ホモカップリング体 **9** を得た (condition b)。さらに、基質としてトリプタミン **5e**、求核種としてトリプタミン **5g** を用いると **10** が生成し、これまでに類のないワンポットでのヘテロカップリングを実現させた (Scheme 3)。なお、**8a** と **10a** はそれぞれ、Red-Al による還元を行い、(±)-folicanthine (**4**) と (±)-calycanthidine (**5**) に導いた (Scheme 4)。

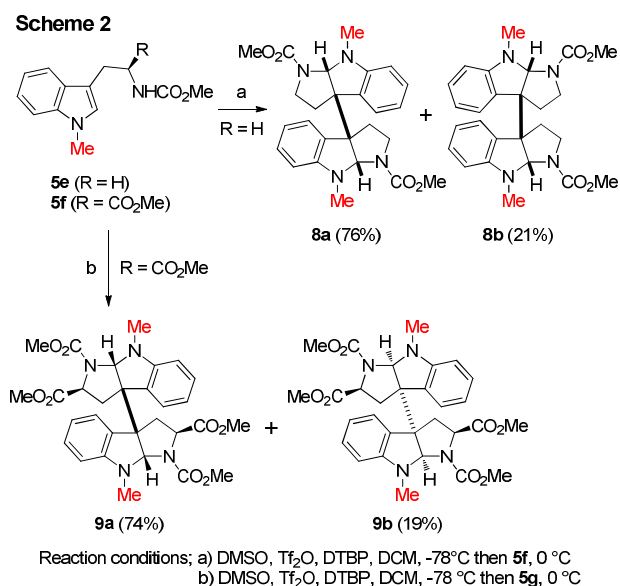
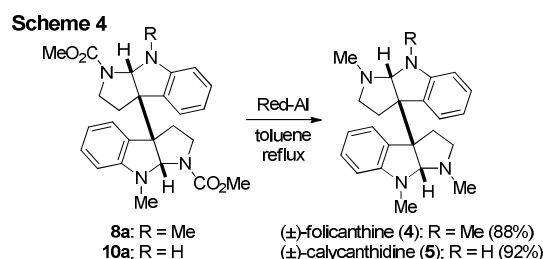
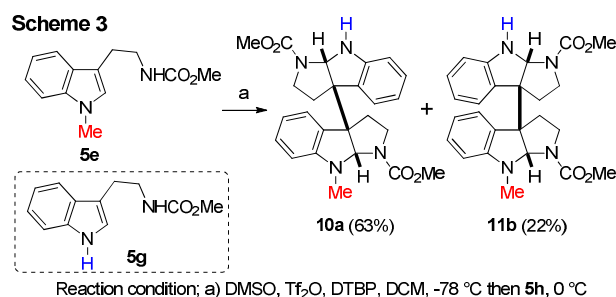


Table 2

entry	Nu	6	R	yield (%)
1		6f		96
2		6g		91
3		6h		90
4		6i		91*

* DDQ酸化後の収率



本反応により、様々な置換様式を有する 3a 位置換ピロロインドリン骨格 **1** の効率的な合成法を見出した。さらに、ビスピロロインドリン合成においてはワンポット反応でありながら、ホモカップリングのみならず、ヘテロカップリングにも適用できた。本反応は **1** を基本骨格とする種々の天然物を容易に合成できる有用な反応であると考えている。

References

- (1) P. Ruiz-Sanchis, S. A. Savina, F. Albericio, M. Álvarez, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1388. (2) Represented references see (a) D. Kajiyama, T. Saitoh, S. Yamaguchi, S. Nishiyama, *Synthesis* **2012**, 1667; (b) Y. Wang, C. Kong, Y. Du, H. Song, D. Zhang, Y. Qin, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2793; (c) S. Takiguchi, T. Iizuka, Y. Kumakura, K. Murasaki, N. Ban, K. Higuchi, T. Kawasaki, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1126; (d) F. Yamada, A. Goto, M. Somei, *Heterocycles* **2000**, *53*, 1255. (3) (a) K. Higuchi, M. Tayu, T. Kawasaki, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6728; (b) M. Tayu, K. Higuchi, M. Inaba, T. Kawasaki, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 496. (4) Y. Usami, J. Yamaguchi, A. Numata, *Heterocycles* **2004**, *63*, 1123. (5) H. Zhou, H. -P. He, Y.-H. Wang, X.-J. Hao, *Helv. Chim. Acta* **2010**, *93*, 1650.