

3, 4位中員環縮環インドール類の効率合成法の開発

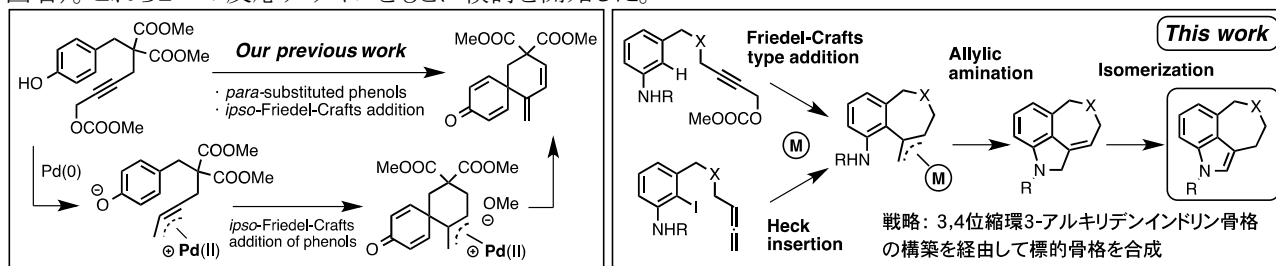
千葉大学大学院薬学研究院 薬化学研究室
根本 哲宏

1. 背景

インドールの3,4位から中員環が縮環した有機分子には生物活性を示すものが数多く存在することから、その骨格構築法の開発に注目が集まっている。最近報告された合成手法としては、パラジウム触媒を用いる Larockインドール合成を利用した方法や、ロジウム触媒による α -イミノカルベンの生成を利用した方法、ロジウム触媒を用いたC-H結合活性化を経由した方法などが挙げられる。しかし、これらの触媒系には幅広い縮環サイズ・様々な置換パターンに適用できないといった問題点が残されており、より汎用性の高い合成手法の開発が望まれていた。そこで本研究では、3,4位中員環縮環インドール類の汎用性の高い新規合成法開発を行い、天然物合成研究への展開、生物活性化合物の探索を目指すこととした。

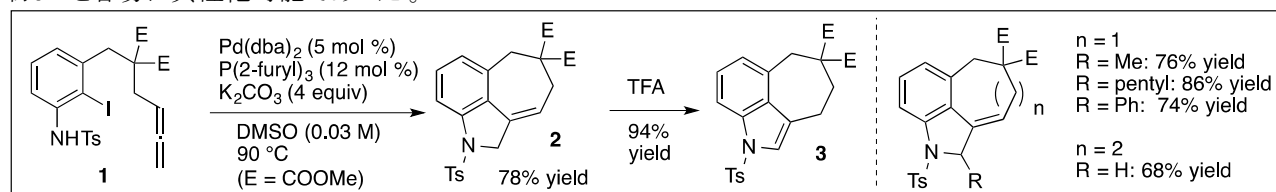
2. 方法

私達はこれまでにパラジウム触媒によるプロパルギルカーボネートの活性化を利用したパラ置換型フェノール類の分子内 *ipso*-Friedel-Crafts型付加を利用したスピロクロヘキサジエノン類の合成法開発に成功している(下図左)¹。本反応系において、メタ置換型アニリン誘導体を基質として用いれば、 η^3 -プロパルギルパラジウム(II)錯体への分子内Friedel-Crafts型付加に続くアリル位アミノ化反応により3-アルキリデンインドリン誘導体が得られると予想した。生成物は異性化により標的骨格へと変換可能と考えらえる。一方、中間体の σ -アリルパラジウム(II)錯体は、アレン部位を持つヨウ化アリール誘導体の分子内Heck挿入によっても調製可能である(下図右)。これら2つの反応デザインをもとに検討を開始した。



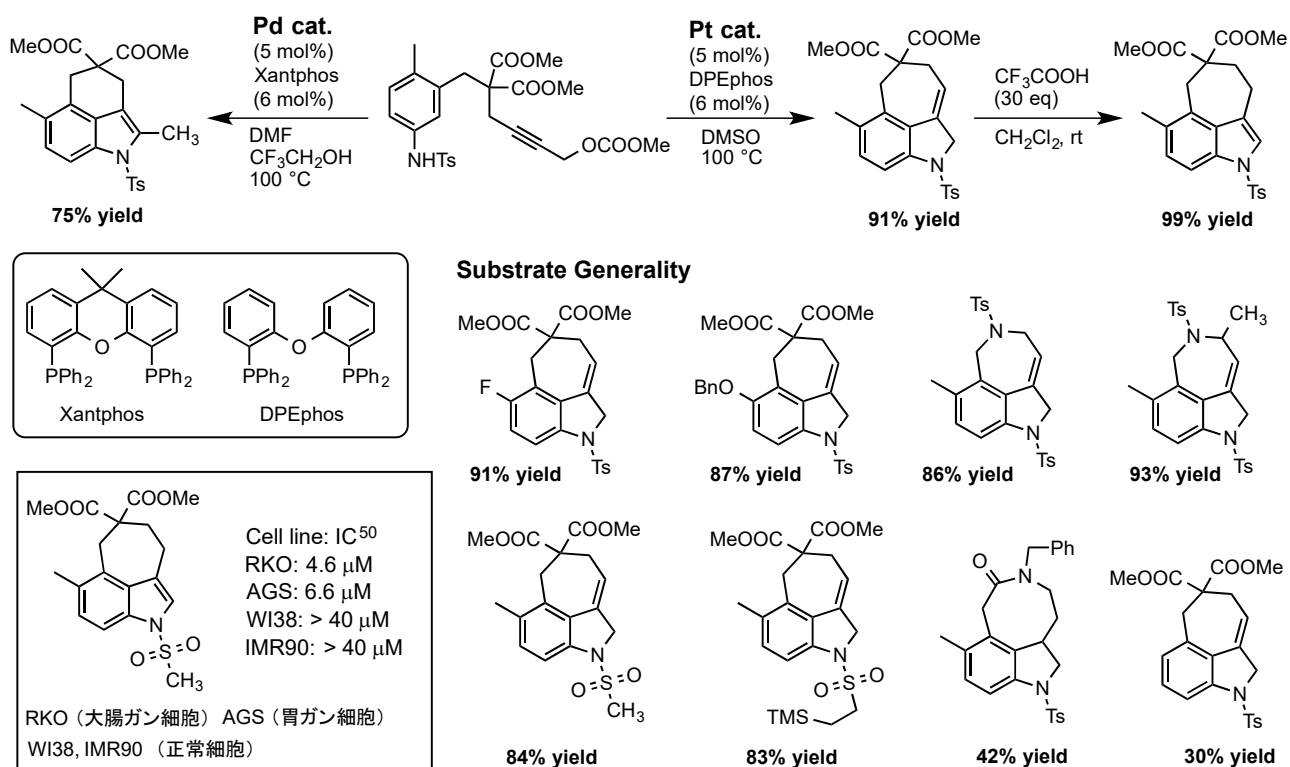
3. 結果

まず、ヨウ化アリール誘導体のアレンへの分子内Heck挿入を基盤とした合成法を検討した。基質**1**に対して5 mol %のPd(dba)₂存在下、溶媒、配位子の検討を行った結果、DMSO溶媒中、12 mol %のP(2-furyl)₃を用いた場合に良好な収率にて目的物**2**が得られた。本条件を最適条件として設定し、基質一般性の検討を行った。その結果、アレン上・側鎖上に様々な置換パターンを持つ基質に加え、8員環型生成物を与える基質にも適用可能であり、幅広い基質適用範囲を持つことがわかった。また、トリフルオロ酢酸で処理することで目的骨格を持つ生成物**3**へと容易に異性化可能であった²。

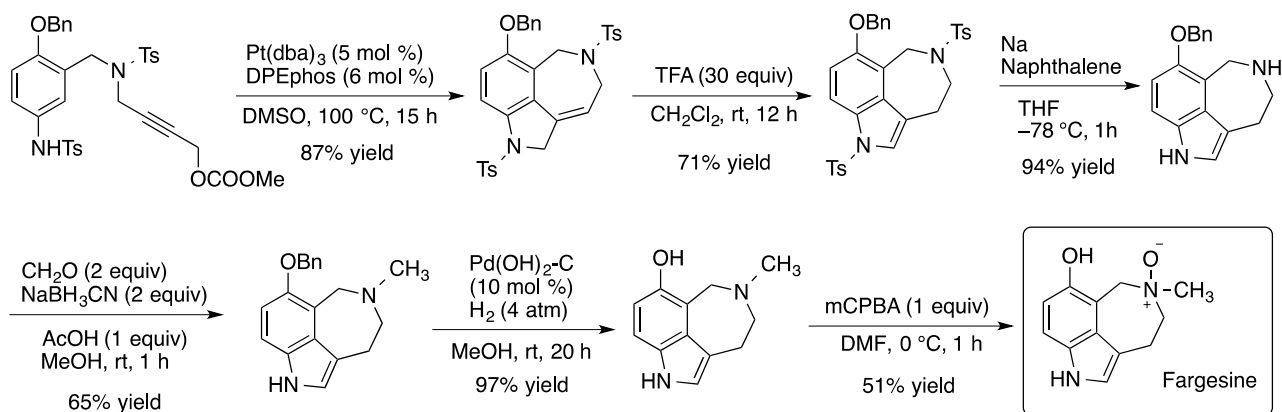


続いて、パラジウム触媒を用いるFriedel-Crafts型置換反応を用いる縮環分子の合成法開発を検討した。まず、下図に示す側鎖にプロパルギルカーボネート部位を持つアニリン誘導体に対してパラジウム触媒を作用させたところ、想定通りの反応は進行せず、6員環が縮環した3環性化合物が主生成物として得られた。目的の反応ではないものの、標的骨格を持つ化合物であることから条件の最適化を行った結果、Xantphosを配位子とした場合に3,4位に6員環が縮環した2-メチルインドール誘導体を75%の収率にて得た。本反応は π -アレニルパラジウム錯体の生成を経由して進行していると考えられる。

目的の反応を促進するため関連する文献を精査した結果、極性溶媒中でのPt触媒の利用が η^3 -プロパルギル錯体の優先的な生成に効果的であるとわかった。実際にプラチナ触媒を用いて検討を行った結果、目的の反応の進行が確認された。さらに、配位子の検討を行った結果、DPEphosを配位子とした場合に3環性の3-アルキリデンインドリン誘導体が高収率で得られた。生成物は酸性条件で処理する事で、3,4位に7員環が縮環したインドール誘導体へと効率良く異性化した。本触媒反応は様々な基質に適用可能であり、インドール2位に置換基を持たない3,4-位縮環インドール誘導体の有用な合成法となり得ることを示した。7員環縮環分子のみならず、8員環縮環型分子の合成にも適用可能であった。一方、アニリン性窒素のパラ位に置換基を持たない基質を用いた場合には、オルト位、パラ位での反応位置選択性の問題により、収率の低下がみられている。得られた生成物のガン細胞毒性を調べた結果、胃がん、大腸がん細胞に対して高い細胞増殖抑制活性を示す化合物が見ついている。本化合物は正常細胞に対して低毒性であったことから、医薬化学的な観点で魅力的な化合物であると言える³。



開発した合成反応を天然物合成研究に展開した。ファルゲシンは2006年、Zhuらによってミカン科植物、*Evodia fargesii* Dodeから単離、構造決定された天然物である。N-オキシド架橋により連結された7員環縮環インドール骨格が構造上の特徴としてあげられる。今回、本天然物の合成にプラチナ触媒反応系を応用した。市販の化合物より4工程にて合成した次ページの基質に対して、5 mol%のプラチナ触媒存在下、縮環骨格構築反応を行ったところ、87%の収率にて目的物を得た。トリフルオロ酢酸にて処理してインドールへと異性化した後、両トシル基を金属ナトリウムにより除去した。2級アミンに対して還元的アルキル化の条件を用いることでメチル基を導入し、 $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$ を触媒として用いた接触水素化によりベンジル基を除去した。最後に3級アミンの選択的な酸化を検討した。無保護インドールの酸化的条件への不安定性から収率に改善の余地を残すものの、DMF溶媒中、mCPBAにて酸化することで51%収率にてファルゲシンを得た⁴。



4. まとめ

本研究により、パラジウム触媒、およびプラチナ触媒を用いる2種類の3,4位中員環縮環インドール骨格の合成法を開発した。いずれも良好な基質一般性を有し、高収率にて標的骨格を持つ生成物を与えることがわかった。反応生成物から抗腫瘍活性を示す化合物も見つかってきており、医学系研究者との共同研究をベースとした医薬化学研究への展開もスタートしている。また、開発したプラチナ触媒反応系を天然物合成に応用することで、合成化学的な有用性を実証した。現在、当該骨格を持つ他の天然物合成についても検討を開始している。

5. 発表論文、参考文献

- 1) Nemoto, T.; Zhao, Z.; Yokosaka, T.; Suzuki, Y.; Wu, R.; Hamada, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2217–2220.
- 2) Nakano, S.; Inoue, N.; Hamada, Y.; Nemoto, T. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2622–2625.
- 3) Suzuki, Y.; Tanaka, Y.; Nakano, S.; Dodo, K.; Yoda, N.; Shinohara, K.; Kita, K.; Kaneda, A.; Sodeoka, M.; Hamada, Y.; Nemoto, T. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 4418–4421.
- 4) Tanaka, Y.; Suzuki, Y.; Hamada, Y.; Nemoto, T. *Heterocycles* in press.