

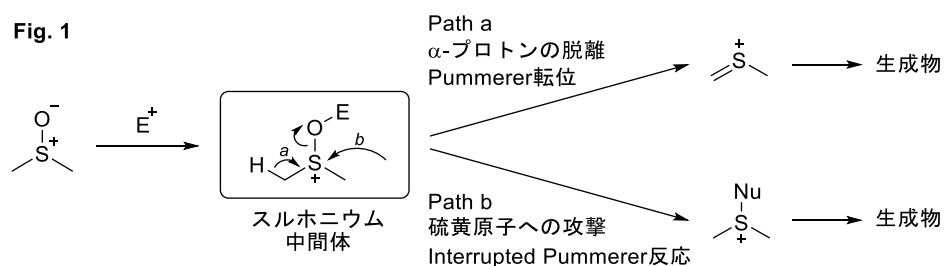
# インドール誘導体における分子間 interrupted Pummerer 反応の開発とピロロインドリンアルカロイド合成への応用

## Development of Intermolecular Interrupted Pummerer Reaction with Indole Derivatives and Application to Synthesis of Pyrroloindoline Alkaloids

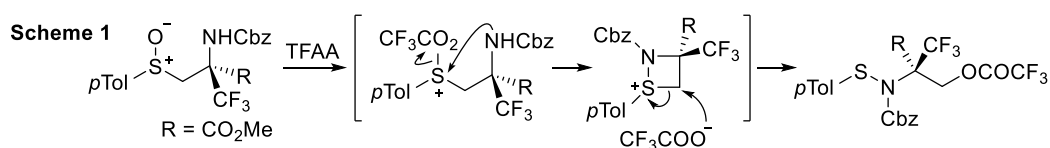
平成 27 年度 論文博士申請者 田湯正法 (Tayu, Masanori)

指導教員 齋藤望

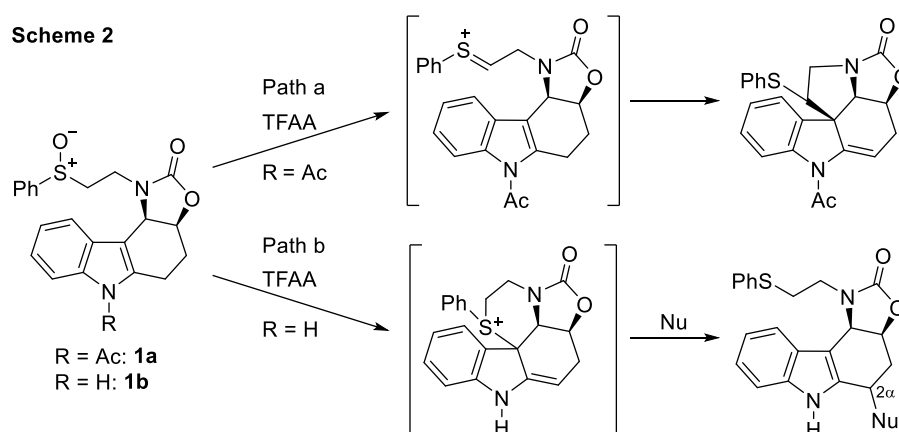
スルホキシドと酸無水物から生成するスルホニウム中間体は合成化学上、重要な反応中間体であり、その反応形式は以下に示す 2 種類に大別できる (Fig. 1)。<sup>1)</sup> ひとつは、Pummerer 転位のようにスルホニウムの  $\alpha$ -プロトンの脱離を経由する反応である (Path a)。もうひとつは、Swern 酸化に代表されるようにスルホニウムの硫黄原子への求核剤 (電子豊富なヘテロ原子やアルケン、アルキン、芳香環) の攻撃を経由する反応で (Path b)、interrupted Pummerer 反応と称されている。



この interrupted Pummerer 反応の例として、スルホキシドとトリフルオロ酢酸無水物 (TFAA) から生じたスルホニウムに分子内求核種が攻撃し、スルフェニルアミンを与える反応 (Scheme 1)<sup>2)</sup> が挙げられる。



また、所属した研究室の天然物合成研究において (Scheme 2)、*N*-アセチルスルホキシド **1a** と TFAA との反応は Pummerer 環化を起こし (Path a)、これに対し、*N*-無置換体 **1b** では interrupted Pummerer 反応に起因するインドール 2 $\alpha$  位置置換反応が見出されている (Path b)。<sup>3)</sup> しかし、interrupted Pummerer 反応はこのように特異な基質での反応に限られ、より一般的な合成法としては未開拓であった。

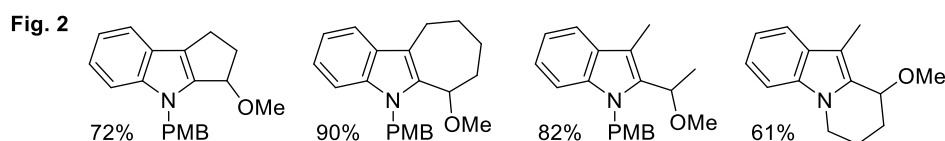
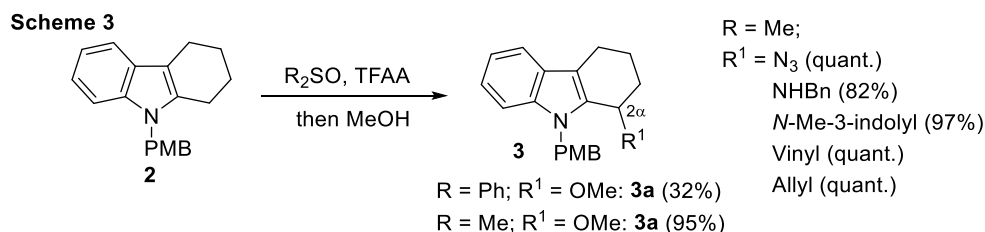


そこで演者は、本反応の一般性および合成化学的有用性を求め、分子間反応への展開を試みた。その結果、分子間 interrupted Pummerer 反応によるインドール化合物の新規官能基化反応とピロロインドリン骨格構築反応を開発し、生物活性天然物の合成と不斉反応への展開に成功したので、以下にこれらの概要を述べる。

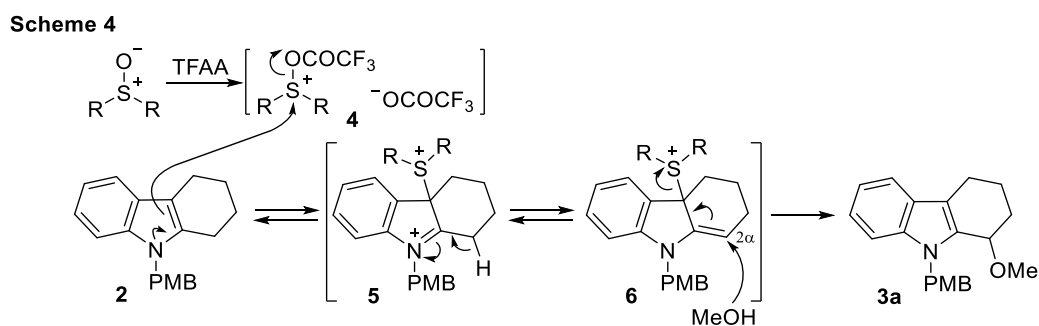
## 1. インドール 2 $\alpha$ 位官能基化反応の開発<sup>4,5)</sup>

Scheme 2 の分子間反応として、テトラヒドロカルバゾール **2** にジフェニルスルホキシドと TFAA を反応させた後、メタノールを作用させたところ、目的とする 2 $\alpha$  位メトキシ基置換インドール **3a** が収率 32% で生成した (Scheme 3)。種々反応条件を検討した結果、ジメチルスルホキシド (DMSO) と TFAA を用いた場合に **3a** が高収率 (95%) で得られた。次に、本反応条件の下、求核剤の種類について検討した結果、窒素や芳香族求核剤、Grignard

試薬が高収率で対応する **3** を与えた。また、基質として **2** 以外の様々な 2,3-二置換インドールを用いても、目的の反応が首尾よく進行し、本反応の一般性を明らかにした (Fig. 2)。



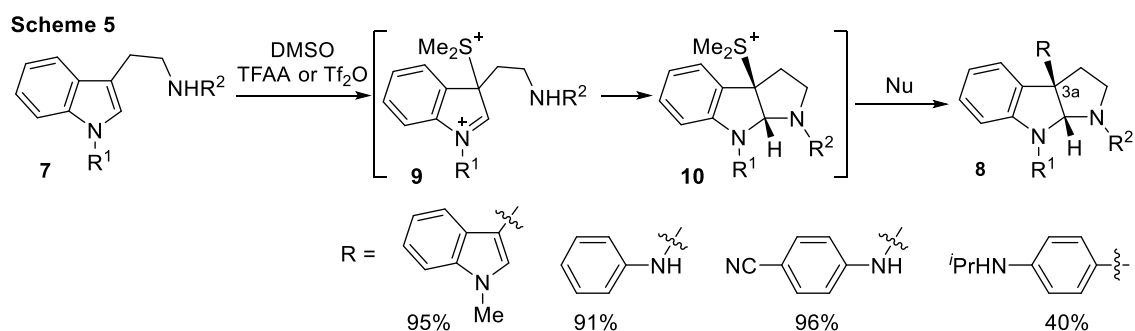
なお、本反応のメカニズムを Scheme 4 のように考察した。すなわち、スルホニウム **4** が **2** と反応し、生じた中間体 **5** の脱プロトン化により **6** を形成した後、加えたメタノールが  $2\alpha$  位へ攻撃し **3a** を与えたものである。



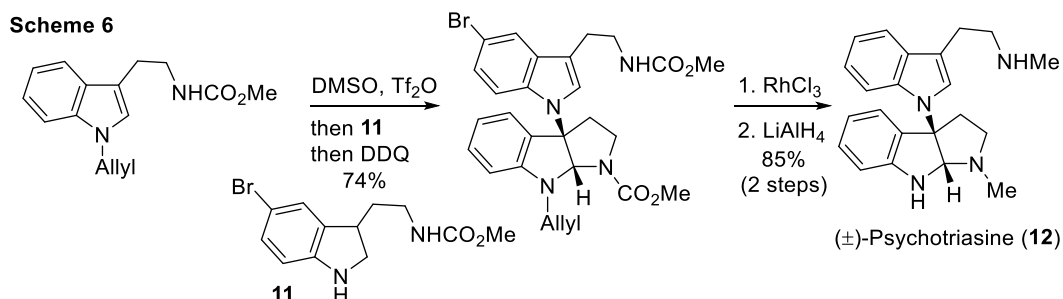
## 2-1. 3a 位置換ピロロインドリン骨格構築反応の開発<sup>6,7)</sup>

次に、トリプタミン **7** を基質に、DMSO と TFAA から生じるスルホニウムを作用させ、その後、求核剤として *N*-メチルインドールを加えると、3a 位置換ピロロインドリン **8** が収率よく得られた。これは、生じたイミニウム中間体 **9** の側鎖での環化、続く **10** の 3a 位での置換反応により **8** が生成したものである (Scheme 5)。さらに詳細に反応条件を検討した結果、DMSO とトリフルオロメタンスルホン酸無水物 ( $\text{ Tf}_2\text{O}$ ) の組み合わせが、目的のピロロインド

リン **8** を高収率 (95%) で与えることを明らかにした。続いて、求核剤の適用範囲を検討した結果、窒素求核剤や芳香族求核剤などを 3a 位に導入できた。以上より、本反応は緩やかな条件下で様々な 3a 位置換ピロロインドリンの効率的ワンポット合成法になることがわかった。



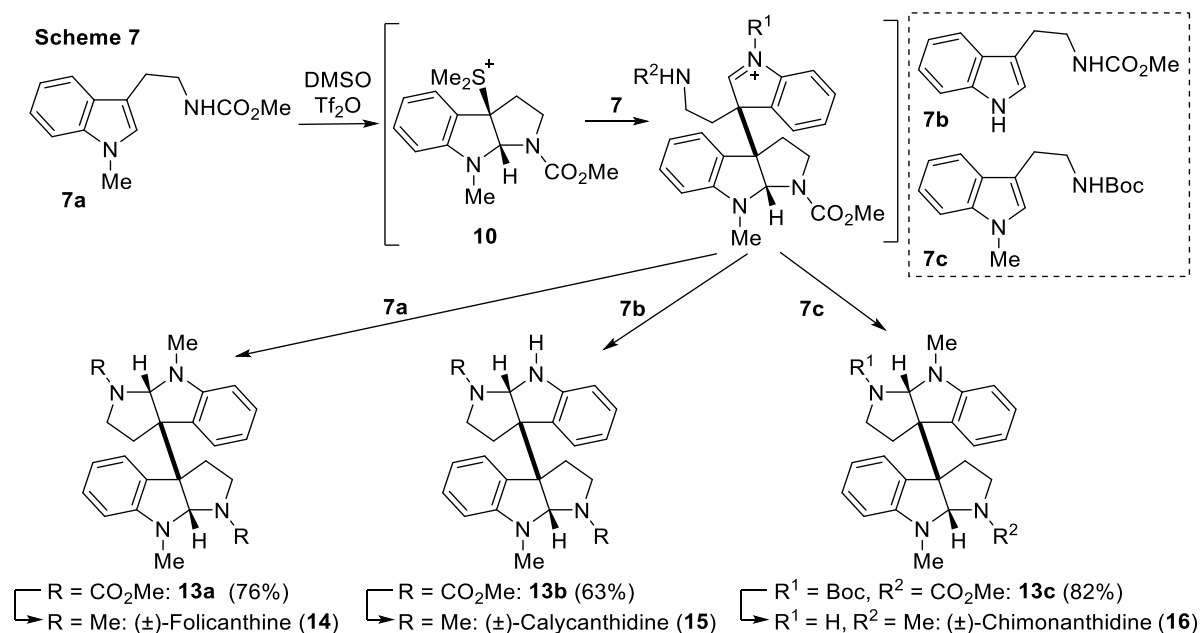
なお、ここで形成されるピロロインドリン骨格は多くの生物活性天然物の基本骨格であるため、本反応を鍵工程とする(±)-psychotriasine (**12**) の短工程合成を行い、本反応が天然物合成にも極めて有効な手法になることを明らかにした (Scheme 6)。



## 2-2. ビスピロロインドリン骨格の構築<sup>6)</sup>

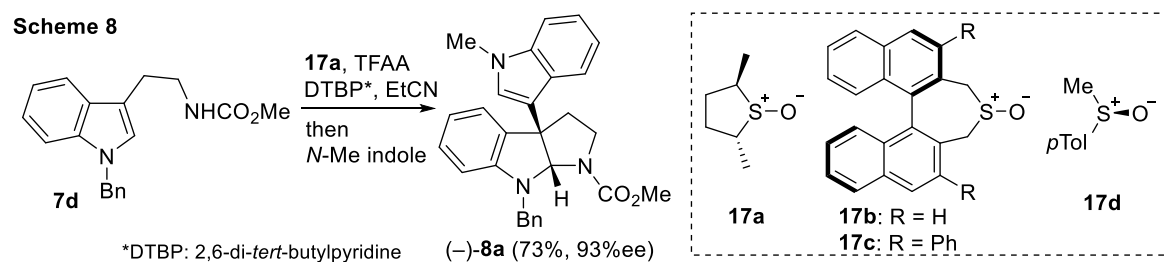
続いて、基質 **7a** に対し求核剤としてもう一分子のトリプタミン **7a** をワンポットで反応させたところ、中間体 **10** での求核剤 **7a** の置換、環化の連続反応により、**7a** がホモ二量化したビスピロロインドリン **13a** を得た (Scheme 7)。さらに、基質 **7a** とは構造の異なる求核剤 **7b** や **7c** を用いるとヘテロ二量体 **13b** や **13c** がそれぞれ生成した。最近、ビスピロロインドリン合成に興味を持たれるなか、困難とされるヘテロ二量化を初めてワンポット反応で実

現させた。なお **13a-c** は官能基変換により、それぞれ(±)-folicanthine (**14**) と (±)-calycanthidine (**15**)、(±)-chimonanthidine (**16**) へ導いた。



### 3. キラルスルホキッドを用いたエナンチオ選択的反応への展開<sup>8)</sup>

次に、キラルスルホキッドを用い、エナンチオ選択的分子間 interrupted Pummerer 反応へ展開し、3a 位置換ピロロインドリンの不斉合成法の開発を目指した。まず、Scheme 5 の不斉化として、基質 **7d** と求核剤 *N*-メチルインドールとの反応で、キラルスルホキッド **17a-d** を検討した。その結果、プロピオニトリル溶媒中、 $C_2$  対称性を有するチオフェンスルホキッド **17a** と TFAA の組み合わせで高いエナンチオ選択性が発現し、(-)-**8a** を与えることがわかった (Scheme 8)。続いて、*N*-メチルインドール以外の求核剤としてアニリンや *N,N*-ジメチルアニリンなどでも高いエナンチオ選択性で 3a 位に導入できた。また、Scheme 7 の不斉化として、トリプタミンからビスピロロインドリン骨



格も構築できた。さらに、*ent*-**17a** を用いる本不斉反応を Scheme 6 のラセミ合成法に適用し、(+)-*psychotriasine* (**12**) の合成を達成した。

#### 4. 結論

本研究において演者は、これまで基質特有な反応でしかなかった *interrupted Pummerer* 反応を分子間反応に展開し、その反応の一般性と合成化学的有用性を明らかにした。すなわち、DMSO と酸無水物を用いるインドール 2 $\alpha$  位官能基化反応と 3a 位置換ピロロインドリン骨格構築反応を確立するとともに、キラルスルホキシドを利用した 3a 位置換ピロロインドリン骨格の高エナンチオ選択的構築法を開発した。さらに、これらの知見を基に、光学活性ピロロインドリンアルカロイドの全合成も可能になったことから、関連生物活性リード化合物探索への展開が期待される。

#### 《引用文献》

- 1) Horiguchi Y., Sonobe A., Saitoh T., Toda J., Sano T., *Chem. Pharm. Bull.*, **49**, 1132 (2001).
- 2) Bravo P., Zanda M., Zappalà C., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 6005 (1996).
- 3) Kawasaki T., Suzuki H., Sakata I., Nakanishi H., Sakamoto M., *Tetrahedron Lett.*, **38**, 3251 (1997).
- 4) Higuchi K., Tayu M., Kawasaki T., *Chem. Commun.*, **47**, 6728 (2011).
- 5) Tayu M., Higuchi K., Inaba M., Kawasaki T., *Org. Biomol. Chem.*, **11**, 496 (2013).
- 6) Tayu M., Higuchi K., Ishizaki T., Kawasaki T., *Org. Lett.*, **16**, 3613 (2014).
- 7) Tayu M., Ishizaki T., Higuchi K., Kawasaki T., *Org. Biomol. Chem.*, **13**, 3863 (2015).
- 8) Tayu M., Suzuki Y., Higuchi K., Kawasaki T., *Synlett*, in press.