

論文の内容の要旨

論文題目 オキシム誘導体の置換反応を用いるインドール類の合成法

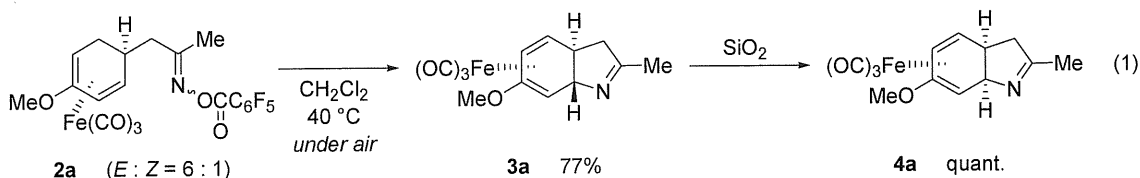
(Synthetic Methods for Indole and Related Compounds by Using
the Substitution Reactions of Oxime Derivatives)

氏名 田中 健一

インドールとその類縁化合物は様々な生理活性を示すことが知られており、中でもアミノ基で置換されたインドールの誘導体が、最近その特異な生理活性から注目を集めている。筆者は、オキシム誘導体を用い、これまであまり報告がない、シクロヘキサジエン鉄錯体と窒素原子との結合生成によるインドール環構築法や、インドール環の直接アミノ化反応による窒素置換インドール合成法を開発することができた。

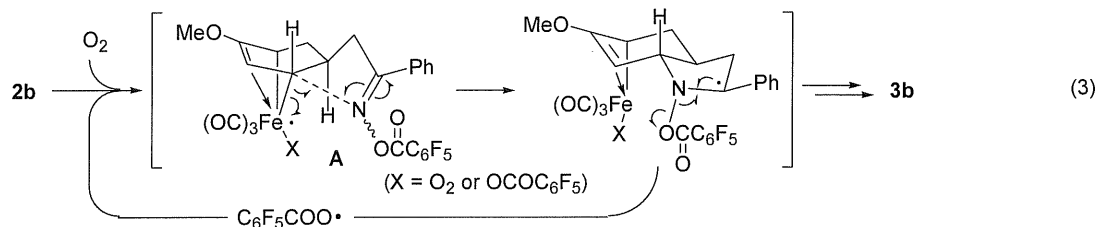
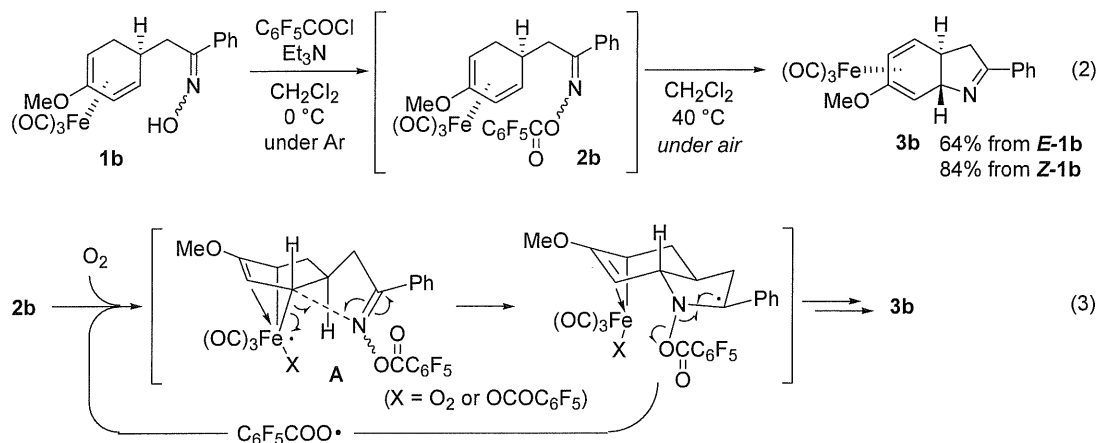
1. ジエン鉄カルボニル部位を有するオキシム誘導体のラジカル環化反応とインドール合成への応用

当研究室では、 α 位にシクロヘキサジエン鉄カルボニル部位を有する *O*-ペンタフルオロベンゾイルオキシム **2a** を空气中で加熱すると、トランス縮環のジヒドロインドール鉄錯体 **3a** が生成し、環化体 **3a** が酸性シリカゲル上でシス縮環体 **4a** に異性化することを見出している(式1)。

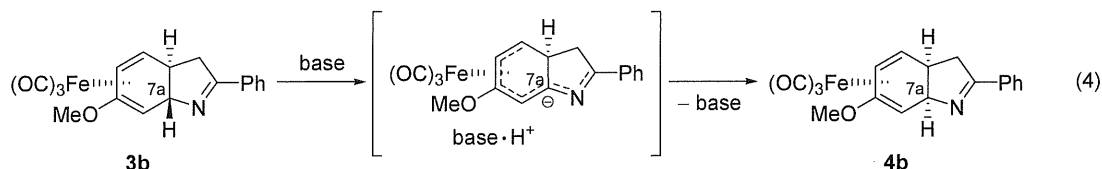


この環化反応には酸素が不可欠で、ラジカル停止剤を添加すると反応は進行しないことから、酸素を開始剤とするラジカル連鎖機構で環化が進行すると考えられている。しかし、オ

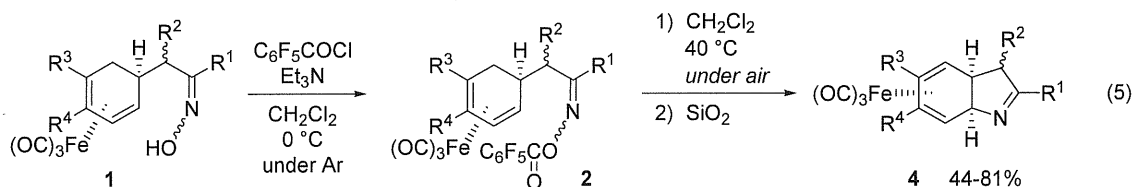
キシムの *E*, *Z* 両異性体の反応性や、環化機構、トランス縮環生成物のシス体への異性化機構、反応の一般性等が良く分かっていないので、*O*-ペンタフルオロベンゾイルオキシム **2b** を用いて環化反応の詳細な検討を行った。オキシム **1b** の *E*, *Z* 異性体をペンタフルオロベンゾイル化すると、両異性体とも空气中で速やかに環化し、反応性の差がほとんどないことが分かった (式 2)。このことから、ジエン鉄部位と酸素中心ラジカルとの反応で生成するラジカル種 **A** が、窒素原子でオキシム窒素-炭素二重結合に付加し、連鎖担体であるペンタフルオロベンゾイルオキシムラジカルが脱離することにより、環化することが明らかとなった (式 3)。



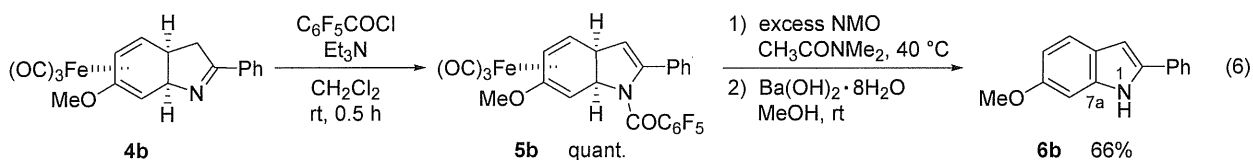
また、環化体 **3b** が塩基でシス縮環体 **4b** に異性化することを見出し、7a 位の脱プロトンによって異性化が起こることを明らかにした (式 4)。



さらに、 α 位にシクロヘキサジエン鉄カルボニル部位を有する様々なオキシム **1** が同様に環化し、本環化反応が様々なジヒドロインドール鉄錯体 **4** の合成に適用できることが分かった (式 5)。



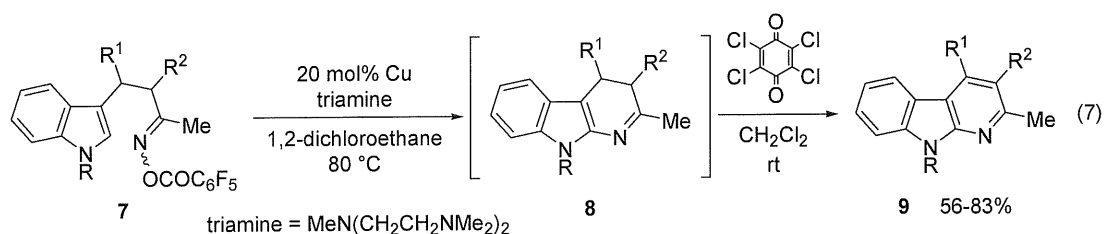
こうして得られたジヒドロインドール鉄錯体 **4** は、塩化ペンタフルオロベンゾイルを作用させて、イミノ基をエナミドとして保護し、引き続き *N*-メチルモルホリン=N-オキシド (NMO) で酸化した後、ペンタフルオロベンゾイル基を塩基で除去することにより、インドール **6** に誘導することができた (式 6)。



以上のように、*O*-ペンタフルオロベンゾイルオキシム **2** の環化反応を詳しく検討し、インドールの N-C(7a)結合の生成によるインドール合成法を開発することができた。

2. β -(3-インドリル)ケトン *O*-ペンタフルオロベンゾイルオキシムの触媒的ラジカル環化による α -カルボリンの合成

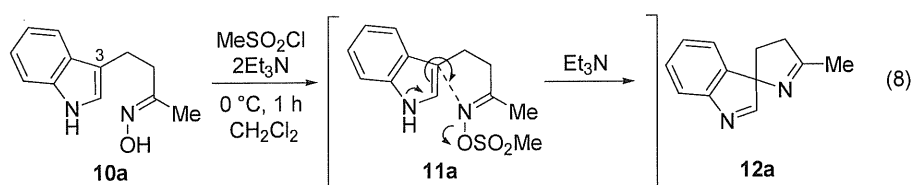
インドリル基 2 位の直接アミノ化を鍵とする、 α -カルボリン合成法の開発を試みた。その結果、1,2-ジクロロエタン中、 β -(3-インドリル)ケトン *O*-ペンタフルオロベンゾイルオキシム **7** を触媒量の銅粉末で一電子還元すると、生じる **7** のアニオンラジカルのラジカル環化がインドリル基の 2 位で進行し、3,4-ジヒドロ- α -カルボリン **8** が生成することを見出した。得られたジヒドロカルボリン **8** は 4-クロラニルで酸化すると α -カルボリン **9** に変換できた(式 7)。本手法により、インドール窒素原子やピリジン環部に様々な置換基を有する α -カルボリンが容易に合成できる。



α -カルボリンの合成には、置換ピリジンや 2-アミノインドールを出発物質に用いる手法がこれまでに幾つか報告されているが、出発物質の合成が難しいことや、反応の位置選択性が乏しいことなどの問題があった。これに対して本手法は、合成が容易な β -(3-インドリル)ケトンオキシムから、触媒的に種々の置換基を持つ α -カルボリンを合成できる。

3. β -(3-インドリル)ケトンオキシムの分子内求核置換反応とスピロ[ピロリジン-2,3'-オキシインドール]の新しい合成法

最近、筆者らの研究室において、通常進行しないとされている S_N2 型の置換反応が sp² 原子上で起こることが見出されている。そこで筆者は、 β -(3-インドリル)ケトンオキシムをスルホニル化すれば、インドール環の 3 位がオキシム窒素原子を求核攻撃し、スピロインドールが得られると考えた。アンチ体の β -(3-インドリル)ケトンオキシム **10a** を *O*-メチルスルホニル化すると、予想通りスピロ[インドリン-3,2'-ピロリジン]誘導体 **12a** が生成した(式 8)。



種々の β -(3-インドリル)ケトン *anti*-オキシム **10** を、スピロ[インドリン-3,2'-ピロリジン]誘導体に変換できる (Table 1)。オキシムの β 位に *t*-ブトキシカルボニル基を有する **10d** や、インドール環の 2 位にメチル基を有する **10e** から生じるジイミン **12d,e** は安定で、そのまま

単離することができた。一方、他のジイミン **12a-c** は不安定なので、塩化ペンタフルオロベンゾイルでインドレニン部位の窒素を選択的に保護し、炭酸水素ナトリウム水溶液で処理した後、**13a-c** として単離した。

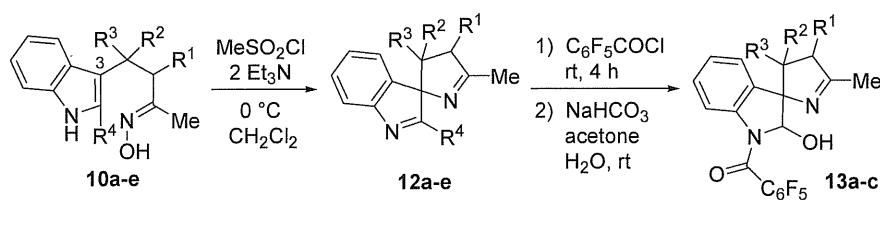
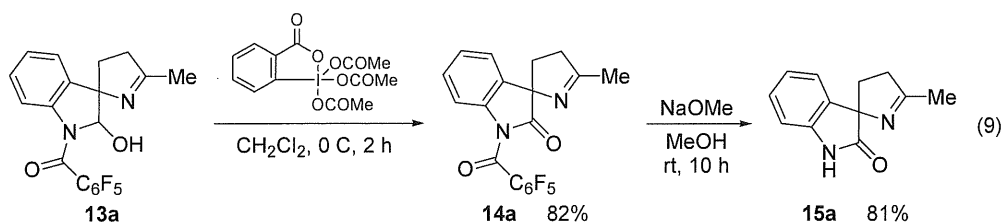


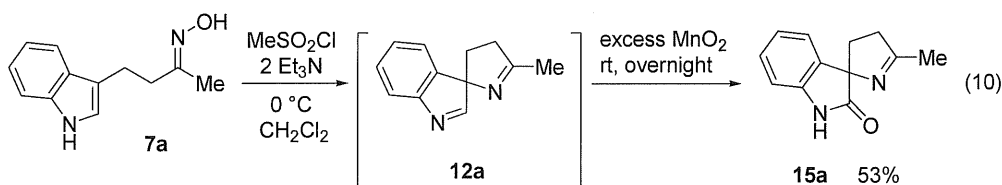
Table 1.

| R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | Yield (Product) |
|----------------|----------------|------------------------------|----------------|--------------------|
| H | H | H | H | 63% (13a) |
| Me | H | H | H | 72% (13b) |
| H | Me | Me | H | 74% (13c) |
| H | H | <i>t</i> -BuO ₂ C | H | 68% (12d) |
| H | H | H | Me | 95% (12e) |

環化体 **12**、**13** は、生理活性物質として近年注目されているスピロ[ピロリジン-2,3'-オキシインドール]誘導体に変換できる。すなわち、ヒドロキシ体 **13a** を Dess-Martin 試薬で酸化し、ペンタフルオロベンゾイル基を除去することにより、スピロ[ピロリジン-2,3'-オキシインドール]誘導体 **15a** が得られる (式 9)。



さらに、 β -(3-インドリル)ケトン *anti*-オキシム **7a** から one-pot でオキシインドール **15a** を合成することも可能である。すなわち、オキシム **7a** を *O*-メチルスルホニル化した後、直ちに過剰量の二酸化マンガンで処理すると、**15a** が one-pot で合成できることが分かった (式 10)。



以上、筆者は博士課程において、オキシム誘導体の置換反応でインドール環 2 位や 3 位のアミノ化が容易に進行することを見出すとともに、オキシム誘導体を出発物質とする、インドール、 α -カルボリン、スピロ[ピロリジン-2,3'-オキシインドール]の新しい合成法を開発した。環化反応の形式を選択することにより、 β -(3-インドリル)ケトンオキシム類から二種類のインドール誘導体を得られることは興味深い。さらに、出発物質が容易に調製でき、しかも反応条件が比較的穏やかで広い一般性を有している。