

亜鉛触媒による 3-アルケニルインドールとニトリルの酸化的環形成反応：イソネオクリプトレピン誘導体合成への展開

(明大理工) ○山本 友詩・宮崎 浩徳・川上 乃介・土本 晃久

Zinc-Catalyzed Oxidative Annulation of 3-Alkenylindoles with Nitriles: Ensuing Transformation to Isonocryptolepine Derivatives (*School of Science and Technology, Meiji University*) ○Yuji Yamamoto, Hironori Miyazaki, Daisuke Kawakami, Teruhisa Tsuchimoto

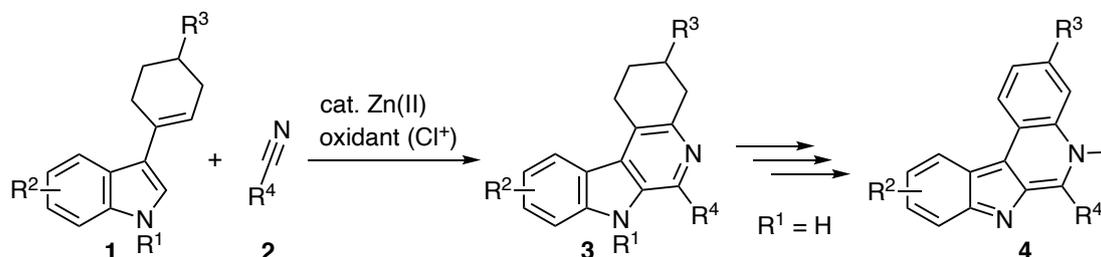
Cryptolepine, a tetracyclic compound containing two nitrogen atoms, has been used as a therapeutic agent for cancer and malaria. Besides cryptolepine, there are three structural analogs with the prefixes of “neo-”, “iso-”, and “isoneo-”, respectively. Among these, only isoneocryptolepine has not yet been isolated from nature. This may result in much fewer reports focusing on the synthesis and activity evaluation thereof.

We have previously reported the Lewis-acid-catalyzed new annulation reaction for the synthesis of cryptolepine derivatives.¹ Here, we also found that a new annulation reaction occurs to give tetrahydroindolo[2,3-*c*]quinolines **3** with structural diversity, upon the treatment of 3-alkenylindoles **1** with nitriles **2** in the presence of a zinc Lewis acid catalyst and a Cl⁺ oxidizing agent. Moreover, the synthesis of isoneocryptolepine derivatives **4** from **3** was achieved via the following three steps: 1) dehydrogenative aromatization, 2) N-methylation of the nitrogen atom in the pyridyl ring, and 3) treatment with a base.

Keywords: Lewis acid, Heteroarene, Annulation, Isonocryptolepine, Malaria

クリプトレピンは、二つの窒素原子を含む四環性化合物であり、抗がん剤や抗マラリア剤として利用されている。環の繋がり方によって、ネオ、イソ、イソネオの接頭語で始まる三つの類縁体が存在する。これら一連の化合物は、抗がん活性、抗マラリア活性を含め、生物活性評価の研究対象となってきたが、イソネオクリプトレピンのみが天然からの単離実績がないためであるうか、合成、活性評価の報告例は相対的にとても少ない。研究対象としていまだ魅力的な化合物といえる。

当研究室では以前に、ルイス酸触媒を用いる環形成反応により、クリプトレピン誘導体が合成できる新規反応を開発し報告している¹⁾。今回新たに、亜鉛ルイス酸触媒と塩素酸化剤の存在下に、3-アルケニルインドール **1** とニトリル **2** を反応させると、酸化的な環形成反応を経て、様々なテトラヒドロインドロ[2,3-*c*]キノリン **3** が得られる新反応を見つけた。得られた **3** に対して、脱水素酸化、ピリジン環窒素原子のメチル化、塩基処理を施すと、イソネオクリプトレピン誘導体 **4** へと変換できることもわかった。本発表では、以上の研究成果について述べる。



1) K. Yonekura, M. Shinoda, Y. Yonekura, T. Tsuchimoto, *Molecules* **2018**, *23*, 838.