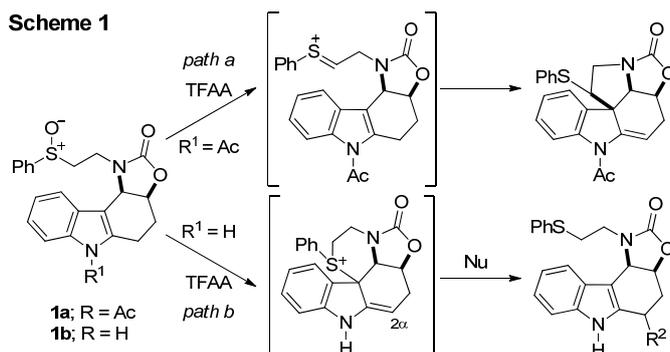


活性チオニウム種が誘起するインドール 2 α 位での置換反応

(明治薬大) ○樋口和宏、田湯正法、稲葉真里、川崎知己

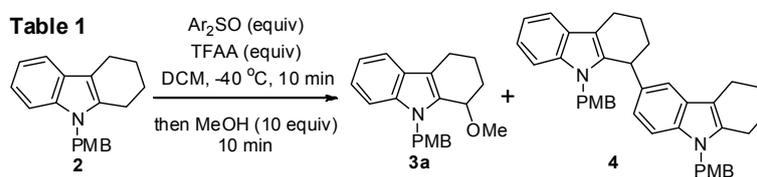
活性チオニウム種の関与する代表的な反応として Pummerer 転位や Swern 酸化がある。前者は活性チオニウム種から α プロトンの脱離、続く α 位での求核攻撃が、また後者は活性チオニウム種へのアルコールの攻撃、続く β 脱離が生じる反応である。この他、活性チオニウム種の関与する反応は多様であり、合成化学的にも興味深い。

当研究室では活性チオニウム種の反応を基盤に、天然物の合成研究を展開するなか(Scheme 1)、*N*-アセチルスルホキシド **1a** と TFAA との反応では Pummerer 環化が進行し(*path a*)、一方 *N*-無置換体 **1b** の場合には活性チオニウム種が分子内で求核攻撃を受け、インドール 2 α 位¹⁾に様々な求核種が導入される(*path b*) ことを見出ししている。²⁾ 演者は後者の反応を分子間反応へと展開できれば、活性チオニウム種の関与する新たな反応を見出せるものと考え、本研究に着手した。



1. 分子間反応への展開

テトラヒドロカルバゾール **2** に Ph₂SO と TFAA を作用させた後、MeOH で処理したところ、目的のメトキシ体 **3a** と二量体 **4** が生成した(Table 1, entry 1)。種々反応条件を検討した結果、*p*-Tol₂SO と TFAA を 3 当量ずつ用いた場合に **3a** が収率良く得られた(entry 4)。

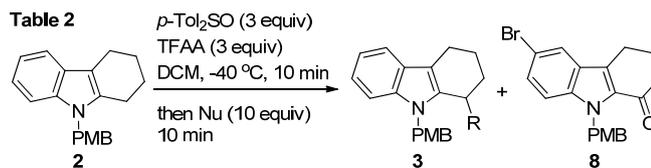
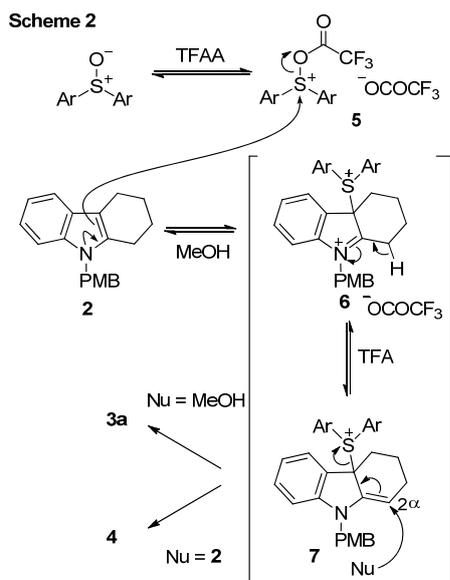


entry	Ar	Ar ₂ SO	TFAA	yield (%)	
				3a	4
1	Ph	1.0	1.0	32	33
2	<i>p</i> -Tol	1.0	1.0	42	27
3	<i>p</i> -Tol	2.0	2.0	79	4
4	<i>p</i> -Tol	3.0	3.0	93	-
5	<i>p</i> -An	1.0	1.0	54	10
6	<i>p</i> -An	1.2	1.2	39	11

p-An : *p*-CH₃O-C₆H₄-

本反応のメカニズムを Scheme 2 のように考察した。Ar₂SO と TFAA から生じた活性チオニウム種 **5** が **2** と反応し、生成した反応中間体 **7** の 2 α 位に MeOH が攻撃して **3a** を与えたものである。一方、二量体 **4** の生成は、**6** の硫黄原子への MeOH の攻撃³⁾により再生した **2** が **7** と反応したものと考えている。

次に、酸素求核種以外に窒素や芳香族求核種、有機亜鉛試薬を用いて反応を行い、それぞれ対応する目的物 **3** を良好な収率で得た(Table 2)。また、Grignard 試薬ではケトン体 **8** を与えた。

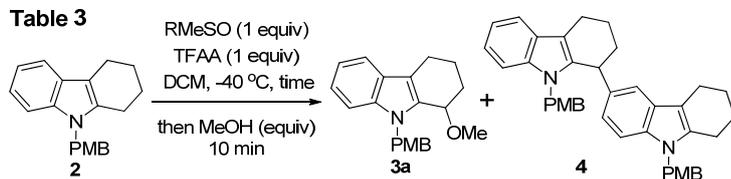


entry	Nu	R	yield (%)	
			3	8
1	MeOH	OMe	93	-
2	TMSN ₃	N ₃	93	-
3			99	-
4	Me ₂ Zn	Me	76	-
5	MeMgBr	Me	-	47

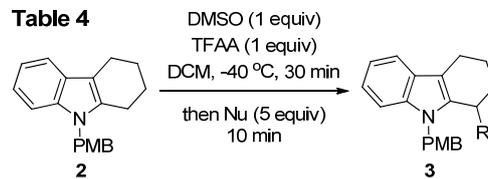
2. DMSO/TFAA によるインドール 2 α 位での置換反応

前述の反応では、用いる反応剤が過剰量必要であり、適用できる求核剤の種類にも限界があった。そこで、スルホキシドのアリール基をメチル基へ変更して検討を行った(Table 3)。その結果、DMSO と TFAA がそれぞれ 1 当量ずつでも **3a** を高収率で与え、さらに MeOH を 5 当量に削減できた(entry 5)。

また本反応条件では種々の求核剤の適用範囲が広がり、なかでも Grignard 試薬を用いて合成上有用なビニル、アリール基を定量的に導入できた(Table 4)。なお、基質として **2** 以外に様々な 2,3-二置換インドールを用いた場合も、目的の反応が首尾よく進行した。



entry	R	time (min)	MeOH	yield (%)	
				3a	4
1	Ph	10	10	57	10
2	<i>p</i> -Tol	10	10	74	10
3	<i>p</i> -An	10	10	80	9
4	Me	30	10	93	-
5	Me	30	5	95	-
6	Me	30	2	72	-



entry	Nu	R	yield (%)
1	MeOH	OMe	95
2	TMSN ₃	N ₃	quant
3	BnNH ₂	NHBn	82
4	MeMgBr	Me	99
5			quant
6			quant
7			97

以上、演者はインドール 2 α 位への官能基導入法を開発した。今後は様々な基質への適用を検討し、本反応の一般性をさらに拡張する予定である。

References and Note

- 1) 本研究では、便宜上「カルバゾール 1 位」もより広義の「インドール 2 α 位」と表記する。
- 2) Kawasaki T., Suzuki H., Sakata I., Nakanishi H., Sakamoto M., *Tetrahedron Lett.*, **38**, 3251 (1997).
- 3) Honda E., Gin D. Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 7343 (2002).