〔薬学雑誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
87 (11) 1407 ~ 1410 (1967)

UDC 615.779.931 : 547.753.07

235. 亀谷哲治, 山中 徹, 佐藤満生: Mitomycin 関連化合物の合成研究 (第1報)

2,3-Dihydro-6-methyl-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indol-1-one の合成(複素環式化合物の合成研究 第201報^{*1})

Tetsuji Kametani, Tohru Yamanaka, and Mitsuo Satoh: Mitomycin and
Related Compounds. I. Synthesis of 2,3-Dihydro-6-methyl-
1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indol-1-one (Studies on the Syntheses of
Heterocyclic Compounds. CCI.*¹)

(Pharmaceutical Institute, Tohoku University School of Medicine^{*2})

Mitomycin-C (I) is an antibiotic obtained from *Streptomyces caespitosus* by Hata and others in 1955, and its planer structure was determined by Webb and others in 1962, but its total synthesis has not been accomplished as yet. In order to synthesize the fundamental skeleton (XIX) of Mitomycin-C, examinations were made to prepare a compound with an amino group in 7-position.

The compound (V) synthesized by the method described in the literature was derived to VII by the Reissert method. An attempted indole cyclization of VII to VIII was unsuccessful and the product thereby obtained was found to be IX. IX was hydrolyzed to VI, the amino group in the latter was benzoyleated to X, and the Reissert reaction of X gave, not the objective XI, but VI, identical with the product from V. VI was therefore derived to the phthalimide compound (XIII) and its Reissert reaction was carried out but the starting compound was recovered. In other words, an attempt to obtain an indolecarboxylic acid with an amino group in the 5-position of indole directly from the derivatives of VI failed completely.

A compound (XVI) synthesized by the method described in literature was esterified and the pyrrolo[1,2-*a*]indole ring was prepared. Condensation of XVII and methyl acrylate in the presence of alkali gave the 1-keto ester compound (XVIII) whose decarboxylation afforded XIX. Introduction of an amino group into 7-position of XIX did not materialize but the fundamental skeleton (XIX) of Mitomycin-C was obtained in a good yield.

(Received July 21. 1967)

1955年秦等¹⁾により *Streptomyces caespitosus* より得られた抗生物質 mitomycin C は薬理学的にも, 構造的にも非常に興味のある化合物で 1962年 Webb等²⁾により平面構造式(I)が, さらに同年, Tulinsky³⁾によりその絶対配位が決定された. mitomycin C はその分子内に aziridine 環, pyrroloindole 環, carbamoyl 基, aminoquinone などより成る特徴的な構造を有する事が明らかとなった.

そこで著者等は mitomycin C の合成に興味を有し, その全合成に接近すべく予備実験を試みたところ, 若干の知見を得たので報告する. mitomycin C は7位にアミノ基を有しているのでこの骨格を合成する目的から Reissert法によるインドール骨格の合成を試みた. すなわち文献⁴⁾記載の方法に準じて 2,5-dimethyl-4-nitroacetanilide (V) を合成し, これを Reissert 法により VII とし, VII をインドール閉環させて VIII に導かんとした. まず V と diethyl oxalate とをテトラヒドロフラン中 potassium ethoxide で処理

Chart 1.

*¹ 第200報: 本誌, 87, 1298 (1967).*² Kita-4-bancho, Sendai.

1) T. Hata, R. Sugawara, A. Matsumae, K. Kanamori, T. Shima, T. Hoshi: J. Antibiotics (Ser. A), 9, 141 (1956).

2) J. S. Webb, D. B. Cosulich, J. H. Mowat, J. B. Patrick, R. W. Brosch, W. E. Meyer, R. P. Williams, C. F. Wolf, W. Fulmor, C. Pidack's, J. E. Rancaster: J. Am. Chem. Soc., 84, 3185 (1962).

3) A. Tulinsky: J. Am. Chem. Soc., 84, 3188 (1962).

4) R. Adams, A. S. Nagarkatti: J. Am. Chem. Soc., 72, 4601 (1950).

したところ, m.p. 175~177° の黄色針状晶が得られたが, これは目的とする VII ではなく IX であることが判明した. すなわち本物質の NMR スペクトル (TFA) において V の NMR スペクトル (CDCl₃) で 2.2 p.p.m. にみられた acetamido 基のアセチル基に基づく signal が消失し, 4 および 1 位の ring methyl の signal が 2.46, 2.67 p.p.m. にそれぞれ singlet であらわれ, さらに 3 および 6 位の ring proton が 8.04, 8.11 p.p.m. にそれぞれ singlet としてあらわれており, この事実は IX の構造をよく支持している. また IR スペクトル (KBr) ではカルボニルの吸収が 1675 および 1760 cm⁻¹ にあらわれ, さらに IX をアルカリで処理すると容易に oxaloyl-amino 基が加水分解を受け, 4-nitro-2,5-xylidine⁴⁾ (VI) が生成した.

Chart 2.

さらに VI のアミノ基を benzoyl 化した化合物 (X) を sodium ethoxide と diethyl oxalate とで Reissert 反応に付したところ V の場合と同じようにアミド基が攻撃を受け, 約 30% の収率で VI が得られた. つぎに VI を xylene 中無水フタル酸と還流させると, m.p. 200~203° の無色綿状晶が 77% の収率で得られた. 本品はアミドカルボン酸 (XII) であることが判明した. すなわち本品は IR スペクトル (KBr) に 1715 および 1660 cm⁻¹ にそれぞれカルボキシル基, およびアミドのカルボニルの吸収がみられる. ついで XII を無水酢酸で脱水反応に付すとフタルイミド体 (XIII) が m.p. 233~234.5° の無色プリズム晶として定量的に得られた. 本物質は IR スペクトル (KBr) で 1770 および 1705 cm⁻¹ に 2 本のカルボニルの吸収がみられ, 5 員環の環式イミドに特有な吸収 pattern をよく示している. つぎに potassium ethoxide の存在下 XIII と diethyl oxalate との縮合を試みたが, 原料 (XIII) が回収され, XIV を得ることは不成功であった.

Chart 3.

以上若干の原料を用い, 4-nitro-2,5-xylidine (VI) の誘導体から直接インドールの 5 位に amino 基を有するインドールカルボン酸を得る試みは不成功に終わった. Reissert 反応の重要な点は *o*-nitrophenylpyruvic acid の合成にあるが, この process が成功しなかった理由としては, ニトロ基のパラ位に amino 基があるためにニトロ基のオルト位のメチル基を活性化させる能力が弱められ, かつ逆に amino 基はパラ位のニトロ基により活性化されているものと考えられる. 従って本方法により 5 位にアミノ基を有するインドール骨格を合成する事は困難と考えられる.

そこで 2-nitro-*p*-xylene (II) を文献⁵⁾ 記載の方法で Reissert 反応を行なった. すなわち II を sodium ethoxide

5) A. Reissert: Ber., 30, 1030 (1897).

Chart 4.

の存在下 diethyl oxalate と縮合させて 4-methyl-2-nitrophenylpyruvic acid (XV) とし、つぎに亜鉛末-酢酸で還元し閉環反応を行なうと 6-methylindole-2-carboxylic acid (XVI) が得られた。この際ハイドロサルファイトナトリウム⁶⁾を用いて閉環を行なうと文献⁵⁾記載の方法よりも好収率で XVI を得る事ができた。ついで XVI をエステル化して Allen 等の方法⁷⁾に準じて pyrrolo[1,2-*a*]indole 環の合成を試みた。すなわち XVII を methyl acrylate と potassium *tert*-butoxide を用いて縮合を起こさせると Michael 反応と同時に Dieckmann 縮合も起こり 1-ketoester 体 (XVIII) が好収率で得られた。本品の IR スペクトル (KBr) において XVII にみられた 3320 cm^{-1} における NH の吸収が消失しており、かつ NMR スペクトル (CDCl_3) において C_2 , C_3 位のメチン、メチレンの proton に基づく signal が 5.10~5.97 τ に ABX 型の特徴的なピークとしてみられることから明らかである。ついで XVIII を脱炭酸を行ない、1-ketone 体 (XIX) を得た。本品の NMR スペクトル (CDCl_3) において C_2 , C_3 位のメチレンに基づく signal がそれぞれ 6.88, 5.75 τ に A_2X_2 型の triplet となってあらわれており、明らかに XIX の構造を有していることがわかる。

つぎに XIX の 7 位に amino 基を導入すべく種々検討した。すなわち XIX を氷酢酸に溶かし、発煙硝酸により直接ニトロ化を行ない、還元により amino 基にせんとしたが樹脂化が激しく、7 位にニトロ基を有する化合物 (XX) は得られなかった。そこで活性な 9 位を保護する目的と、さらに 9 位を保護してから 7 位をニトロ化して XXII を得るために XXI の合成を検討した。

まず Remers 等の方法⁸⁾に従って XIX をオキシ塩化リンと N,N-dimethylformamide でゆるやかに加熱し、ホルミル化を行ない、得られた黒色油状物の成績体をクロマトグラフィーに付し少量の原料を回収し、さらに微量の m.p. 165° の結晶を得たが構造を確認するには至らなかった。本品の NMR スペクトル (CDCl_3) では XIX の場合にみられた 9 位の proton に基づく signal が消失し、formyl 基の one proton に基づく signal が 0.1 τ に認められたのでホルミル化は 9 位の位置で行なわれたものと思われる。しかし C_2 , C_3 位のそれぞれのメチレンに基づく signal が消失し、新しく 6.20 τ に 2 個の proton に相当する signal (singlet) を与えているところから 2 位の活性水素が酸化をうけて、1,2-diketone 体の生成も考えられ、本品の構造についてはさらに検討中であり、目的とする XXI は得られなかった。

Chart 5.

XX : $\text{R}_1 = \text{NO}_2$; $\text{R}_2 = \text{H}$ XXI : $\text{R}_1 = \text{H}$; $\text{R}_2 = \text{CHO}$ XXII : $\text{R}_1 = \text{NO}_2$; $\text{R}_2 = \text{CHO}$

実験の部^{*3)}

2,5-Dimethyl-4-nitrooxanilic acid (IX) 無水 EtOH 3.4 ml. と金属 K 0.75 g., および無水 ether 15 ml. の混液に、水冷撹拌下、2,5-dimethyl-4-nitroacetanilide (V) 2 g. および diethyl oxalate 2.8 g. の無水 THF (35 ml.) 溶液を少量ずつ滴下。室温で 3 日放置。ついで反応混合物に ether を加えて汙過。汙取した固体を水、

*3) 融点は未補正。

6) 日本化学会：“実験化学講座”，21, 399, 丸善。

7) G.R. Allen, J.F. Poletto, M.J. Weiss : J. Org. Chem., 30, 2897 (1965).

8) W.A. Remers, R.H. Roth, M.J. Weiss : J. Am. Chem. Soc., 86, 4612 (1964).

30 ml. と 2*N* NaOH 10 ml. の混液に加え, benzene 25 ml. で 2 回抽出. 水層を conc. HCl で酸性とし, 析出せる結晶を濾取し, 水洗, 乾燥し, 黄色結晶 0.9 g. (41%) を得. CHCl₃ より再結晶し, m.p. 175~177° の無色針状晶を得. NMR (p.p.m.) (in CF₃CO₂H): 2.46, 2.67 (6H, 各 singlet, C-CH₃), 8.04, 8.11 (2H, 各 singlet, aromatic protons). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1675, 1760. C₁₀H₁₀O₅N₂ Anal. Calcd.: C, 50.42; H, 4.23; N, 11.76. Found: C, 50.61; H, 4.41; N, 11.42.

2',5'-Dimethyl-4'-nitrobenzanilide (X) 4-nitro-2,5-toluidine (VI) 0.5 g. をピリジン 6 ml. に溶かし, 冷却攪拌下 C₆H₅COC₂H₅ 0.4 g. を少量ずつ滴下. 滴下後室温で 1 hr. 攪拌. 析出せるピリジンの HCl 塩が溶解するまで水を加えると, 直ちに無色結晶が析出. 濾取し, 水洗後乾燥して化合物 (X) 0.7 g. (85%) を得. MeOH より再結晶し, m.p. 188~190° の無色針状晶を得. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1650. C₁₅H₁₄O₃N₂ Anal. Calcd.: C, 66.65; H, 5.22; N, 10.37. Found: C, 66.56; H, 5.52; N, 10.57.

2',5'-Dimethyl-4'-nitrophthalanilic acid (XII) 4-nitro-2,5-toluidine (VI) 2 g. と無水フタル酸 1.7 g. とを xylene 80 ml. 中浴温 155~160° で還流. ついで xylene を減圧留去し, 残留せる黄色結晶 3.5 g. を MeOH より再結晶し, m.p. 200~203° の無色綿状晶 2.9 g. (76%) を得. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1710, 1660. C₁₆H₁₄O₂N₂ Anal. Calcd.: C, 61.14; H, 4.49; N, 8.91. Found: C, 61.24; H, 4.58; N, 9.04.

N-(2,5-Dimethyl-4-nitrophenyl)phthalimide (XIII) 前記物質 (XII) 3.7 g. を Ac₂O 37 ml. 中浴温 150° で 3 hr. 還流. 冷後約 100 ml. の水に反応混合物を注ぎ, 析出せる結晶を濾取し, 水洗, 乾燥後 acetone より再結晶し, m.p. 233~234.5° の淡黄色プリズム晶 2.8 g. (80%) を得. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1770, 1705. C₁₆H₁₂O₄N₂ Anal. Calcd.: C, 64.86; H, 4.08; N, 9.46. Found: C, 65.07; H, 4.40; N, 9.62.

Methyl 6-methylindole-2-carboxylate (XVII) 6-methylindole-2-carboxylic acid 20 g. を無水 MeOH 600 ml. に溶解し, これに HCl ガスを導入しながら加熱攪拌する. 3 hr. 反応後, 濾過し, MeOH を留去する. 残留物に水を加えて ether で抽出. 抽出液を 10% NaOH で洗い, 水洗, 乾燥. ether を留去し, 残留せる黄褐色プリズム晶を MeOH より再結晶し, m.p. 131~132° の黄白色プリズム晶 18 g. (84%) を得. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3350, 1445, 1355. C₁₁H₁₁O₂N Anal. Calcd.: C, 69.82; H, 5.86; N, 7.40. Found: C, 69.94; H, 6.09; N, 7.53.

Methyl 2,3-dihydro-6-methyl-1-oxo-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indole-2-carboxylate (XVIII) *tert*-BuOH 140 ml. と無水 benzene 100 ml. を混合し, これに金属 K 3.0 g. を加えて *tert*-BuOK 溶液を作る. これに攪拌下 methyl 6-methylindole-2-carboxylate (XVII) 10 g. の無水 benzene (100 ml.) 溶液および methyl acrylate 15 g. を加える. 3 hr. 加熱攪拌後, 室温にて 3 日間攪拌. ついで水で希釈し, 10% HCl で酸性にし, CH₂Cl₂ で抽出. 水洗, 乾燥し, CH₂Cl₂ を留去. 析出せる結晶を濾取し, MeOH にて洗浄し, 無色プリズム晶 11 g. (85.3%) を得. acetone より再結晶し, m.p. 144~145° の無色プリズム晶を得. NMR (τ) (in CDCl₃): 7.53 (3H, singlet, C-CH₃), 6.22 (3H, singlet, -COOCH₃), 5.10~5.97 (3H, multiplet, -C₂-H-C₃-H₂), 3.00 (1H, singlet, C₉-H), 2.99 (1H, quartet, J_{C₇H-C₈H}=10 c.p.s., J_{C₅H-C₇H}=1.5 c.p.s., C₇-H), 2.81 (1H, multiplet, C₅-H), 2.39 (1H, doublet, J_{C₇H-C₈H}=10 c.p.s., C₈-H). C₁₄H₁₃O₃N Anal. Calcd.: C, 69.12; H, 5.38; N, 5.76. Found: C, 69.58; H, 5.48; N, 5.78.

2,3-Dihydro-6-methyl-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indol-1-one (XIX) 前記物質 (XVIII) 3.0 g. を無水 MeOH 120 ml. に溶かし, conc. HCl 30 ml. を加え加熱還流する. 1 hr. 反応後水 150 ml. に注加し, CH₂Cl₂ で抽出する. 水洗, 乾燥後 CH₂Cl₂ を留去し, 残留せる茶褐色粉末 1.5 g. (68%) を得. benzene-hexane にて再結晶し, m.p. 145° の黄色針状晶を得. NMR (τ) (in CDCl₃): 7.52 (3H, singlet, C-CH₃), 6.88 (2H, triplet, C₂-H₂), 5.75 (2H, triplet, C₃-H₂), 3.05 (1H, singlet, C₉-H), 2.99 (1H, quartet, J_{C₇H-C₈H}=8 c.p.s., J_{C₅H-C₇H}=1.5 c.p.s., (C₇-H), 2.82 (1H, singlet, C₅-H), 2.37 (1H, doublet, J_{C₇H-C₈H}=8 c.p.s., C₈-H). C₁₂H₁₁ON Anal. Calcd.: C, 77.90; H, 5.99; N, 7.57. Found: C, 78.26; H, 6.11; N, 7.83.

終わりにのぞみ元素分析を施行された東北大学薬学科薬品製造学教室 小林礼子嬢, 長谷部礼子嬢, 八巻タカ子嬢に深謝すると共に NMR スペクトルの測定をして頂いた本学分析センターの方に感謝する.

東北大学医学部薬学科