

機関番号：35413

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20590027

研究課題名(和文) 典型金属塩を触媒とする新規環境調和型タンデム反応の開発と応用

研究課題名(英文) Development and application of novel environmental harmonized tandem reaction catalyzed by typical metal salt

研究代表者

柳田 玲子 (YANADA REIKO)

広島国際大学・薬学部・教授

研究者番号：80239821

研究成果の概要(和文)：2-アルキニルアニリン類や2-アルキニルベンズアルデヒド類を原料とし、インジウム(III)を触媒量用いてタンデム反応を行い、ベンゾフェナンスリジン類を簡便に収率良く合成する方法を開発した。また2-アルキニルベンズアミドや2-アルキニルベンジルアミドと超原子価ヨウ素試薬の反応で、ホフマン型転位を経て反応活性なイソシアネートを発生させ、続くアルコール等の求核剤攻撃によるカルバメート生成、分子内アミノ環化反応を経るワンポットタンデムインドールおよびイソキノリンの合成に成功した。

研究成果の概要(英文)：Starting from 2-alkynylbenzaldehydes and 2-alkynylanilines, In(OTf)<sub>3</sub>-catalyzed synthesis of ring-condensed heteroaromatic compounds was developed via a domino intramolecular nucleophilic attack/intermolecular cycloaddition/dehydration reaction. And a concise one-pot synthesis of indoles and isoquinolines from isocyanates which are derived from a Hofmann-type rearrangement of amides using a hypervalent iodine reagent was also developed.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：金属塩、触媒反応、環境調和型、タンデム反応、2-アルキニルベンズアミド、超原子価ヨウ素試薬、ホフマン型転位、イソシアネート

## 1. 研究開始当初の背景

遷移金属触媒による不飽和結合の活性化と続く分子内ヘテロ原子求核反応による複素環形成反応は近年、金錯体、銀錯体、金塩、銀塩、パラジウム塩、銅塩等を利用する報告が相次いでいる重要な領域である。そこで不安定で高価な遷移金属触媒に代わる、安定で安価な低毒性環境調和型代替金属塩の探求は重要な研究テーマであり、それらを利用し同様の反応を効率よく短工程で達成でき

ば、非常に有用な研究になると考えられる。

申請者はこれまでに、毒性が低い環境調和型金属として最近よく使用されるようになってきたインジウムに着目し、有毒なスズ試薬に代わるラジカル剤としてインジウム(0)の利用を検討してきた。それらの研究結果をもとに、現在は触媒としてインジウム(III)の利用を目的として研究を行っている。インジウム(III)には水中でも効力を発揮するルイス酸としての性質の他に、 $\pi$ 電子配位性がある

ことが近年、柴崎、中村、細見らにより報告されている。安定で安価な典型金属でもこの様に遷移金属様の興味深い性質を有することから、遷移金属では成し得ない典型金属独特の利用法もあると推測できる。21世紀の有機合成において、その有用性はますます高まると考えられる。申請者らもインジウム(III)による三重結合活性化、イミノ基窒素活性化、イミノ基炭素への求核剤の求核付加反応、環化反応がタンデム反応として進行し、生物活性化合物として知られるデヒドロイソキノリン骨格がワンポットで得られることを初めて見出し報告したところである。

本応募研究はインジウム(III)をはじめとする未開拓典型金属塩の多機能性触媒能を活用する環境調和型効率的タンデム反応であり、新規性が高く、インジウム(III)に関しては、関連した研究は現在全くなくオリジナルなものである。

## 2. 研究の目的

「環境調和型タンデム反応の開発」は21世紀有機合成化学分野が達成しなければならない課題の一つである。窒素や酸素官能基を有する化合物は、生物活性天然物や医薬品に多く見られる重要なファーマコフォアであり、これらの化合物のより簡便な合成法の確立は重要な課題である。ターゲット分子をそれらに絞り、以下の点に着目して研究を進める。

- (1) 取扱い容易な環境調和型塩触媒である13族インジウム(III)の多機能性触媒としての活用
- (2) 原子効率的反応、すなわち置換反応でなく付加反応の達成
- (3) タンデム反応による反応の効率化、合成の迅速化、反応操作の効率化をはかり、広く利用される簡便な反応を開発し、総合的応用として、有用な生物活性化合物骨格の一挙構築反応を達成することを目的とする。

## 3. 研究の方法

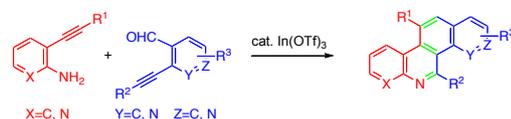
- (1) インジウム(III)触媒存在下、2-エチルアニリン類と2-エチルベンズアルデヒド類のような単純な化合物を原料として、トポイソメラーゼ阻害活性をはじめとする多様な生物活性を有するベンゾフェナンスリジン骨格類を原子効率の連続反応により合成する方法を立案し反応条件を検討した。10 mol%のIn(OTf)<sub>3</sub>を触媒として用い、DMF中80°Cで24時間反応させると目的のベンゾフェナンスリジンが収率良く得られることがわかった。
- (2) 反応の効率化にマイクロ波を利用し、単純な構造の原料を用いタンデム反応を駆使することにより、生物活性が期待される多環式複素環化合物の合成を行うこと

を計画した。DMF溶媒中、2-ブロモベンズアルデヒド、アルキン類、1,2-ジアミノベンゼンの三成分を24時間加熱するとタンデム反応が進行し、目的の複素環化合物が得られた。続いて反応時間の短縮化、反応溶媒量の最小化、収率の向上を目的としてマイクロ波照射(300W, 120°C)を試みた。

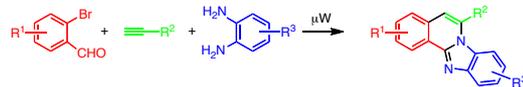
- (3) 反応性の高い窒素官能基としてイソシアネートに着目し、不安定なイソシアネートを芳香族アミドのHofmann型転位を利用して反応系内で発生させ、連続反応の中間体として利用することを考えた。2-アルキニルベンズアミドを原料とし、超原子価ヨウ素試薬によるHofmann型転位を経る反応によりイソシアネート中間体を定量的に生成し、続くイソシアネートへの求核剤の付加反応によるカルバメートやウレアの生成、さらにそれらの窒素原子の分子内求核付加反応によるアミノ環化反応を連続的に行うことによる、インドール類、イソキノリン類の合成を検討した。

## 4. 研究成果

- (1) Sonogashira反応により容易に合成可能な2-アルキニルアニリン類と2-アルキニルベンズアルデヒド類を出発原料とし、環境調和型金属塩In(III)触媒を用いタンデム反応を行うことにより、多くの興味深い活性が知られている縮合複素環化合物の原子効率のワンポット合成を達成することができた。

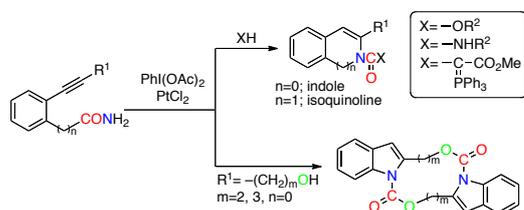


- (2) マイクロ波照射により反応はスムーズに進行し、短時間で目的の多環式複素環化合物を加熱反応よりも良好な収率で得ることができた。通常の菌頭反応条件と、CuIおよびPPh<sub>3</sub>を抜いた反応では、後者の方が反応時間が短く、収率が高いなど興味深い結果も得られた。マイクロウェーブの使用は反応溶媒の節約、反応時間の短縮化、収率向上をもたらした。



- (3) 2-アルキニルベンズアミドおよび2-アルキニルベンズアミドを原料とするワンポットタンデムインドール誘導体およびイソキノリン誘導体合成を達成した。また分子内にアルコール官能基を有する2-アルキニルベンズアミドを原料とすることで、分子間二量化反応を経る大環状ビスカルバメート誘導体合成や大環状ビスインドール誘導体合成を達成することができ

た。またイソシアネートへの求核剤としてアルコールの代わりにアミンやホスホニウムイリドを反応させ、同様にインドールやイソキノリン誘導体のワンポット合成を達成した。



## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 10 件)

- (1) Platinum-catalyzed one-pot tandem synthesis of indoles and isoquinolines via sequential rearrangement of amides and aminocyclization  
N. Okamoto, K. Takeda, R. Yanada  
*J. Org. Chem.* **75**, 7615–7625 (2010). 査読有
- (2) Copper-catalyzed Ritter-type reaction of unactivated alkenes with dichloramine-T  
T. Abe, H. Takeda, Y. Miwa, K. Yamada, R. Yanada, M. Ishikura  
*Helv. Chim. Acta*, **93**, 233–241 (2010). 査読有
- (3) Platinum-catalyzed synthesis of indoles and isoquinolines from 2-alkynylarylamides  
N. Okamoto, Y. Miwa, H. Minami, K. Takeda, R. Yanada  
*Synfacts* 283–283 (2010). 査読無
- (4) Concise synthesis of (+/-)-aurantioclavine through a base-promoted Pictet-Spengler reaction  
K. Yamada, Y. Namerikawa, T. Haruyama, Y. Miwa, R. Yanada, M. Ishikura  
*Eur. J. Org. Chem.*, 5752–5759 (2009). 査読有
- (5) One-pot tandem concise synthesis of indoles and isoquinolines from amides  
N. Okamoto, Y. Miwa, H. Minami, K. Takeda, R. Yanada  
*Angew. Chem. Int. Ed.* **48**, 9693–9696 (2009). 査読有
- (6) One-pot concise syntheses of benzimidazo[2,1-a]isoquinolines by a microwave-accelerated tandem process  
N. Okamoto, K. Sakurai, M. Ishikura, K. Takeda, R. Yanada  
*Tetrahedron Lett.* **50**, 4167–4169 (2009). 査読有
- (7) Development of synthetic methods with indium  
R. Yanada, Y. Takemoto  
*J. Syn. Org. Chem. Jpn.* **67**, 239–47 (2009). 査読有
- (8) Concise synthesis of the CDE ring system of tetrahydroisoquinoline alkaloids using carbophilic lewis acid-catalyzed hydroamidation and oxidative Friedel-Crafts cyclization  
S. Obika, Y. Yasui, R. Yanada, Y. Takemoto  
*J. Org. Chem.* **73**, 5206–5209 (2008). 査読有
- (9) Indium(III)-catalyzed tandem reactions with alkynylbenzaldehydes and alkynylanilines to heteroaromatic compounds  
R. Yanada, K. Hashimoto, R. Tokizane, Y. Miwa, H. Minami, K. Yanada, M. Ishikura, Y. Takemoto  
*J. Org. Chem.* **73**, 5135–5138 (2008). 査読有
- (10) Formal synthesis of olivacine via indolyl-borate  
M. Ishikura, N. Takahashi, K. Yamada, T. Abe, R. Yanada  
*Helv. Chim. Acta*, **91**, 1828–1837 (2008). 査読有

[学会発表] (計 9 件)

- (1) 2,3-ジヒドロキノロン類の立体選択的ワンポット合成  
岡本典子, 柳田玲子  
日本薬学会第 131 年会, (2011 年 3 月 29–31 日) 静岡, 31P0161
- (2) 立体選択的 4 置換アルケンの合成とその応用  
岡本典子, 保志場康人, 松井奈津美, 柳田玲子  
日本薬学会第 131 年会, (2011 年 3 月 29–31 日) 静岡, 31P0251
- (3) アルキニルベンゼンと N-ヨードスクシンイミドの反応  
岡本典子, 坂井芳江, 森田怜宇, 武田敬, 柳田玲子  
日本薬学会中国四国支部学術大会第 49 回, (2010 年 11 月 6, 7 日) 鳥取, 6A14-10
- (4) タンデム反応を利用する機能性複素環化合物の合成  
岡本典子, 武田敬, 柳田玲子  
第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム (2010 年 11 月 1, 2 日) 名古屋, 1P-50 (11 月 1 日)
- (5) アミドの Hofmann 型転位を利用する環状ビスインドール合成  
岡本典子, 武田敬, 柳田玲子  
日本薬学会第 130 年会 (2010 年 3 月 28–30 日) 岡山, 28P-pm460
- (6) アミドの Hofmann 型転位を利用する含窒素複素環合成  
岡本典子, 柳田玲子, 武田敬  
第 35 回反応と合成の進歩シンポジウム (2009 年 11 月 16, 17 日) 金沢, 1P-28(11

月 16 日)

- (7) 2-アルキニルベンズアミド誘導体のタンデム反応によるインドール合成  
岡本典子, 柳田玲子, 武田敬  
日本薬学会第 129 年会 (2009 年 3 月 26-28 日) 京都, 28P-am236
- (8) マイクロ波(MW)を利用したタンデム環化反応  
柳田玲子, 櫻井敬輔  
第 34 回 反応と合成の進歩シンポジウム (2008 年 11 月 4,5 日) 京都, 1P-10 (11 月 4 日)
- (9) 連続環化反応による複素環化合物の合成  
柳田玲子, 櫻井敬輔  
日本薬学会第 128 年会 (2008 年 3 月 26-28 日) 横浜, 26PW-pm028

[その他]

ホームページ等

<http://web.me.com/ph.hirokoku.u.ac.jp/OMC2/OMC.html>

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

柳田 玲子 (YANADA REIKO)  
広島国際大学・薬学部・教授  
研究者番号：80239821

### (2)研究分担者

なし

### (3)連携研究者

なし