

平成 22 年 5 月 31 日現在

研究種目：若手研究(B)  
 研究期間：2008～2009  
 課題番号：20750078  
 研究課題名（和文） オキシインドール骨格を構築する触媒的環化反応の開発  
 研究課題名（英文） Development of Catalytic Cyclization Reaction for the Construction of Oxindole Ring System  
 研究代表者  
 三浦 智也 (TOMOYA MIURA)  
 京都大学・大学院工学研究科・講師  
 研究者番号：10378804

研究成果の概要（和文）：本研究では 3-アルキリデンオキシインドールを立体選択的に合成する方法を開発した。本法は、共通する基質（2-(アルキニル)フェニルイソシアナート）を用い、反応試剤を変えるだけで、様々な置換基をもつ 3-アルキリデンオキシインドールを立体選択的に合成できるため、創薬研究などへの応用が期待できる。

研究成果の概要（英文）：A new cyclization reaction occurred on treatment of 2-(alkynyl)aryl isocyanates with various nucleophiles such as organoboronic acids, amides, alcohols, and thiols in the presence of a palladium catalyst, leading to the stereoselective formation of 3-alkylideneoxindoles.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：合成化学、有機化学、有機工業化学

## 1. 研究開始当初の背景

従来の有機合成化学は一工程で一つの炭素-炭素結合を構築して、それを積み重ねることで複雑な構造の分子を合成してきた。これでは分子量の大きい分子を合成する際、膨大なエネルギーとコストが必要になる。地球資源の枯渇、環境破壊などが深刻な問題である現代において、これらの問題点を考慮しつつ、新しい合成反応を開発しなければならない。例えば、一工程で複数の炭素-炭素結合の連続形成を行う「カスケード反応」は原子効率の高い反応様式であり、このような反応を利

用して複雑な構造を持つ分子を短工程で迅速に合成することが望ましい。さて、ロジウム触媒を用いたアリールボロン酸の付加反応は、アリールボロン酸が水や酸素に安定で使い易いことから、近年めざましい発展を遂げている炭素-炭素結合生成反応である。我々は、アルキンとアリールロジウム種が反応して生成するアルケニルロジウム中間体を更なる炭素-炭素結合形成反応に利用して、様々な炭素骨格を構築する「カスケード反応」を既に開発している。また我々は、アリールロジウム種がイソシアナートに付加す

ることを見出ししている。そこで、2-(アルキニル)フェニルイソシアナートを基質として用いれば、始めにアリールロジウム種がアルキン部位に付加し、さらに生じたアルケニルロジウム中間体が分子内のイソシアナート部位に付加して、一工程で環外二重結合を持つオキシインドール骨格 (3-アルキリデンオキシインドール骨格) が立体選択的に構築できるのではないかと考えた。実際に、ロジウム触媒存在下、2-(アルキニル)フェニルイソシアナートにアリールボロン酸を作用させたところ、一工程で立体選択的に環外二重結合を持つオキシインドールが得られた。しかし、アリール基をアルキン末端部位に持つ基質やアルキルボロン酸を用いた場合、目的生成物が殆ど得られず反応の一般性に問題があった。そこで反応条件等を再度検討したところ、ロジウム触媒からパラジウム触媒にかえると一般性よく反応が進行することを見出した。本研究ではこれらの反応についての展開を積極的に図る計画であった。

さて、3-アルキリデンオキシインドールは、これまで 2-インドリノンとアルデヒドやケトンとの脱水縮合反応 (Knoevenagel condensation) により幾何異性体の混合物として合成されてきた。例えば、2-インドリノンとヘキサ-2-エンアルとの脱水縮合反応により得られるオキシインドールは、幾何異性体比が約 1 : 1 の混合物である。そこで遷移金属触媒を用いた立体選択的反応の開発が国内外で活発に行われている。例えば、*N*-(ヨードフェニル)アルキニルアミドを基質として用い、パラジウム触媒あるいはロジウム触媒存在下にアリールボロン酸を作用させると、立体選択的に *E*-異性体のオキシインドールを与えることが報告された。我々の提案する反応は、立体選択的に *Z*-異性体のオキシインドールを与えるため、これにより相補的に両方の幾何異性体を作り分けることが出来ることになる。

## 2. 研究の目的

オキシインドール類は、多くの医薬関連化合物に含まれる重要な化合物群である。とりわけ、環外二重結合を持つオキシインドール類は、酵素内の ATP 結合部位を阻害する独特のキナーゼ活性を示し、抗癌薬のファーマコフォアとして注目を集めている。例えば、米国食品医療局 (FDA) は、3-アルキリデンオキシインドール骨格を持つ“Sunitinib” (Pfizer) を消化管間質腫瘍と腎細胞癌の治療薬として 2006 年に優先審査で承認した。一方、環外二重結合部位の幾何異性体を立体選択的に合成することは難しく、確立された合成方法が殆どない。そのため高度にデザインされた環外二重結合を持つオキシインドール類を精密かつ効率的に合成する優れた方法の

開発が強く望まれている。本研究の目的は、遷移金属触媒を用いて入手容易な 2-(アルキニル)フェニルイソシアナートから環外二重結合を持つオキシインドール類を立体選択的に合成する方法を開発して、新規抗癌薬の探索研究に資することである。

## 3. 研究の方法

我々はロジウム触媒の存在下で 2-(アルキニル)フェニルイソシアナートにフェニルボロン酸を作用させると、立体選択的に 3-アルキリデンオキシインドールが得られることを見出ししていた。しかし、アリール基をアルキン末端部位にもつ基質やアルキルボロン酸を用いた場合、目的生成物が殆ど得られず反応の一般性に問題があった。そこで問題の解決を目指し研究を進めたところ、ロジウム触媒からパラジウム触媒にかえると一般性よく反応が進行することを見出した。例えば、フェニル基をアルキン末端部位にもつ基質に、ロジウム触媒 ( $[\text{Rh}(\text{OH})(\text{cod})]_2$ ) の存在下でトリルボロン酸を作用させると、反応系は複雑になり目的生成物が収率 13%であったが、パラジウム触媒 ( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ) にかえると定量的に目的生成物が得られた。まずパラジウム(0)が 2-(アルキニル)アリールイソシアナートと酸化的環化してパラダサイクルを形成した後に、アリールボロン酸と金属交換しアリールパラジウム中間体を与え、次いで還元脱離を経て、3-(アリールアルキリデン)オキシインドールが得られたと考えられる。

## 4. 研究成果

次に、本反応の一般性について検討した。有機ボロン酸としては、様々なアリールボロン酸だけでなくヘテロアリールボロン酸やアルケニルボロン酸でも良好に反応が進行し、立体選択的に対応する 3-アルキリデンオキシインドールが高収率で生成した。ロジウム触媒を用いた反応系では反応が進行しなかったアルキルボロン酸も、パラジウム触媒にかえることで反応が進行するようになった。基質としては、アルキン末端部位にヘテロアリール基を含め様々なアリール基を持つ基質で良好に反応が進行した。さらに、第一級および第二級アルキル基を持つ基質も適応できた。この際、パラジウム触媒を用いた方がロジウム触媒を用いたときよりも収率が高かった。しかし、末端アルキンを持つ基質では、高温を必要とし、生成物が熱的に安定な *E*-異性体へと異性化してしまった。この場合のみロジウム触媒を用いた反応系がパラジウム触媒を用いた反応系より優れていた。

環外二重結合部位にアミノ基を持つ 3-アルキリデンオキシインドールもアリール基が置換した 3-アルキリデンオキシインドールと同様に抗腫瘍活性を示すことが知られ

ている。例えば、環外二重結合部位にアミノ基を持つ“Hesperadin”はオーロラキナーゼの特異的阻害作用をもつことが報告されている。我々は、2-(アルキニル)フェニルイソシアナートを基質として用いた上記の研究過程で、有機ボロン酸のかわりにアミドを作用させると、オキシインドールの環外二重結合部位にアミド基が立体選択的に導入できることを見出した。すなわち、触媒量の  $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$  錯体と dppf から調製したパラジウム触媒の存在下で 2-(アルキニル)フェニルイソシアナートに、1.1 当量のトリフルオロアセトアミドを作用させたところ、3-(アミドアルキリデン)オキシインドールが収率 99% で得られた。本反応も上記の有機ボロン酸の場合と同様に、基質としては、アルキン末端部位にヘテロアリアル基を含め様々なアリアル基を持つ基質や第一級および第二級アルキル基を持つ基質で良好に反応が進行した。さらに、かさ高い第三級アルキル基を持つ基質でも、反応は進行して生成物を与えた。次に、2-(アルキニル)フェニルイソシアナートにおけるベンゼン環上の置換基について調べたところ、ブロモ基、クロロ基、メトキシ基、エトキシカルボニル基、シアノ基、いずれの場合も官能基を損なうことなく、反応が進行した。

本反応の実用性を示すために、スケールを上げグラム合成を行った。その結果、イソシアナートの前駆体であるアニリン誘導体 (1.73 g, 10 mmol) からカラム精製することなく得られた粗原料を用い、パラジウム触媒反応を行ったところ、反応は速やかに進行してトリフルオロアセトアミド基をもつ目的のオキシインドールが収率 85% (2.65 g, 8.5 mmol) で得られた。

次に、窒素求核剤の適応範囲について検討した結果を示す。本反応は様々な第一級アミドが適応でき、対応する 3-(アミドアルキリデン)オキシインドールが高収率で生成した。また、フタルイミド、インドリノン、オキサゾリジノンのような第二級アミドでも反応が進行した。しかし、アニリンを用いた場合、アニリンが基質のイソシアナート部位へ直接付加するため、目的のオキシインドールは低収率でしか得られなかった。

また、我々は求核剤としてアルコールやチオールを作用させると、立体選択的にアルコキシル基やスルフェニル基も導入できることを見出した。この際、アルコールとしてベンジルアルコールを用い、高温条件下で触媒量の  $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$  錯体でなく  $\text{CpPd}(\pi\text{-allyl})$  錯体を用いたところ、3-(アルコキシアルキリデン)オキシインドールは得られず、3,3-二置換オキシインドールが得られることを見出した。すなわち、3-アルキリデンオキシインドールが生成したのちに、パラジウム錯体が

炭素-酸素結合に酸化的付加し、反応活性な  $\pi$ -ベンジル中間体を生成する。これにエノラート部位が求核付加し 3,3-二置換オキシインドールを与えた。今後は、本反応を不斉反応へと展開していきたい。

最後に、パラジウム触媒の存在下でシアン化銅(I)を用いたところ、アルキン部位のシアノ化が進行し、異性化しやすく立体選択的に合成することが困難であった3-(シアノアルキリデン)オキシインドールをZ-体選択的に得ることができた。本反応でも、まずパラジウム(0)が2-(アルキニル)アリアルイソシアナートと酸化的環化してパラダサイクルを形成した後に、シアン化銅(I)と金属交換しシアノパラジウム中間体を与え、次いで還元的脱離を経て、3-(シアノアルキリデン)オキシインドールが得られたと考えられる。

以上、本研究で開発した合成法は、共通する基質 (2-(アルキニル)フェニルイソシアナート) を用い、反応試剤を変えるだけで様々な置換基を立体選択的に 3-アルキリデンオキシインドールの骨格上へ導入することができるため、学術的のみならず産業的に大きな価値を有するものである。とりわけ本手法が医薬探索研究に与えるインパクトは極めて大きいものと考えている。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 4 件)

- ① [Tomoya Miura and Masahiro Murakami](#), Development of Catalytic Reactions Triggered by Addition of Arylrhodium(I) Species across Alkynes, *J. Syn. Org. Chem., Jpn.* **2010**, in press, 査読有
- ② [Tomoya Miura, Takeharu Toyoshima, Yoshiteru Ito, Masahiro Murakami](#), Synthesis of Stereodifined 3-Alkylideneoxindoles by Palladium-catalyzed Reactions of 2-(Alkynyl)aryl Isocyanates with Thiols and Alcohols, *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 1174-1175, 査読有
- ③ [Tomoya Miura, Takeharu Toyoshima, Yusuke Takahashi, Masahiro Murakami](#), Stereoselective Oxindole Synthesis by Palladium-Catalyzed Cyclization Reaction of 2-(Alkynyl)aryl Isocyanates with Amides, *Org. Lett.* **2009**, *10*, 2141-2143, 査読有
- ④ [Tomoya Miura, Takeharu Toyoshima, Yusuke Takahashi, Masahiro Murakami](#), Stereoselective Synthesis of 3-Alkylideneoxindoles by Palladium-Catalyzed Cyclization Reaction of 2-(Alkynyl)aryl Isocyanates with Organoboron Reagents, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4887-4889, 査読有

〔学会発表〕(計4件)

- ① ○三甲野 裕介・豊島 武春・三浦 智也・村上 正浩、パラジウム触媒を用いた [1,3]転位反応による 3,3-二置換オキシインドールの合成、日本化学会第 90 春季年会、2010.3.29 近畿大学(大阪)
- ② ○豊島 武春・小澤 治・高橋 雄介・伊藤吉輝・三浦 智也・村上 正浩、遷移金属触媒による 2-(アルキニル)アリアルイソシアナートと求核剤との環化反応を利用した 3-アルキリデンオキシインドールの立体選択的合成法の開発、第 56 回有機金属化学討論会、2009.9.10、同志社大学(京都)
- ③ ○加藤治、豊島武春、三浦智也、村上正浩、パラジウム触媒による 3-(シアノアルキリデン)オキシインドールの合成、日本化学会第 89 春季年会、2009.3.29 日本大学(千葉)
- ④ ○豊島 武春・伊藤吉輝・三浦 智也・村上 正浩、パラジウム触媒とプロトン性求核剤を用いた 2-(アルキニル)アリアルイソシアナートの環化反応、日本化学会第 89 春季年会、2009.3.29 日本大学(千葉)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.sbchem.kyoto-u.ac.jp/murakami-lab/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

三浦 智也 (Tomoya Miura)

京都大学・大学院工学研究科・講師

研究者番号：10378804