

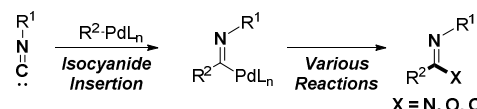
パラジウム触媒によるイソシアニドの挿入を利用した インドール誘導体の合成

京大院薬 ○南條 毅、山本 翔、塚野 千尋、竹本佳司

緒言

イソシアニドは有機合成において Passerini 反応、Ugi 反応等に用いられる有用な含窒素ビルディングブロックである。また、パラジウム触媒を用いた反応においては、イソシアニドは一酸化炭素と同様の挿入反応を起こすことが知られているが、反応性の制御に困難な点が多いためか、これまで有機合成においてあまり利用はされてこなかった。パラジウム触媒によるイソシアニドの挿入反応は、種々の反応と組み合わせることで2つの結合を一举に構築でき、効率的な含窒素複素環構築を可能にすると考えられるため、2000 年以降イソシアニドの挿入を利用した研究が注目を集め始めている (Scheme 1)¹。一方で、これまでの報告では C–N、C–O 結合形成反応が中心であり、2つの C–C 結合形成を伴う反応例は非常に少ない。また、過去の報告例の大半はイソシアニドを一酸化炭素の代替の C1 ユニットとして用いただけのものが大多数であり、イソシアニドを有効活用できているとは言い難いのが現状である。我々は今回、パラジウム触媒によるイソシアニドの挿入を効果的に利用した複素環構築反応の開発を目指し、以下に示すインドール誘導体の合成に成功したのでここに報告する。

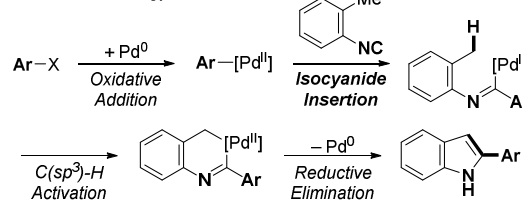
Scheme 1. Palladium-catalyzed isocyanide insertion



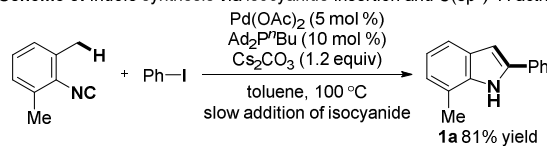
1. C(sp³)-H 活性化を利用した 2-アリールインドールの合成²

パラジウム触媒による C(sp³)-H 活性化は有機合成において非常に効率的かつ直接的なアプローチであり、近年盛んに研究されている³。一方で、パラジウム触媒による C(sp³)-H 活性化に挿入等を組み込んだカスケード反応はこれまでほとんど検討されておらず、いまだ発展途上の分野である。今回、我々はパラジウム触媒によるイソシアニドの挿入と C(sp³)-H 活性化を組み合わせたインドール構築反応を新たに設計した (Scheme 2)。本戦略に基づいて、まず 2,6-ジメチルフェニルイソシアニドとヨードベンゼンを用いた反応条件の最適化を行った。その結果、ヨードベンゼン、Pd(OAc)₂、Ad₂PⁿBu、Cs₂CO₃ 存在下、100°C のトルエン中にイソシアニドを滴下することで、目的とするインドール **1a** を 81% の収率で得ることに成功した (Scheme 3)。

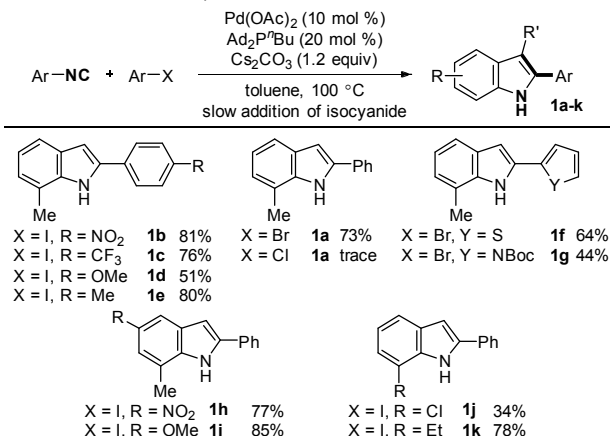
Scheme 2. Strategy



Scheme 3. Indole synthesis via isocyanide insertion and C(sp³)-H activation



Scheme 4. Substrate scope

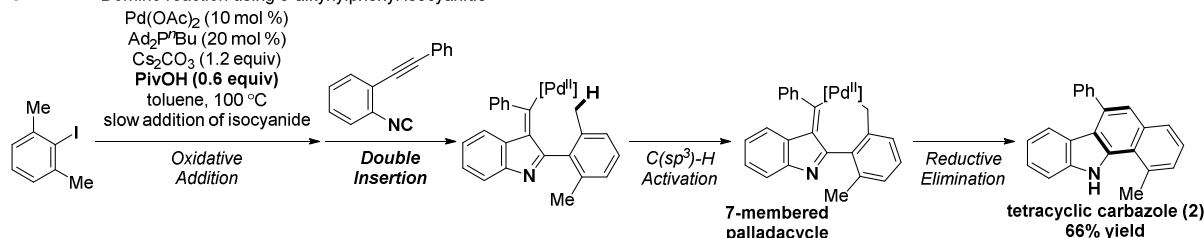


次に最適化した反応条件において基質適用範囲を検討した (Scheme 4)。まず、様々な置換基を有するヨードベンゼンを用いて反応を行ったところ、いずれも目的とするインドール **1b-1e** がそれぞれ中程度から良好な収率で得られた。次に、ブロモベンゼン、クロロベンゼンを用いてそれぞれ検討したところ、ブロモベンゼンでのみ良好な収率でインドール **1a** を与えた。また、本反応では2位に複素環を有するインドール **1f, 1g** の合成にも適用可能であった。一方、芳香環上にニトロ基、メトキシ基を有するイソシアニドを用いたところ、反応は良好に進行した (**1h, 1i**)。また、イソシアニドのオルト位の片側がメチル基以外の基質においてはメチル基が選択的に反応し、単一の生成物を **1j, 1k** を与えた。

2. アルキンの挿入と C(sp³)-H 活性化を組み込んだドミノ反応による多環性カルバゾールの構築²

1.で示した戦略のさらなる発展を目指し、次のようなドミノ反応を新たに設計した (Scheme 5)。すなわち、2,6-ジメチルヨードベンゼンと *o*-アルキニルフェニルイソシアニドにパラジウム触媒を作用させることで、イソシアニドおよびアルキンへの連続的な挿入、ベンジル位の C(sp³)-H 活性化および還元的脱離が一挙に進行し、複雑な四環性カルバゾールを簡便に構築できると考えた。種々検討の結果、C(sp³)-H 活性化を促進することが知られている PivOH⁴を添加することで反応は良好に進行し、四環性カルバゾール **2** を 66%の収率で得ることに成功した。

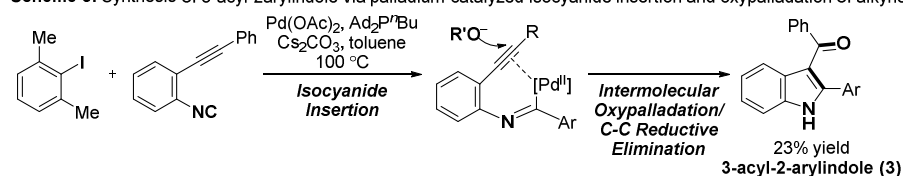
Scheme 5. Domino reaction using *o*-alkynylphenyl isocyanide



3. アルキンのオキシパラジウム化を利用した 3-アシルインドール誘導体の合成

2.で示した反応検討の際、目的とするカルバゾール以外に 3-アシル-2-アリールインドール **3** が副生成物として得られた (Scheme 6)。我々はイミドイルパラジウム中間体において、アルキンのオキシパラジウム化が進行し、続く C-C 還元的脱離によりインドール **3** が得られるのではないかと考えた。3-アシルインドールは医薬化学上重要な中間体であり、これ

Scheme 6. Synthesis of 3-acyl-2-arylindole via palladium-catalyzed isocyanide insertion and oxypalladation of alkyne

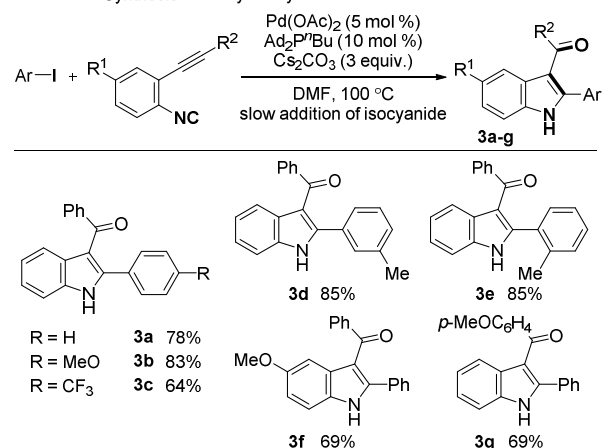


まで多くの誘導体が合成されてきたが、その大半はインドール 3 位における Friedel-Crafts 型のアシル化反応が用いられている。副生成物 **3** を与える反応は 3-アシル-2-アリールインドールの直接的なアプローチとなり得ると考え、まず反応条件の最適化を行った。その結果、ヨードベンゼン、Pd(OAc)₂、Ad₂PⁿBu、Cs₂CO₃ 存在下、100°C の DMF 中にイソシアニドを滴下することで、インドール **3a** を 78%の収率で得ることに成功した

(Scheme 7)。次に最適化した反応条件において基質適用範囲を検討した。まず、様々な置換基を有するヨウ化アリールを用いて反応を行ったところ、いずれも目的とするインドール **3b-3e** がそれぞれ中程度から良好な収率で得られた。つづいて、イソシアニドのパラ位、もしくはアルキンの置換基にメトキシ基を導入しても、反応は良好に進行した (**3f, 3g**)。

現在、本反応を利用した多環性インドールの構築および詳細な反応機構の検討を行っており、そちらについても併せて報告する予定である。

Scheme 7. Synthesis of 3-acyl-2-arylindole derivatives



参考文献

- 1) Lygin, A. V.; de Meijere, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 9094.
- 2) Nanjo, T.; Tsukano, C.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2012**, 14, 4270.
- 3) Mei, T.-S.; Kou, L.; Ma, S.; Engle, K. M.; Yu, J.-Q. *Synthesis* **2012**, 44, 1778.
- 4) Lafrance, M.; Gorelsky, S. I.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 14570.