

パラジウム触媒アミノ化反応を基盤とする効率的インダゾール合成法の開発と応用

稲本 浄文

Novel Access to Indazoles Based on Palladium-Catalyzed Amination Chemistry

Kiyofumi INAMOTO

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University,
6-3 Aoba, Aramaki, Aoba-ku, Sendai 980-8578, Japan

(Received February 18, 2008)

Two efficient methods to construct the indazole nucleus have been developed, both of which utilize palladium-catalyzed intramolecular carbon-nitrogen bond formation. One is based on intramolecular Buchwald-Hartwig amination reaction of 2-halobenzophenone tosylhydrazones. The catalyst system we developed for this reaction allows the cyclization to proceed under very mild conditions and thus could be applied to a wide range of substrates with acid- or base-sensitive functional groups. Furthermore, this methodology could be applied for the construction of benzoisoxazole ring system. In addition, catalytic C—H activation with palladium followed by intramolecular amination of benzophenone tosylhydrazones was also accomplished with the aid of the catalyst system such as Pd(OAc)₂/Cu(OAc)₂/AgOCOCF₃, which gave another route to indazoles. Using this combination, indazoles with various functional groups could be obtained in good to high yields, especially in the case of substrates having electron donating group such as methoxy group on benzene ring. Interesting chemo- and regioselectivity were also observed in this reaction.

Key words—palladium; amination; indazole; carbon-hydrogen bond activation; silver salt

1. はじめに

含窒素複素環化合物は、医薬品、生理活性天然物、及び機能性物質の母核として数多く存在しており、古くからそれらの合成・反応性に関する研究は活発に行われてきた。そのため、この分野は基礎研究としてほぼ完成した領域であると考えられる一面もある。しかしながら、真の意味での「実用性」及び「効率性」を兼ね備えた複素環調製法、具体的には、安価な出発原料から簡便な手法により合成でき、かつ高い官能基共存性及び化学選択性を有している方法はほとんど存在しないのが現状である。つまり、既存の複素環構築に関しても、望む位置への選択的官能基導入が可能となる新規反応の開発が今なお強く求められているのである。

含窒素複素環化合物の1つであるインダゾール類は、インドール類の bioisoster (生物学的等配電子

体)として位置付けられる化合物群である (Fig. 1)。インドール類と同様に幅広い生理活性を示すことが知られており、多くの医薬品及び医薬品候補の部分骨格として存在している。¹⁻¹⁰⁾しかしながら、それらの合成研究は、インドールと比べてこれまであまり検討されていない。いくつかの報告がある古典的合成法¹¹⁻¹³⁾においては、反応条件が苛酷であったり、またときとして有毒な金属試薬を当量以上用いたりしなければならず、多様なインダゾール化合物を系統的に得る一般的手法とは言い難い。一方、近年になって、パラジウム触媒アミノ化反応を用いたインダゾール合成法が何例か報告されている。¹⁴⁻¹⁶⁾しかしこれらもまた、反応条件が比較的過酷であるため、官能基共存性に問題を残しており、さらに医薬品の母核として特に重要である3位置換インダゾール類は、これらの手法から調製することはできない。

筆者は、「分子内 Buchwald-Hartwig アミノ化反応 (C—X アミノ化反応)」と「炭素-水素結合活性化-分子内アミノ化反応 (C—H アミノ化反応)」という2つのパラジウム触媒を用いた手法により、対

東北大学大学院薬学研究科 (〒980-8578 仙台市青葉区荒巻字青葉 6-3)

e-mail: inamoto@mail.pharm.tohoku.ac.jp

本総説は、平成19年度日本薬学会東北支部奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

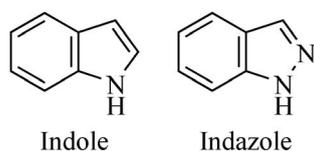


Fig. 1. Indole and Indazole

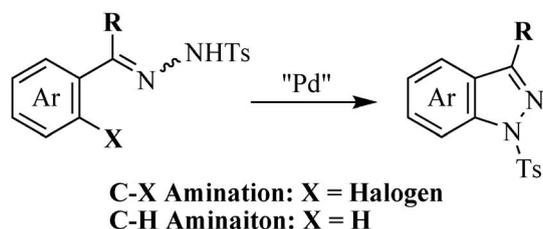


Fig. 2. Pd-Catalyzed Amination Reactions for Indazoles Synthesis

応するヒドラゾン類から効率的に3位置換インダゾール類が得られることを見出したので,¹⁷⁻¹⁹⁾ その詳細について以下に述べる (Fig. 2).

2. 分子内 Buchwald-Hartwig アミノ化反応を利用したインダゾール合成^{17,18)}

パラジウム触媒による炭素-窒素結合形成反応 (Buchwald-Hartwig アミノ化反応, C-X アミノ化反応) は, 芳香族アミン化合物を合成するのに非常に有用な手法であり, その発見以降, 多くの有機合成化学者に大きなインパクトを与えてきた.²⁰⁾ これまでに, 新規配位子の合成を含めて, 数多くの高活性触媒系が開発されてきており, それらを用いることで, 反応性の低い芳香族塩化物や立体障害の大きい基質の反応が穏和な条件化, 円滑に進行することが示されてきた. 本法を分子内反応に適用することで含窒素複素環化合物合成を行えることになるが, 意外なことに, そのような分子内反応に関する報告例は分子間反応に比べて非常に限られており, 特に官能基共存性や基質一般性といった点において, 解決すべき問題点は多い.

2-1. 反応条件の最適化と基質適用範囲の検討

上述の背景を基に, 筆者は, より系統的かつ実用的な3位置換インダゾール類合成法の開発を目的として, 様々な2-ハロフェニルケトンから容易に調製可能なヒドラゾン類の, 分子内パラジウム触媒アミノ化反応を用いた3位置換インダゾール類合成を行うことにした (X = Halogen in Fig. 2).

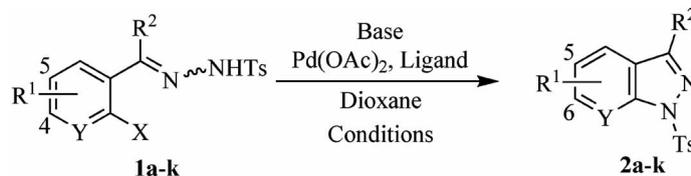
官能基共存性の高い反応系を構築するため, 可能な限り穏和な条件下進行する反応条件の探索を広範囲に行った. その結果, 二座配位子である dppp や dppf を, また塩基として Cs₂CO₃ や NaO^tBu を用いることで, 本閉環反応が室温から 50°C という非常に穏和な条件下, 円滑に進行することを見出した. このとき, 溶媒として dioxane を用いることが必須であり, またパラジウム錯体としては Pd(OAc)₂ が優れていることが明らかとなった. 様々な置換基を有するヒドラゾン類 **1** のパラジウム触媒閉環反応の結果を Table 1 にまとめた. はじめに芳香族臭化物の反応を行ったが, インダゾールの3位がアルキル基となるような基質 **1a** からは, 高収率で閉環体 **2a** が得られた (Entry 1). 加えて, アルコキシカルボニル基 (Entry 2) やカルバモイル基 (Entry 3) といった官能基も, 本反応条件下, 共存可能であることが明らかとなった. その他, ベンゼン環上に種々の置換基が存在する場合 (Entries 5-8) 等, おおむね良好な収率で目的とするインダゾール類が得られた. さらに, 擬ハロゲン化物である芳香族ノナフレート (**1i**, Entry 9, ArONf = ArOSO₂(CF₂)₃CF₃)²¹⁾ や芳香族塩化物 (**1j**, Entry 10) も本閉環反応に適用可能であった.

2-2. 炭素-酸素結合形成反応への応用によるベンゾイソキサゾール環構築

上述の触媒系をオキシム類へ適用することで, 同様の閉環プロセスを経由して, 3位置換ベンゾイソキサゾール類も合成できることが分かった (Table 2). 例えば, 3-phenylbenzoisoxazole **4a** は, ^tBuONa/Pd(OAc)₂/dppf という組み合わせを用いることによって, 対応するオキシム **3a** より 72% の収率で得られた (Entry 1). 同様の芳香族ブロミドの反応では, ベンゼン環上に電子求引性基が存在する場合には高収率で閉環体を与えるが (Entry 3), 逆に電子供与性基により反応は抑制される (Entries 4 and 5). 残念ながら, このオキシム類のパラジウム触媒閉環反応における芳香族ノナフレート **3d** の反応性は非常に低かった (Entries 6 and 7). 一方で芳香族クロリド **3e** からは, やや高い反応温度を必要とするものの, 目的とするベンゾイソキサゾール **4e** が収率よく得られた (Entry 8).

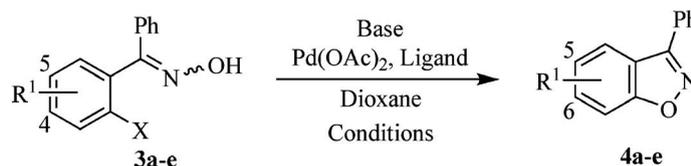
2-3. 分子内パラジウム触媒 C-X アミノ化反応を鍵とする天然物 Nigellidine の全合成

インダ

Table 1. Intramolecular Pd-Catalyzed Amination of Hydrazones for Indazoles Synthesis^{a)}

Entry	1 ^{b)}	X	Y	R ¹	R ²	Base/Ligand	Conditions	Yield (%)
1	1a	Br	CH	H	ⁱ Pr	Cs ₂ CO ₃ /dppf	rt, 7 h	82 (2a)
2	1b-E	Br	CH	H	CO ₂ ^t Bu	Cs ₂ CO ₃ /P(2-Tol) ₃ ^{c)}	rt, 3 h	81 (2b)
3	1c-E	Br	CH	H	CONEt ₂	^t BuONa/dppf	50°C, 17 h	72 (2c)
4	1d	Br	CH	H	Ph	^t BuONa/dppp	50°C, 17 h	83 (2d)
5	1e	Br	CH	4-NO ₂	Ph	Cs ₂ CO ₃ /dppf	50°C, 12 h	74 (2e : R ¹ =6-NO ₂)
6	1f	Br	CH	5-OMe	Ph	^t BuONa/dppp	50°C, 2 h	56 (2f : R ¹ =5-OMe)
7	1g	Br	CH	4-Me	Ph	^t BuONa/dppf	50°C, 15 h	66 (2g : R ¹ =6-Me)
8	1h	Br	CH	H	4-(MeO)C ₆ H ₄	^t BuONa/dppf	rt, 8 h	94 (2h)
9	1i	ONf	CH	H	Ph	Cs ₂ CO ₃ /dppf	rt, 2 h	96 (2i)
10	1j-Z	Cl	CH	H	Et	^t BuONa/dppp	50°C, 15 h	43 (2j)
11	1k	Br	N	H	Ph	^t BuONa/dppf	50°C, 13 h	82 (2k)

a) Reaction Conditions: **1** (1.0 equiv.), base (1.5 equiv.), Pd(OAc)₂ (15 mol%), and ligand (22.5 mol%) in dioxane. b) Single isomer, geometry has not yet been determined otherwise noted. c) Pd₂(dba)₃ was used instead of Pd(OAc)₂.

Table 2. Intramolecular Pd-Catalyzed Cyclization of Oximes for Benzoisoxazoles Synthesis^{a)}

Entry	3 ^{b)}	X	R ¹	Base/Ligand	Conditions	Yield (%)
1	3a	Br	H	^t BuONa/dppf	50°C, 62 h	72 (4a)
2	3b	Br	4-NO ₂	^t BuONa/dppf	rt, 15 h	67 (4b : R ¹ =6-NO ₂)
3	3b	Br	4-NO ₂	^t BuONa/dppp	rt, 6 h	88 (4b : R ¹ =6-NO ₂)
4	3c	Br	5-OMe	^t BuONa/dppf	80°C, 34.5 h	23 (29) ^{c)} (4c : R ¹ =5-OMe)
5	3c	Br	5-OMe	^t BuONa/dppp	80°C, 15 h	36 (10) ^{c)} (4c : R ¹ =5-OMe)
6	3d	ONf	H	^t BuONa/dppf	80°C, 17.5 h	14 (4d)
7	3d	ONf	H	Cs ₂ CO ₃ /dppf	80°C, 4.5 h	20 (4d)
8	3e	Cl	H	^t BuONa/dppf	80°C, 11 h	67 (20) ^{c)} (4e)
9	3e	Cl	H	^t BuONa/dppp	80°C, 8 h	55 (23) ^{c)} (4e)

a) Reaction Conditions: **3** (1.0 equiv.), base (1.5 equiv.), Pd(OAc)₂ (15 mol%), and ligand (22.5 mol%) in dioxane. b) Single isomer, geometry has not yet been determined. c) Recovery yield of starting material in parentheses.

ゾール環を骨格に持つ天然物は非常に稀であり、現在までに nigellicine, nigellidine, 及び nigeplanine の 3 種が単離報告されているのみである (Fig. 3).²²⁻²⁴⁾ これらは *Nigella sativa* 及び *Nigella glandulifera* から単離・構造決定された化合物であり、これらを含む植物の種子は駆風作用、刺激作用、発汗作用等を示すことが知られている。しかしながら、天然物そのものの生理活性作用については現在

までのところ報告がない。また、本系天然物の合成研究としては、Kelly らによる最初の nigellicine 及び nigeplanine の合成が報告されているのみである。²⁵⁾ 筆者は、上述のパラジウム触媒インダゾール合成を、nigellicine 合成に応用できるのではないかと考え、検討を行った (Fig. 4)。

市販の 2,5-dimethylphenol **5** を既知の手法²⁶⁾ によりアルデヒド **6** に導き、さらに KCN 存在下、ethyl

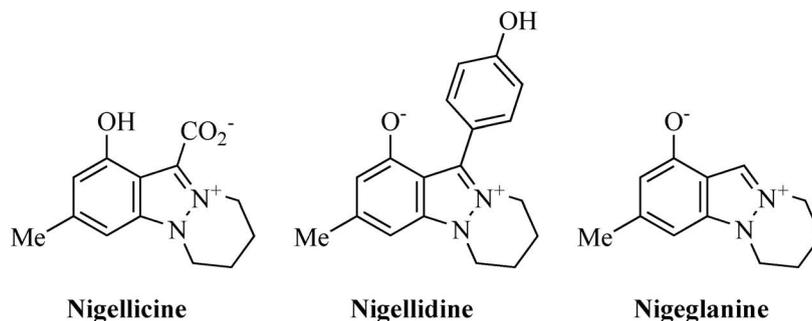


Fig. 3. Naturally Occurring Indazole Derivatives

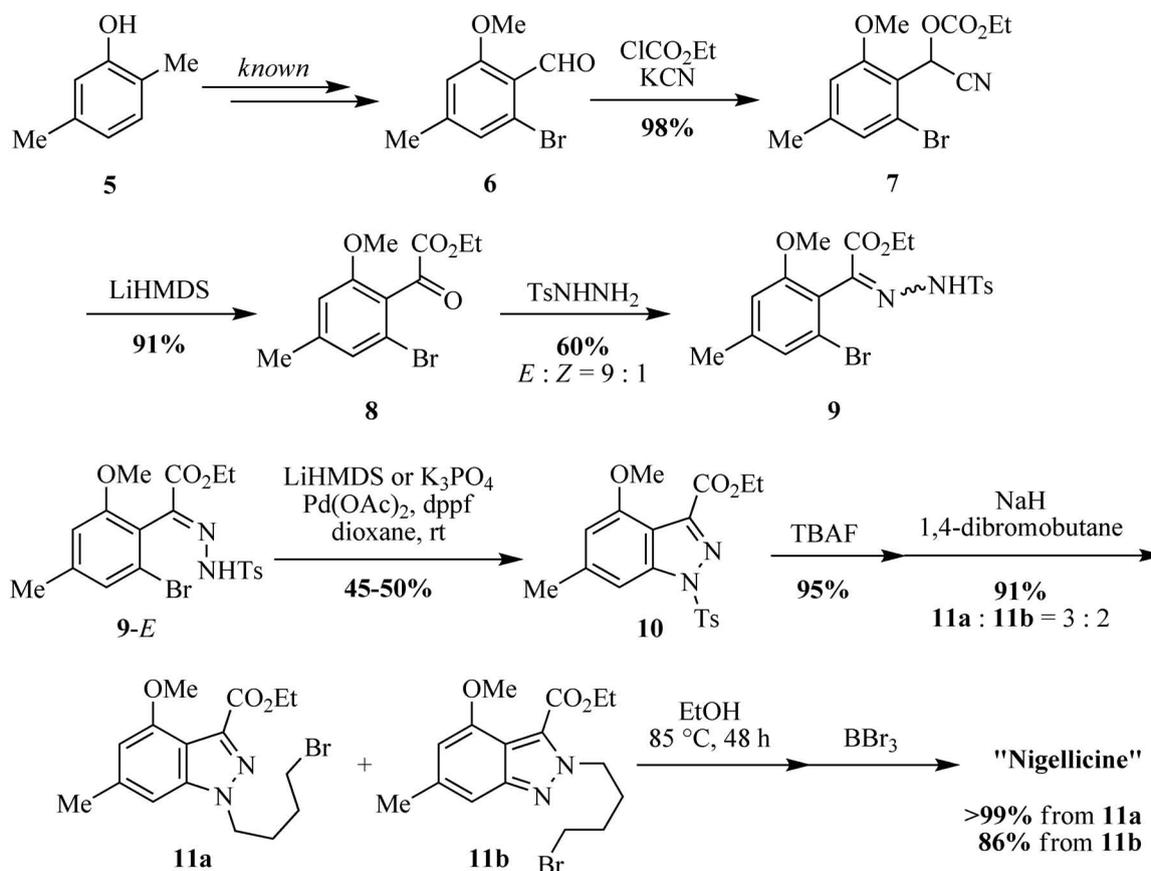


Fig. 4. Nigellicine Synthesis

chloroformate と反応させることによりシアノヒドリンカーボネートエステル **7** を合成した。これを塩基処理することで、転位反応²⁷⁾により α -ケトエステル **8** とし、続く *p*-tosylhydrazide との反応で鍵中間体であるヒドラゾン **9** を *E* : *Z* 比 9 : 1 で得た。このヒドラゾンの *E* 体に対して、分子内パラジウム触媒アミノ化反応を適用したところ、塩基として LiHMDS 又は K_3PO_4 を用いることで、中程度の収率ではあるが望む位置に置換基を有するインダゾー

ル **10** が得られた。**10** の脱トシル化ののち 1,4-dibromobutane と反応させることで、1 位が *N*-アルキル化された化合物 **11a** と 2 位が *N*-アルキル化された化合物 **11b** が、3 : 2 という比で生成した。これらをそれぞれ EtOH 中で加熱して 2 度目のアルキル化反応により閉環を行うことで三環性化合物を得たのち、 BBr_3 を用いてエチルエステル部及びメチルエーテル部の脱アルキル化を行い、nigellicine の合成を達成した。

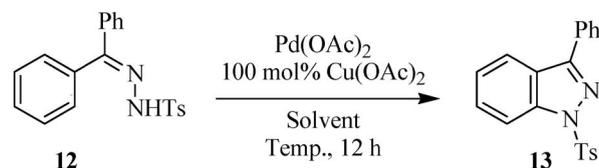
3. パラジウム触媒 C—H アミノ化反応を利用したインダゾール合成¹⁹⁾

触媒的 C—H 結合活性化と続く官能基化による分子構築は、高効率な分子変換法の開発という観点からは基より、省エネルギーや環境調和性に対する社会的要請が高まっている現代において、最も理想的な手法の1つであるといえる。筆者は、上述のインダゾール合成のさらなる展開として、パラジウム触媒 C—H 結合活性化と続く分子内アミノ化反応を利用した新規インダゾール合成法の開発に着手した ($X=H$ in Fig. 2)。驚くべきことに、検討を開始した時点での「パラジウム触媒 C—H アミノ化反応」に関する報告は2例あるのみであり、^{28,29)} そのいずれもが比較的高温条件 (80–120°C) を用いているため、官能基共存性に問題がある。また、ルテニウム³⁰⁾ やロジウム³¹⁾、コバルト³²⁾ といった他の金属触媒を用いた同様の反応も何例か報告されているが、錯体調製に多段階要すること、錯体自体の安定性、反応系から水・酸素を厳密に排除する必要性などから、大量合成への適用が困難である場合が多い。筆者はこれらの点を解決した合成プロセスの創出を目的として、特に反応の実用的応用を考慮しつつ、可能な限り穏和な条件下進行する、官能基共存性の高いパラジウム触媒系の開発を念頭に置き検討を行った。

3-1. 最適条件の探索 Benzophenone tosylhydrazone **12** を基質とし、パラジウム錯体として 50 mol% の Pd(OAc)₂、再酸化剤として 100 mol% の Cu(OAc)₂ を用い、120°C という反応温度で溶媒効果に関する検討を行った (Table 3, Entries 1–8)。その結果、MeCN や DMF, DMSO といった極性溶媒を用いることで、望むインダゾール閉環体 **13** が収率よく得られることが明らかとなった (Entries 6–8)。その中でも特に収率のよかった DMSO を用い、続いて触媒量及び反応温度の低減化を試みた。すると、30 mol% の Pd(OAc)₂ 存在下、反応温度を 50°C まで下げても、収率よく生成物が得られることが分かった (Entry 11)。しかしながら本条件においては、触媒量のさらなる低減化は、反応変換率 (conversion) の大幅な低下につながった (Entry 12)。

さらに最適化の検討を進めていく過程で、ある種の銀塩の添加が本反応を大きく促進することを見出した (Table 4, Entries 8–11)。特に AgOCOCF₃

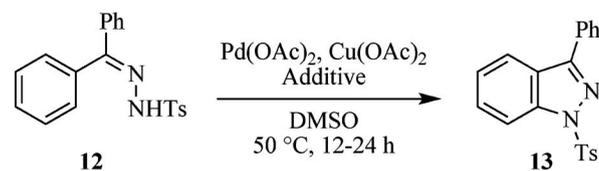
Table 3. Optimization of Reaction Conditions 1 for C-H Amination^{a)}



Entry	Pd(OAc) ₂ (mol%)	Solvent	Temp. (°C)	Yield (%) ^{b)}
1	50	Toluene	120	18 (16)
2	50	Dioxane	120	19 (0)
3	50	EtOH	120	23 (53)
4	50	DCE	120	15 (23)
5	50	AcOH	120	51 (0)
6	50	MeCN	120	73 (0)
7	50	DMF	120	55 (0)
8	50	DMSO	120	95 (0)
9	30	DMSO	120	76 (trace)
10	30	DMSO	80	76 (7)
11	30	DMSO	50	85 (0)
12	20	DMSO	50	58 (30)

a) Reagents: **12** (50 mg), Pd(OAc)₂ (above), Cu(OAc)₂ (100 mol%), and solvent (0.05 M). b) Recovery yield of starting material in parentheses.

Table 4. Optimization of Reaction Conditions 2 for C-H Amination^{a)}



Entry	Pd(OAc) ₂ (mol%)	Cu(OAc) ₂ (mol%)	Additive (mol%)	Yield (%) ^{b)}
1	20	100	—	58 (30)
2	20	100	MS4Å (100 mg)	65 (20)
3	20	100	H ₂ O (1 drop)	57 (26)
4	20	100	Bu ₄ NBr (20)	43 (47)
5	20	200	Et ₃ N (300)	43 (44)
6	20	200	Ag ₂ O (200)	63 (32)
7	20	200	AgBr (200)	45 (35)
8	20	200	AgNO ₃ (200)	94 (0)
9	20	200	Ag ₂ CO ₃ (200)	88 (0)
10	20	200	AgOAc (200)	62 (34)
11	20	200	AgOCOCF ₃ (200)	94 (0)
12	10	100	AgOCOCF ₃ (200)	90 (0)
13	5	200	AgOCOCF ₃ (200)	58 (37)

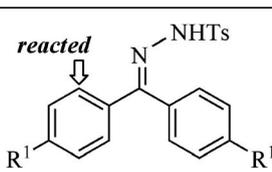
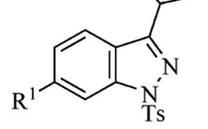
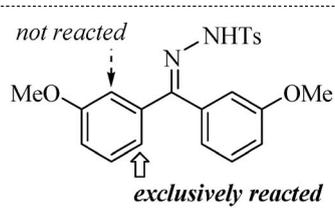
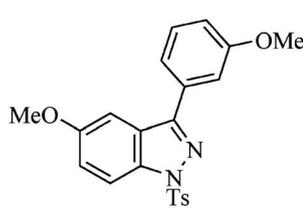
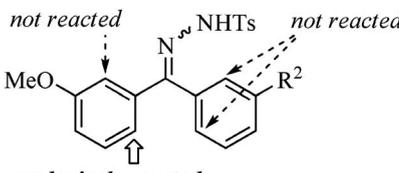
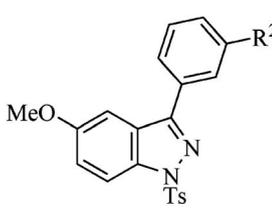
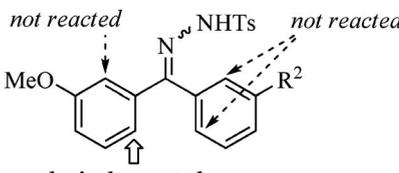
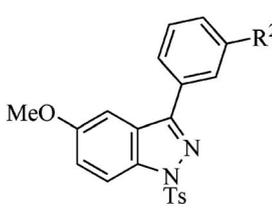
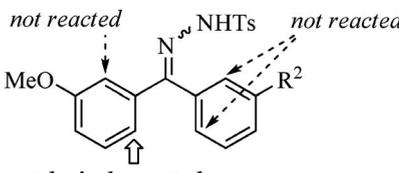
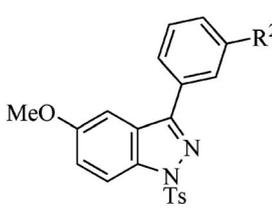
a) **12** (50 mg), Pd(OAc)₂ (above), Cu(OAc)₂ (above), additive (above), and DMSO (0.05 M). b) Recovery yield of starting material in parentheses.

の反応促進効果が大きく、これを 200 mol% 用いた場合に、Pd(OAc)₂ を 10 mol% にまで低減しても、高収率で目的生成物が得られることが明らかとなった (Entry 12). 現在までのところ、この銀塩の効果に関する明確な知見は得られていないものの、“Pd(OAc)₂”のみ、“Cu(OAc)₂”のみ、“AgOCOCF₃”のみ、または“Pd(OAc)₂/AgOCOCF₃”という組み合わせのいずれの条件においても収率の低下が観測されたことから、“Pd(OAc)₂/Cu(OAc)₂/AgOCOCF₃”という組み合わせは必須であり、銀塩は再酸化剤として働くとともに、触媒サイクルのいずれかの段階を活性化している可能性が示唆される.³³⁾ 今後の詳細な検討によりこの点を明らかにしたいと考えている.

3-2. Pd/Cu/Ag 触媒系の活性評価 続いて、上述のようにして確立した Pd(OAc)₂/Cu(OAc)₂/AgOCOCF₃ 触媒系を用い、様々な置換様式を持つベンゾフェノン誘導体の閉環反応を行った.

まず、2つのベンゼン環それぞれに置換基が存在する基質 (**14a-f**) を用いて検討を行った (Table 5). 両方のベンゼン環のパラ位にメトキシ基を有する基質 (**14a**) の反応性は非常に低い (Entry 1), メチル基を有する基質 (**14b**) からは良好な収率で望むインダゾール **15b** が得られた (Entry 2). 興味深いことに、2つのベンゼン環の両方のメタ位に存在するメトキシ基は本閉環反応を非常に促進し、定量的に生成物 **15c** が得られた. またこの基質においては、2つある反応点のうち、より立体障害の少ない 6 位でのみ反応が進行した. さらに、一方のベンゼン環のメタ位にメトキシ基が、もう一方のベンゼン環のメタ位に電子求引性基 (NO₂, CN, and CO₂Et) が置換した基質 (**14d**, **14e**, and **14f**) においては、メトキシ基の置換したベンゼン環上の 6 位でのみ閉環反応が進行した化合物 (**15d**, **15e**, and **15f**) を選択的に得ることができた. (Entries 4–6). これは本閉環反応の選択性が、立体的要因とともに、ベンゼ

Table 5. Pd-Catalyzed Cyclization of Di-Substituted Benzophenone Tosylhydrazones^{a)}

Entry	Hydrazone	Product	Yield (%)
1	 <p>R¹ = OMe (14a) R¹ = Me (14b)</p>		9 (15a : R ¹ =OMe) (14a : 31%)
2			52 (15b : R ¹ =Me) (14b : 29%)
3	 <p>(14c)</p>		96 (15c)
4			99 (15d : R ² =NO ₂)
5			98 (15e : R ² =CN)
6	 <p>R² = NO₂ (14d)^{b)} R² = CN (14e)^{b)} R² = CO₂Et (14f)^{b)}</p>		41 (15f : R ² =CO ₂ Et) (14f : 51%)

a) Reagents: **14** (50 mg), Pd(OAc)₂ (10 mol%), Cu(OAc)₂ (100 mol%), AgOCOCF₃ (200 mol%), and DMSO, 50°C, 10–24 h. b) Single isomer, geometry has not yet been determined.

ン環上の電子的要因に大きく影響を受けていることを示している。

続いて、一方のベンゼン環上にもみ置換基を有するヒドラゾン類に上記の触媒系を適用し、その活性及び選択性について詳細に検討を行った (Table 6)。メタ位に置換基を有する基質 (**14g–14l**) の反応からは、おおむね良好な収率でインダゾール閉環体 (**15g–15l**) が得られた (Entries 1–6)。またここでも、位置選択性がベンゼン環上の置換基に大きく影響を受けていることが明らかとなった。例えば、電子供与性基であるヒドロキシル基やアミノ基を有する基質 (**14g** and **14h**) では、閉環反応は置換基の存在するベンゼン環 (A^1) 上でのみ選択的に進行した (Entries 1 and 2)。一方で、電子求引性基を持つヒドラゾン (**14j**, **14k**, and **14l**) においては、無置換のベンゼン環 (A^2) 上で優先的に反応が進行した (Entries 4–6)。パラ位に置換基を有する基質の反応性は一般的に低かった (Entries 7–9) のもの、Entry 8 と Entry 9 の結果の比較より、本条件下においては、反応系中でヒドラゾンの異性化が容易に進行していることが示唆された。加えて、オル

ト位に臭素原子を有する基質 (**14o**) からは、脱ハロゲン化したインダゾール **15o** がほぼ定量的に得られた (Entry 10)。

さらに本反応の基質適用範囲の拡大を目指して検討を行ったところ、同様の触媒系を用いることで、3位にアルキル側鎖を有するインダゾール **17** が、対応するヒドラゾン **16** から良好な収率で得られることが明らかとなった (Fig. 5)。

3-3. 反応機構に関する考察 現時点では、本 C–H アミノ化反応の反応機構を以下のように考えている (Fig. 6)。先に述べたように、反応系中でのヒドラゾンの異性化は容易に起こると推察される。反応はまずヒドラゾンの窒素原子に2価のパラジウムが配向し、続く芳香族求電子置換反応により、C–H 結合活性化を経由して6員環のパラダサイクルが形成する。ヒドラゾン類のメタ位の電子供与性基による反応性及び化学選択性の増大は、この芳香族求電子置換反応の段階を促進していることに由来していると考えられる。その後パラジウムの還元脱離により、インダゾール及び0価のパラジウムが生成する。銅塩と銀塩がパラジウムの再酸化に関与

Table 6. Pd-Catalyzed Cyclization of Mono-Substituted Benzophenone Tosylhydrazones^{a)}

Entry	Hydrazone ^{b)}	R	Yield (%)	14 (%)	<i>a</i> : <i>b</i> (: <i>c</i>) (%)
1 ^{c)}		R ³ =OH (14g)	75 (15g)	0	75 : 0
2 ^{c)}		R ³ =NH ₂ (14h)	66 (15h)	0	66 : 0
3		R ³ =OMe (14i)	81 (15i)	3	56 : 28
4		R ³ =Cl (14j)	84 (15j)	0	19 : 65
5		R ³ =Br (14k)	79 (15k)	9 (14k)	37 : 49
6		R ³ =NO ₂ (14l)	32 (15l)	26 (14l)	0 : 43
7 ^{c)}		R ⁴ =NO ₂ (14m)	27 (15m)	27 (14m)	0 : 37
8		R ⁴ =OMe (14n) (<i>E</i> : <i>Z</i> =1 : 0.04)	22 (15n)	57 (14n)	14 : 37
9		R ⁴ =OMe (14n) (<i>E</i> : <i>Z</i> =0.31 : 1)	31 (15n)	52 (14n)	29 : 35
10		R ⁵ =Br (14o)	98 (15o)	0	0 : 0 : 98

^{a)} Reagents: **14** (50 mg), Pd(OAc)₂ (10 mol%), Cu(OAc)₂ (100 mol%), AgOCOCF₃ (200 mol%), and DMSO, 50°C, 10–24 h. ^{b)} Single isomer, geometry has not yet been determined. ^{c)} 80°C.

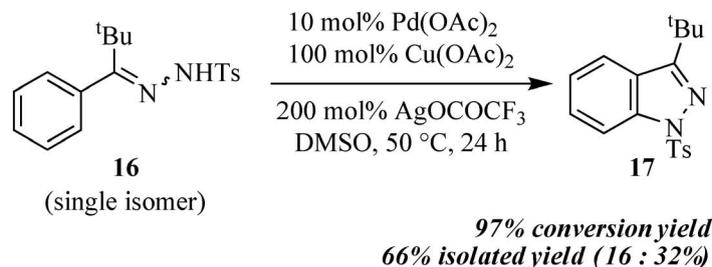


Fig. 5. 3-Alkylindazole Synthesis

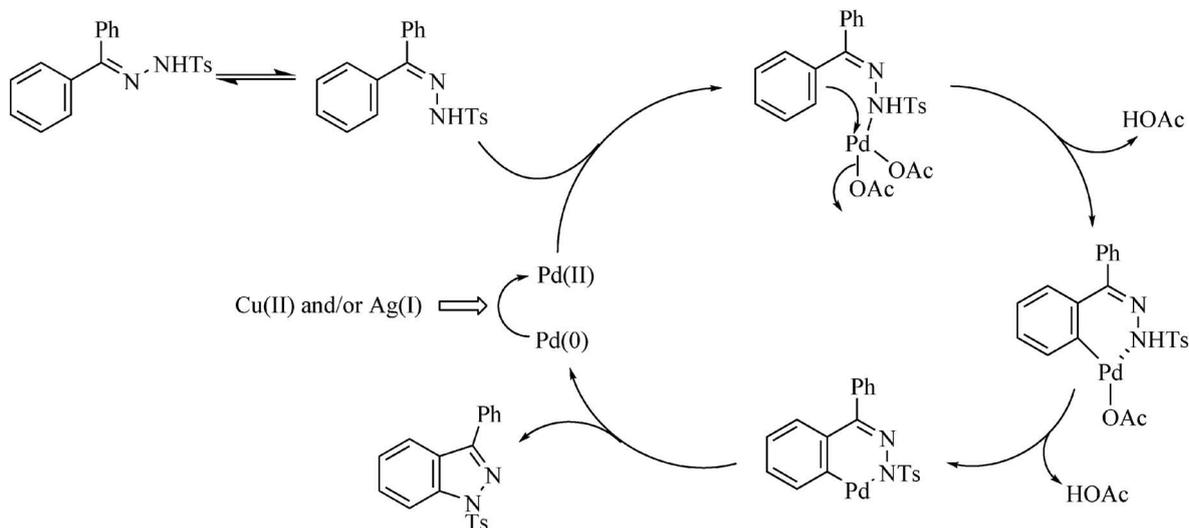


Fig. 6. Postulated Reaction Mechanism

していると予想されるが、詳細については不明である。

4. おわりに

以上示してきたように、分子内パラジウム触媒 C—X アミノ化反応および C—H アミノ化反応という 2 つの反応を用いることで、幅広い置換様式を有するインダゾール環を効率的に得る方法を見出した。どちらの手法も、これまでのものに比べて非常に穏和な条件下進行し、同時に高い官能基共存性を実現できた。特に後者の反応は、出発物質の入手容易さを考慮すれば、今後広範な複素環化合物合成へ応用できると考えられ、その結果が様々な分野に寄与できることを期待したい。

謝辞 本研究は、東北大学大学院薬学研究科反応制御化学分野において行われたものであり、同分野の坂本尚夫前教授及び廣谷 功准教授には終始御指導、御鞭撻を頂きました。ここに厚く御礼申し上げ

げます。

REFERENCES

- 1) Cerecetto H., Gerpe A., Gonzalez M., Aran V. J., de Ocariz C. O., *Mini-Rev. Med. Chem.*, **5**, 869–878 (2005).
- 2) Hwang T.-L., Ahuo S.-K., Pan Y.-L., *Eur. J. Pharmacol.*, **579**, 395–402 (2008).
- 3) Lee Y.-K., Parks D. J., Lu T., Thieu T. V., Markotan T., Pan W., McComsey D. F., Milkiewicz K. L., Crysler C. S., Ninan N., Abad M. C., Giardino E. C., Maryanoff B. E., Damiano B. P., Player M. R., *J. Med. Chem.*, **51**, 282–297 (2008).
- 4) Moreira V. M. A., Vasaitis T. S., Njar V. C. O., Salvador J. A. R., *Steroids*, **72**, 939–948 (2007).
- 5) Martin N. I., Derbyshire E. R., Marletta M. A., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**, 4938–4941 (2007).

- 6) Park J. S., Yu K. A., Kang T. H., Kima S., Suha Y.-G., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**, 3486–3490 (2007).
- 7) Yakaiah T., Lingaiah B. P. V., Narsaiah B., Shireesha B., Kumar B. A., Gururaj S., Parthasarathy T., Sridhar B., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**, 3445–3453 (2007).
- 8) Giannouli V., Kostakis I. K., Pouli N., Marakos P., Kousidou O. C., Tzanakakis G. N., Karamanos N. K., *J. Med. Chem.*, **50**, 1716–1719 (2007).
- 9) Groessl M., Reisner E., Hartinger C. G., Eichinger R., Semenova O., Timerbaev A. R., Jakupec M. A., Arion V. B., Keppler B. K., *J. Med. Chem.*, **50**, 2185–2193 (2007).
- 10) Gupta A. K., Jain A., Agrawal K., Saraswat V., Revathi S., Soni L. K., Kaskhedikar S. G., *Med. Chem.*, **3**, 347–353 (2007).
- 11) Schujmann P., Collot V., Hommet Y., Gsell W., Dauphin F., Sopkova J., MacKenzie E., Duval D., Boulouard M., Rault S., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**, 1153–1156 (2001).
- 12) Bartsch R. A., Yang I. W., *J. Heterocycl. Chem.*, **21**, 1063–1064 (1984).
- 13) Gladstone W. A. S., Norman R. O. C., *J. Chem. Soc.*, 3048–3052 (1965).
- 14) Song J. J., Yee N. K., *Org. Lett.*, **2**, 519–521 (2000).
- 15) Cho C. S., Lim D. K., Heo N. H., Kim T. J., Shim S. C., *Chem. Commun.*, 104–105 (2004).
- 16) Lebedev A. Y., Khartulyari A. S., Voskobonnikov A. Z., *J. Org. Chem.*, **70**, 596–602 (2005).
- 17) Inamoto K., Katsuno M., Yoshino T., Suzuki I., Hiroya K., Sakamoto T., *Chem. Lett.*, **33**, 1026–1027 (2004).
- 18) Inamoto K., Katsuno M., Yoshino T., Arai Y., Hiroya K., Sakamoto T., *Tetrahedron*, **63**, 2695–2711 (2007).
- 19) Inamoto K., Saito T., Katsuno M., Sakamoto T., Hiroya K., *Org. Lett.*, **9**, 2931–2934 (2007).
- 20) Hartwig J. F., *Synlett*, 1283–1294 (2006).
- 21) Anderson K. W., Mendez-Perez M., Priego J., Buchwald S. L., *J. Org. Chem.*, **68**, 9563–9573 (2003).
- 22) Atta-ur-Rahman, Malik S., Cun-heng H., Clardy J., *Tetrahedron Lett.*, **26**, 2759–2762 (1985).
- 23) Atta-ur-Rahman, Malik S., Hasan S. S., Choudhary M. I., Ni C.-Z., Clardy J., *Tetrahedron Lett.*, **36**, 1993–1996 (1995).
- 24) Liu Y.-M., Yang J.-S., Liu Q.-H., *Chem. Pharm. Bull.*, **52**, 454–455 (2004).
- 25) Elliott E. L., Bushell S. M., Cavero M., Tolan B., Kelly T. R., *Org. Lett.* **7**, 2449–2451 (2005).
- 26) Clive D. L. J., Yu M., *Chem. Commun.*, 2380–2381 (2002).
- 27) Thasana N., Prachyawarakorn V., Tontoolarug S., Ruchirawat S., *Tetrahedron Lett.*, **44**, 1019–1021 (2003).
- 28) Tsang W. C. P., Zheng N., Buchwald S. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 14560–14561 (2005).
- 29) Thu H.-Y., Yu W.-Y., Che C.-M., *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 9048–9049 (2006).
- 30) Lin X., Che C.-M., Phillips D. L., *J. Org. Chem.*, **73**, 529–537 (2008).
- 31) Liang C., Collet F., Robert-Pillard F., Müller P., Dodd R. H., Dauban P., *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 343–350 (2008).
- 32) Harden J. D., Ruppel J. V., Gao G.-Y., Zhang X. P., *Chem. Commun.*, 4644–4646 (2007).
- 33) Yang S., Li B., Wan X., Shi Z., *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 6066–6067 (2007).