

銅触媒による多成分反応を用いたインドール及びイソキノリン縮環型 含窒素複素環構築法の開発

太田 悠介

Construction of Indole- and Isoquinoline-fused Nitrogen-containing Heterocycles through Copper-catalyzed Multi-component Reaction

Yusuke OHTA

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, 46–29
Yoshidashimoadachi-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606–8501, Japan

(Received March 12, 2010)

A copper-catalyzed synthesis of 2-(aminomethyl) indole through domino three-component coupling-cyclization has been developed. This reaction proceeds through Mannich-type coupling of 2-ethynylanilines, aldehydes, and secondary amines, followed by hydroamination. This indole formation was applicable to the synthesis of 4-methylene-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido [3,4-*b*] indoles and 5,6,7,8-tetrahydrobenzo [*e*] indolo [2,3-*c*] azepines *via* palladium-catalyzed C–H functionalization at the 3-position of indole. A combination of the three-component indole formation with nucleophilic cyclization promoted by *t*-BuOK or MsOH provides an effective access to β -carboline scaffolds. Indole-fused 1,4-diazepines were also synthesized through deprotection/*N*-arylation at the nitrogen atom of indole by one-pot addition of MeONa after the formation of 2-(aminomethyl) indoles. In relation to the three-component indole formation, a novel four-component synthesis of isoquinolines has been developed. This isoquinoline formation includes Mannich-type reaction of 2-ethylbenzaldehyde with (HCHO)_n and secondary amine, imine formation with *t*-BuNH₂, isoquinoline formation, and elimination of *t*-butyl group to directly afford 3-(aminomethyl) isoquinolines in good yields. By the use of an alkane diamine instead of *t*-BuNH₂, fused 3-(aminomethyl) isoquinoline derivatives were obtained by cascade cyclization and oxidation.

Key words—multi-component reaction; domino reaction; copper; indole; isoquinoline

1. はじめに

インドール^{1,2)}やイソキノリン^{3,4)}骨格は天然物に広く存在する基本構造であるとともに、創薬テンプレートとしても有用であることから、これらの骨格を効率的に構築する方法論の開発は重要な研究課題である。このような複素環を既存の方法論に従って構築する場合、多段階により多くの資源を犠牲にしているのが現状である。さらに、天然資源の乏しいわが国においては限られた炭素資源を有効活用することが極めて重要である。試薬、溶媒及び副生成物などの量を最小限に留め、短工程で複雑な骨格を構築する上で、多成分カップリング (MCR)⁵⁻⁹⁾は有

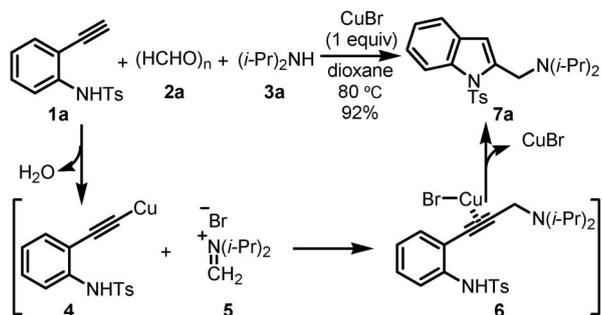
用な反応であるが、MCRを含めた触媒的ドミノ型反応¹⁰⁻¹³⁾は複数の結合を一挙に構築できるため、より魅力的な反応と考えられる。

最近筆者は、アレン系化合物に関する研究過程において、^{14,15)} エチルアニリン **1a**, パラホルムアルデヒド **2a**, ジイソプロピルアミン **3a** をジオキサン中、化学量論量の CuBr と反応させると (Crabbé の条件),¹⁶⁾ 2-(アミノメチル) インドール **7a** が高収率で得られることを見出した (Scheme 1).^{17,18)} 反応機構は次のように考えられる。1) 銅存在下、アミンの塩基性により銅アセチリド **4** が形成される。2) 発生したブレンステッド酸又は銅のルイス酸性によりアルデヒド **2a** とアミン **3a** からイミニウムイオン **5** が形成され、3) **4** と **5** とのマンニッヒ型反応によりプロパルギルアミン **6** が生成する。4) 最後に **6** のアルキン部分を銅が活性化することにより環化が進行しインドール **7a** が得られる。これまで

京都大学大学院薬学研究科 (〒606-8501 京都市左京区吉田下阿達町 46-29)

e-mail: yusukebe0108@f01.mbox.media.kyoto-u.ac.jp

本総説は、平成 21 年度日本薬学会近畿支部奨励賞の受賞を記念して記述したものである。



Scheme 1. Domino Three-Component Coupling–Cyclization

菌頭反応を用いた三成分インドール骨格構築法は数例報告されているものの、^{19–23)} 化学量論量の塩を副生しない三成分反応によりインドールを合成することに成功した例は知られていなかった。

本反応を基盤として、筆者は銅触媒を用いたドミノ型三成分カップリング–環化反応を用いた 2-(アミノメチル)インドール骨格構築法と 3-(アミノメチル)イソキノリン骨格構築法の開発に取り組んだ。さらに、これらの反応をさらに発展させ、縮環型インドール、イソキノリン化合物のワンポット合成法を検討した。以下に得られた研究成果について略述する。

2. 銅触媒による三成分反応を用いた縮環型インドールの合成

2-1. ドミノ型三成分カップリング–環化反応を用いた 2-(アミノメチル)インドールの合成^{17,18)}

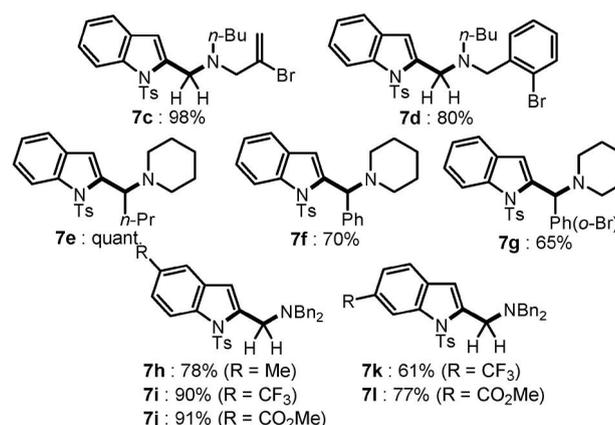
まず、前述のドミノ型三成分カップリング–環化反応による 2-(アミノメチル)インドール合成法の最適条件の検討を行った (Table 1)。二級アミン成分を低減させるために 2 当量の Et₃N を添加して、エチルアニリン **1a**、パラホルムアルデヒド **2a** (1.1 当量)、ピペリジン **3b** (1.1 当量) を CuBr (1 当量) の存在下ジオキサン中 80 °C で反応を行ったところ、目的のインドール **7b** が 71% の収率で得られた (Entry 1)。CuBr の量を 10 又は 1 mol% にまで低減させても反応は速やかに進行し、収率も改善された (Entries 2 and 3)。なお Entry 4 以降に示すように、Et₃N は必要ないことが明らかとなった。しかしながら、パラホルムアルデヒドを低減させたところ、反応時間の延長が確認され収率も低下した (Entries 5 and 6)。また銅触媒の種類を検討を行ったところ、CuBr₂、CuCl、CuI のいずれを用いても目的の反応が効率的に進行した (Entries 7–9)。以

Table 1. Optimization of Reaction Conditions Using Ethynylaniline **1a** and Piperidine **3b**^a

entry	CuX (mol%)	(HCHO) _n (equiv)	additive (equiv)	time (h)	yield ^b (%)
1	CuBr (100)	2.0	Et ₃ N (2)	0.25	71
2	CuBr (10)	2.0	Et ₃ N (2)	0.25	84
3 ^c	CuBr (1)	2.0	Et ₃ N (2)	0.25	92
4	CuBr (1)	2.0	—	0.25	87
5	CuBr (1)	1.5	—	1	75
6	CuBr (1)	1.1	—	12	70
7	CuBr ₂ (1)	2.0	—	0.25	79
8	CuCl (1)	2.0	—	0.25	87
9	CuI (1)	2.0	—	0.25	83

^a Unless otherwise stated, reaction was carried out with **1a** (0.18 mmol, 1 equiv), **2a** (equiv shown), **3b** (1.1 equiv), and a copper salt (catalyst amount shown) in 1,4-dioxane (3 ml) at 80 °C. ^b Yields of isolated products. ^c The reaction was conducted on 1.25 mmol scale.

Table 2. Reaction with Various Substituted Ethynylanilines and Secondary Amines



上より Entry 4 を最適条件として、引き続き基質一般性の検討を行った。その結果、本法は様々な置換エチルアニリン、アルデヒド、二級アミンに適用可能であることが明らかとなった (Table 2)。

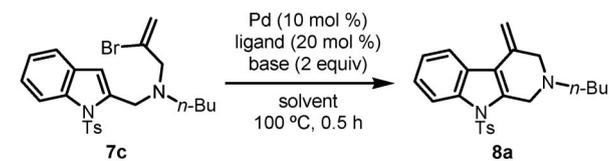
2-2. パラジウム触媒によるインドール 3 位 C–H アルケニル化又はアリール化反応を用いた縮環型インドールの合成^{17,18)} 縮環型インドール骨格は生物活性化合物に広くみられる重要な基本構造であるため、効率的で簡便な構築法の開発が強く望まれている。筆者は前項の三成分カップリング–環化反応による 2-(アミノメチル)インドール合成法が、縮

環型インドール骨格の構築に適用できると考えた。すなわち、二級アミン成分としてアルケニルブロミド、又はアリールブロミド部位を有するアミンを用いて三成分インドール合成反応を行った後、パラジウム触媒を作用させれば、インドール3位においてC-Hアルケニル化又はアリール化反応を進行し、縮環型インドール骨格が構築できるものと期待した (Table 3)。

まず、三成分インドール形成反応を用いて合成した2-(アミノメチル)インドール **7c** を用いて、Pd(OAc)₂ (10 mol%), PPh₃ (20 mol%), CsOAc (2 当量) とともに DMF (dimethylformamide) 中、100°C で 30 分間反応させたところ目的の縮環型インドール **8a** が 47% の収率で得られた (Table 3, Entry 1)。溶媒として DMA (dimethylacetamide) を用いたところ収率は 65% に改善された (Entry 2)。しかしながら、パラジウム触媒として Pd(PPh₃)₄ を用いたところ収率は顕著に低下した (Entry 3)。また塩基やリガンドの種類を検討を行っても収率は改善されなかったことから、Entry 2 の条件を用いて以降の検討を行った。芳香環上に電子供与性や吸引性官能基を有するインドール **7m**–**7q** を用いて反応を行ったところ、概ね効率的に目的の反応が進行した (Table 4)。

続いて、アミン成分としてアリールブロミド **3c** を用いて合成したインドール **7d** を用いて、20 mol% の Pd(OAc)₂ と 40 mol% の PPh₃ 存在下で反応を行ったところ、ベンズアゼピン縮環型インドール **9**

Table 3. Palladium-catalyzed C-H Olefination^a



entry	catalyst	ligand	base	solvent	yield (%) ^b
1	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	CsOAc	DMF	47
2	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	CsOAc	DMA	65
3	Pd(PPh ₃) ₄	—	CsOAc	DMA	7
4	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	KOAc	DMA	35
5	Pd(OAc) ₂	dppm ^c	CsOAc	DMA	32

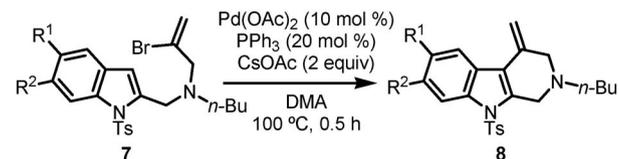
^a Reactions were carried out with 2-(aminomethyl)indole **7c**, palladium catalyst (10 mol%), ligand (20 mol%), and base (2 equiv) in solvent (2 ml) at 100°C for 0.5 h. ^b Yields of isolated products. ^c dppm: 1,1-bis(diphenylphosphino)methane.

が定量的に得られた (Scheme 2)。さらにこの反応をエチニルアニリン **1a** からワンポットで行った。つまり、2-(アミノメチル)インドールの生成を TLC で確認後、Pd(OAc)₂, PPh₃, DMA を加えさらに反応させたところ、84% の収率で **9** が得られた。

2-3. 1,2,3,4-テトラヒドロ-β-カルボリン骨格のワンポット構築法の開発²⁴⁾ 三環性インドールである β-カルボリン骨格を有する化合物は、抗酸化作用^{25–31)} など重要な活性を有するものが多く存在し、天然物合成の中間体としても有用である。^{32–47)} 1,2,3,4-テトラヒドロ-β-カルボリン骨格は、Pictet-Spengler 反応やその関連反応によって構築されることがほとんどであるため、それに取って代わる合成経路の開発は、多様性指向的合成を行う上でも非常に重要である。

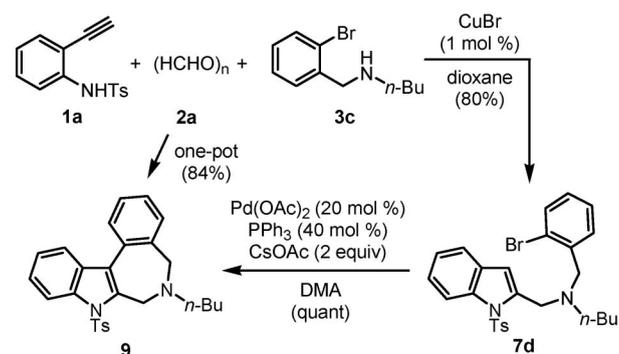
Bosch らは 2 位に *N*-ヒドロキシエチルピペリジンを有する *N*-アリールスルホニルインドールに対

Table 4. Palladium-catalyzed C-H Olefination^a



entry	R ¹	R ²	indole	product	yield (%) ^b
1	CF ₃	H	7m	8b	64
2	CO ₂ Me	H	7n	8c	54
3	CH ₃	H	7o	8d	62
4	H	CF ₃	7p	8e	62
5	H	CO ₂ Me	7q	8f	77

^a Reactions were carried out with 2-(aminomethyl)indole **7**, Pd(OAc)₂ (10 mol%), PPh₃ (20 mol%), and CsOAc (2 equiv) in DMA (2 ml) at 100°C for 0.5 h. ^b Yields of isolated products.



Scheme 2. Palladium-catalyzed C-H Arylation and One-pot Formation of Polycyclic Indoles from Ethynylaniline

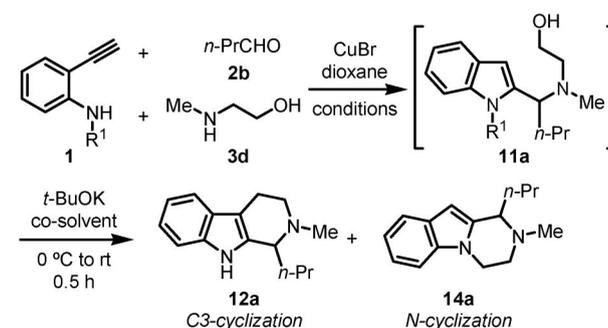
し *t*-BuOK を作用させると, indolo [2,3-*a*] quinoline が得られることを報告している.⁴⁸⁾ また, エステルを有するアルキル基により 2 位が置換された *N*-アルキルインドールは, 強酸条件によって 3 位における環化反応が進行し, 4-oxotetrahydro- β -carboline を与えることは広く知られている.⁴⁹⁻⁵⁴⁾ これら 2 つの反応を参考に, 筆者はエチニルアニリン **1a**, アルデヒド **2**, 二級アミン **3** ($R^3 = \text{CH}_2\text{OH}$ or CO_2R) を用いた三成分反応により得られる 2-(アミノメチル) インドール **11** が, インドール 3 位における環化反応によって β -carboline **12** 又は 3-オキソ体 **13** に変換可能であると考えた (Scheme 3).

まず, *N*-トシルエチニルアニリン **1a**, ブタナール **2b**, *N*-メチルエタノールアミン **3d** を 5 mol% の CuBr 存在下 80°C においてジオキサン中で反応させ, 2-(アミノメチル) インドール **11a** の生成を TLC で確認後, *t*-BuOK を加えてさらに反応させた. その結果, 3 位における環化反応が進行し, 目的の 1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline 誘導体 **12a** を 31% の収率で得ることに成功したが, *N*-環化体 **14a** が 69% 収率で得られた (Table 5, Entry 1). 環化位置の選択性を改善するために, 筆者はまず, インドール窒素の脱保護-環化の反応条件を最適化することとした. 2 回目の環化における溶媒の極性を下げるために共溶媒の検討を行ったところ, Et₂O を用いた際に選択性はある程度改善されたが, 全体の収率は大幅に低下した (Entry 2). 一方でヘキサン

を加えた場合, 収率 53% で目的の 3 位環化体 **12a** を得ることに成功した (Entry 3). さらに, インドール窒素の保護基の検討を行ったところ (Entries 4-10), パラクロロベンゼンスルホニル基が最も良好な結果を与えた. 本条件においてマンニヒ型反応の前に環化反応が進行した 2,3-無置換の *N*-アリールスルホニルインドールが副生成物として得られたため, 反応温度を 50°C として **11a** の生成後, *t*-BuOK とヘキサンで処理したところ収率 75% で **12a** を得ることに成功した (Entry 11).

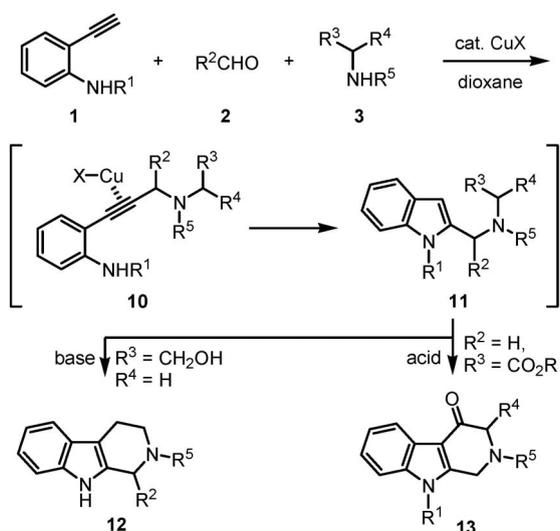
最適化した条件 (Table 5, Entry 11) において, 数種のアルデヒドを用いて本ワンポット β -カルボリン骨格構築法を検討した (Table 6). (トリメチルシリル) ビニル基や, ベンジルオキシメチル基を有するアルデヒド **2c**, **2d** を用いても反応は問題なく進行し, 中程度の収率で目的の β -カルボリン誘導体 **12b**, **12c** を得た (Entries 1 and 2). パラホル

Table 5. One-pot Three-component Synthesis of Tetrahydro- β -carbolines Using *t*-BuOK^a



entry	R ¹	conditions	co-solvent	yield (%) ^b	
				12a	14a
1	Ts (1a)	80°C, 1 h	—	31	69
2	Ts (1a)	80°C, 1 h	Et ₂ O	23	20
3	Ts (1a)	80°C, 1 h	hexane	53	33
4	Ms (1b)	80°C, 2 h	hexane	29	35
5	Mts (1c)	80°C, 2 h	hexane	19	43
6	SO ₂ Ph (1d)	80°C, 1.5 h	hexane	63	25
7	SO ₂ C ₆ H ₄ (4-Br) (1e)	80°C, 0.5 h	hexane	58	14
8	SO ₂ C ₆ H ₄ (4-Cl) (1f)	80°C, 0.5 h	hexane	65	18
9	SO ₂ C ₆ H ₄ (4-F) (1g)	80°C, 0.5 h	hexane	48	20
10	SO ₂ C ₆ H ₄ (4-NO ₂) (1h)	80°C, 0.5 h	hexane	23	10
11	SO ₂ C ₆ H ₄ (4-Cl) (1f)	50°C, 1.5 h	hexane	75	25

^a Ethynylaniline **1** (0.18 mmol), *n*-PrCHO **2b** (2 equiv), and 2-(*N*-methylamino)ethanol **3d** (1.1 equiv) in dioxane (2 ml) were treated with CuBr (5 mol%) under the conditions shown in the Table. After the indole formation was completed (monitored by TLC), co-solvent (2 ml) and *t*-BuOK (3 equiv) were added at 0°C and the reaction mixture was stirred at 0°C for 5 min and rt for an additional 30 min. ^b Isolated yields.



Scheme 3. Two Direct Routes to 1,2,3,4-Tetrahydro- β -carboline Derivatives

Table 6. Synthesis of Tetrahydro- β -carbolines Using Several Aldehydes^a

entry	aldehyde	conditions ^b	product (yield) ^{c,d}
1		50°C, 2 h then 100°C, 0.5 h	 14b (8%) 12b (48%) TMS
2		50°C, 2 h then 100°C, 0.5 h	 14c (16%) 12c (55%)
3		50°C, 0.5 h	 14d (0%) ^e 12d (45%)



^a Ethynylaniline **1f** (0.18 mmol), aldehyde **2** (2 equiv), and 2-(*N*-methylamino)ethanol **3d** in dioxane were treated with CuBr (5 mol%) under the conditions shown in the Table. Then hexane (2 ml) and *t*-BuOK were added at 0°C and the reaction mixture was stirred at 0°C for 5 min and at rt for an additional 30 min. ^b Conditions for the initial indole formation. ^c Isolated yields. ^d Structures of **14b–d** are shown below. ^e Not isolated.

ムアルデヒド **2a** を用いた場合、生成物の高い極性のため精製がやや困難であったが、中程度の収率で **12d** を得た (Entry 3)。

次に、筆者はアミノ酸エステル **16a–h** を用いて強酸による 4-oxotetrahydro- β -carboline 骨格構築の検討を行った (Table 7)。この反応においては、インドール 3 位における求核性を向上させるために、*N*-メチルエチルアニリン **15** を用いた。マイクロ波照射条件下、**15**, **2a**, *N*-メチルグリシンエチルエステル **16** を 5 mol% の CuI の存在下で反応させ、2-(アミノメチル)インドール **17** の生成を TLC で確認後、メタンスルホン酸をワンポットで加えてさらに反応させることにより、目的の 4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline **18a** を 70% の収率で得ることに成功した (Entry 1)。同様に、*N*-メチル、*N*-ベンジル、*N*-アリルグリシン **16b–d** を用いても反応は進行し、対応する β -カルボリン **18b–d** が効率よく生成した (Entries 2–4)。またこのワンポット β -カルボリン合成法はキラルなアミノ酸にも適用可能であった。すなわち、アラニン、ロイシン、及びフェニルアラニン誘導体を用いて反応を行うことにより、中程度の収率で目的の **18e–g** を得た

Table 7. Preparation of 4-Oxo-tetrahydro- β -carboline by Domino Three-component Coupling-indole Formation and Successive MsOH-induced Cyclization^a

entry	amino acid	conditions ^b	product	yield ^c
1		A		18a : 70%
2		A		18b : 72%
3		B		18c : 57%
4		A		18d : 77%
5		C		18e : 63% (95% ee)
6		C		18f : 37%
7		C		18g : 46%
8		C		18h : 29%

^a The mixture of ethynylaniline **15** (0.19 mmol), paraformaldehyde **2a** (2 equiv), and amino ester **16** (1.2 equiv) in dioxane was stirred with CuX (5 mol%) under microwave irradiation (300 W). After indole formation was complete on TLC, the reaction mixture was treated with MsOH at 80°C for 30 min. ^b Condition A: CuI, 170°C, 1 h; condition B: CuBr, 120°C, 15 min, then 140°C, 15 min; condition C: CuBr, 120°C, 15 min. ^c Isolated yields.

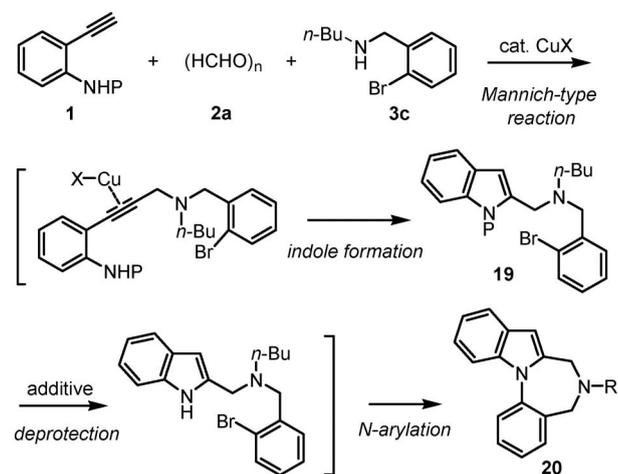
(Entries 5–7)。ピペコリン酸エステル **16h** を用いた場合、低収率ながらも一挙に四環性化合物を得ることに成功した (Entry 8)。

2-4. インドール縮環型 1,4-ジアゼピン骨格構築法の開発⁵⁵⁾ タンデム触媒は、同じ反応媒体でいくつかの触媒サイクルに関与して複数の反応を触媒するため、分子構築の効率的手段としてだけでなく、原子効率やグリーンケミストリーの観点からも注目を集めている。銅塩は C–C 結合や C–N 結合形成など様々な反応における有用な触媒であるため、筆者は次に銅塩のタンデム触媒としての機能を期待

して、複数の結合形成反応による複雑な複素環骨格の一挙構築反応の開発を計画した。すなわち、前述の三成分 2-(アミノメチル) インドール合成反応において 2-ブロモベンジルアミン **3c** を用いることにより **19** を形成し、系内でインドール窒素を脱保護することができれば、反応系中に存在する銅塩の働きにより *N*-アリール化反応が進行し、インドール縮環型 1,4-ジアゼピン化合物 **20** が生成すると考えた (Scheme 4)。

まず、*N*-メシルエチルアニリン **1b**、パラホルムアルデヒド **2a**、2-ブロモベンジルアミン **3c** を 5 mol% の CuI の存在下トルエン中 6 時間還流させることにより、2-(アミノメチル) インドール **19** が生成したことを確認後、メシル基の脱保護試薬としてカリウムメトキシドをワンポットで加えた。その結果、メシル基の脱保護、*N*-アリール化反応が一挙に進行し、インドール縮環型 1,4-ジアゼピン誘導體 **20a** を 43% の収率で得ることに成功した (Table 8, Entry 1)。メシル基の脱保護試薬の検討を行ったと

ころ、MeONa を用いた場合、収率が 51% まで改善された (Entries 2 and 3)。銅触媒によるインドールの分子間 *N*-アリール化反応のリガンドである (±)-*trans*-*N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine⁵⁶

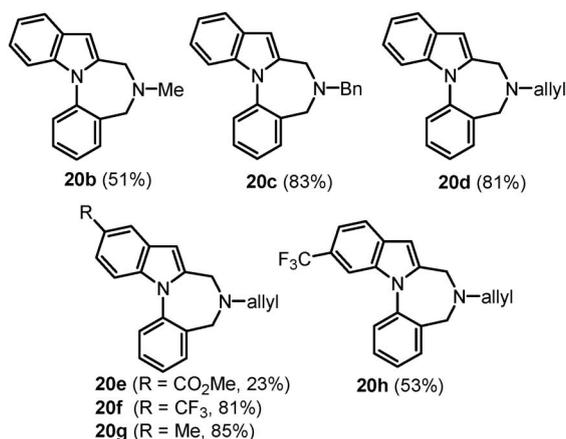


Scheme 4. Copper(I)-catalyzed Domino Three-component Coupling-cyclization-*N*-arylation Reaction

Table 8. Screening of Reaction Conditions Using Ethynylaniline **1b** and Secondary Amine **3c**^a

entry	catalyst (mol%)	solvent	conditions A ^b	additive (equiv)	conditions B ^b	yield ^c (%)
1	CuI (5)	toluene	reflux 6 h	MeOK (6)	reflux 1 h	43
2	CuI (5)	toluene	reflux 6 h	<i>t</i> -BuOK (6)	reflux 0.5 h	38
3	CuI (5)	toluene	reflux 6 h	MeONa (6)	reflux 3 h	51
4	CuI (5)	toluene	reflux 6 h	MeONa (6) ligand (0.1) ^d	80°C 4 h	34
5	CuBr (5)	toluene	reflux 6 h	MeONa (6)	reflux 3 h	49
6	CuI (5)	toluene	MW, 170°C 20 min	MeONa (6)	MW, 170°C 20 min	64
7	CuI (5)	dioxane	MW, 170°C 20 min	MeONa (6)	MW, 170°C 20 min	81
8	CuI (1)	dioxane	MW, 170°C 20 min	MeONa (6)	MW, 170°C 20 min	77
9	CuI (2.5)	dioxane	MW, 170°C 20 min	MeONa (6)	MW, 170°C 20 min	88

^a After the reactions with 2-ethynylaniline **1b**, **2a** (2 equiv), and **3c** (1.1 equiv) was completed (monitored by TLC), additives were introduced. ^b MW=microwave irradiation. ^c Isolated yields. ^d Ligand=(±)-*trans*-*N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine.

Table 9. Construction of Tetracyclic Compounds Using Substituted Ethynylanilines and *o*-Bromobenzylamines^a

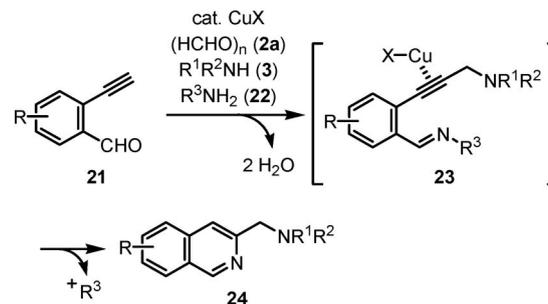
^a All reactions were conducted with ethynylaniline, paraformaldehyde (2 equiv), and secondary amine (1.1 equiv) in the presence of CuI (2.5 mol%) in 1,4-dioxane at 170°C for 20–40 min under microwave irradiation. After the indole formation was completed (monitored by TLC), MeONa (6 equiv) was added and the mixture was heated at 170°C for 20 min under microwave irradiation.

の添加や (Entry 4), CuBr の使用 (Entry 5) を試みたが, 収率は改善されなかった. 一方で, マイクロ波照射下で高温 (170°C) で反応を行うことにより, 64%の収率で **20a** が得られた (Entry 6). 溶媒としてジオキサンを用いると収率はさらに改善された (Entry 7). さらに触媒量を 2.5 mol% とすることにより, 収率 88% で **20a** を得ることに成功した.

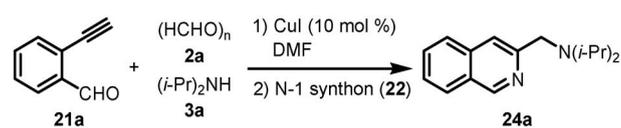
次に Table 8, Entry 9 の条件下, 置換 *N*-メチルエチルアニン, *o*-ブロモベンジルアミンを用いて基質一般性を検討した (Table 9). *o*-ブロモ-*N*-メチルベンジルアミンを用いたところ, 目的の反応は 51% の収率で進行した. *N*-ベンジル又は *N*-アリル基を有する二級アミンを用いると **20c** と **20d** がそれぞれ 83%, 81% 収率で得られた. アミノ基のパラ位にエステルを有するエチルアニリンを用いて反応を行ったところ 23% と低収率であったが, 電子吸引性であるトリフルオロメチル基や電子供与性官能基であるメチル基がパラ位に存在する場合には, 高収率で目的物の **20f** と **20g** が得られた. さらにアルキンのパラ位にトリフルオロメチル基を有するエチルアニリンを用いて反応を行ったところ, 53% の収率で **20h** が生成した.

3. 銅触媒による四成分反応を用いた縮環型イソキノリンの合成⁵⁷⁾

3-1. ドミノ型四成分カップリング-環化反応による 3-(アミノメチル) イソキノリンの合成 筆



Scheme 5. Construction of 3-(Aminomethyl) isoquinolines by Copper-catalyzed Four-component coupling-cyclization

Table 10. Optimization of N-1 Synthron 4^a

entry	N-1 synthron	yield (%) ^b
1	NH ₄ NO ₂ (22a)	decomp.
2	NH ₄ ClO ₄ (22b)	decomp.
3	28% NH ₄ OH (22c)	trace
4	HCO ₂ NH ₄ (22d)	trace
5	NH ₄ Cl (22e)	trace
6	(NH ₄) ₂ SO ₄ (22f)	trace
7	AcONH ₄ (22g)	42
8	NH ₄ HCO ₃ (22h)	53
9	2,4,6-(MeO) ₃ PhCH ₂ NH ₂ HCl (22i)	82
10	<i>t</i> -BuNH ₂ (22j)	83

^a After a mixture of 2-ethynylbenzaldehyde **21a**, paraformaldehyde **2** (2 equiv), amine **3a** (2 equiv) and CuI (10 mol%) in DMF was stirred at rt for 1 h, and N-1 synthron **22** (6 equiv) was added. The resulting mixture was stirred for 5 h at rt and additional 45 min at 140°C. ^b Isolated yield.

者は三成分 2-(アミノメチル) インドール合成反応と Larock らのイソキノリン合成法⁵⁸⁻⁶²⁾を参考に, 四成分イソキノリン合成法の開発を検討した. すなわち, 2-エチルアルデヒド **21**, パラホルムアルデヒド **2a**, 二級アミン **3** によるマンニッヒ型カップリング, 一級アミンとのイミン形成, 並びに環化反応により, 一挙に 3-(アミノメチル) イソキノリンが得られると考えた (Scheme 5).

まず N-1 シントンの各種アンモニウム塩並びに一級アミンの検討を行った (Table 10). 2-エチルアルデヒド **21**, パラホルムアルデヒド **2a**, 二級アミン **3**, 及び N-1 シントンの四成分を一度に混合すると, 目的の反応は効率よく進行しなかった. このことは, 2つのアルデヒド部位が系内に共存するために副反応が進行したことによる考え,

次にマンニッヒ型反応の進行を TLC で確認した後、N-1 シントンを加えることとした。亜硝酸アンモニウム **22a**, 過塩素酸アンモニウム **22b**, 28% アンモニア水 **22c**, ギ酸アンモニウム **22d**, 塩化アンモニウム **22e**, 硫酸アンモニウム **22f** はほとんど目的物を与えなかったが (Entries 1–6), 酢酸アンモニウム **22g** と炭酸水素アンモニウム **22h** を用いた場合に、中程度の収率でイソキノリン **24a** が生成した。また、2,4,6-トリメトキシベンジルアミン **22i** を用いたところ高収率で **24a** を得ることができた。さらに、Larock らの報告と同じ *t*-ブチルアミン **22j** を用いると収率の 83% で目的のイソキノリンが生成した。原子効率の観点から **22j** が最も優れた N-1 シントンであると判断し、以降の検討を行った。

様々な二級アミン成分を用いて、本四成分イソキノリン合成反応を検討した (Table 11)。ジベンジ

Table 11. Synthesis of Various 3-(Aminomethyl)isoquinolines^a

entry	amine	conditions ^b	product	yield (%) ^d
1	(<i>i</i> -Pr) ₂ NH 3a	rt 1 h		83
2	Bn ₂ NH 3f	100°C 1 h		0
3		100°C 1 h		73
4	(allyl) ₂ NH 3h	rt 1 h ^c		60
5		rt 1 h ^c		88
6		rt 1 h ^c		79

^a After the three-component reaction of **21a**, **2a** (2 equiv), and **3** (2 equiv) in the presence of CuI (10 mol%) in DMF was completed (monitored by TLC), *t*-BuNH₂ (**22j**, 6 equiv) was added and the reaction mixture was stirred for 5 h at rt and additional 45 min at 140°C. ^b Conditions for the three-component coupling. ^c Before **21a** was added, a mixture of **2**, **3** and CuI in DMF was stirred for 30 min at rt. ^d Isolated yield.

ルアミン **3f** を用いた場合、マンニッヒ型カップリングにおける反応性が低かったため、反応は原料回収に終わったが (Entry 2), より立体障害の大きいビスフェネチルアミン **3g** を用いたところ、73%の収率で目的の 3-(アミノメチル)イソキノリン **24c** が得られ (Entry 3), ジアリルアミン **3h**, ピペリジン **3b**, ピロリジン **3i** を用いた場合、マンニッヒ型反応において複雑な混合物が得られた。そこで、まず **2a** と各二級アミン成分をイミン形成させた後に **1a** を加えたところマンニッヒ型反応は効率的に進行し、その後 *t*-ブチルアミン **22j** で処理することにより、イソキノリン **24d–f** を得ることに成功した (Entries 4–6)。

本ドミノ型四成分カップリング-環化反応によるイソキノリン骨格構築反応を、芳香環上に置換基を有するエチニルベンズアルデヒド **21b–e** を用いて行った (Table 12)。ホルミル基のパラ位に電子吸引性基が存在する **21b** を用いたところ、目的のイソキノリン **24g** を 83% 収率で得ることができた (Entry 1)。 **21c** のようにエチニル基のパラ位に電子吸引性基がある場合においても、問題なく反応は進行した (Entry 2)。同様にこれらの位置に電子供与性基を有する **21d**, **21e** を用いて反応を行ったところ、**24i**, **24j** を高収率で得ることができた (Entries 3

Table 12. Reactions with Various Substituted 2-Ethynylbenzaldehyde^a

entry	substrate	product	yield (%) ^b
1			83
2			79
3			87
4			84

^a After the three-component reaction of **21**, **2a** (2 equiv), and **3a** (2 equiv) in the presence of CuI (10 mol%) in DMF was completed on TLC, *t*-BuNH₂ (**22j**, 6 equiv) was added and the reaction mixture was stirred for 5 h at rt and additional 45 min at 140°C. ^b Isolated yield.

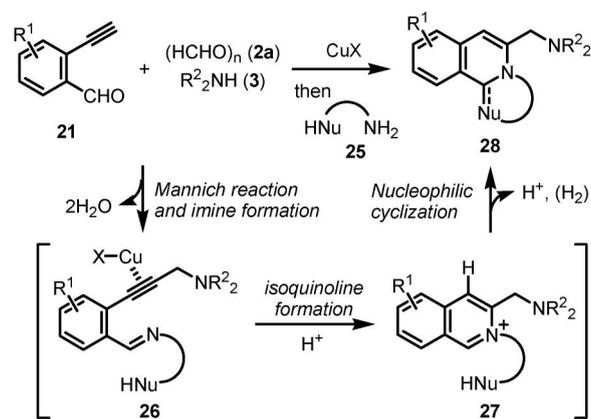
and 4).

3-2. 縮環型 3-(アミノメチル) イソキノリン骨格構築法の開発⁶³⁾ 前項の四成分イソキノリン骨格構築法 (Scheme 5) は、最後に *t*-ブチル基が脱離することによってイソキノリンが形成される。そこで筆者は、*t*-ブチルアミンの代わりに、アルカンジアミン **25** のように分子内に求核種を有する一級アミンを用いれば、イソキノリン縮環型三環性骨格 **28** が一挙に得られるのではないかと考えた。すなわち、生じたイソキノリニウムイオン **27** の C=N 結合に対し、アルキル基の脱離を伴うことなく求核種が攻撃することにより連続的に環化反応が進行することを期待した (Scheme 6)。

イソキノリン骨格と六員環のピリミジン骨格を連続的に形成することを期待して、まず筆者は 1,3-ジアミノプロパン **25a** を用いた連続環化反応の検討を行った (Table 13)。10 mol% の CuI 存在下 DMF 中でエチニルベンズアルデヒド **21a**、パラホルムアルデヒド **2a**、及びジイソプロピルアミン **3a** をアルゴン雰囲気下室温において反応させた。マンニヒ型反応の進行を TLC で確認後、ジアミン **25a** を加え、さらに 120°C で反応させた。その結果、目的の連続環化反応に加え酸化反応が進行し、pyrimido [2,1-*a*] isoquinoline 化合物 **30a** を 38% の収率で得ることに成功した (Entry 1)。収率の改善を目指して、更なる条件検討を行った。ジアミン **25a** を加えた後、マイクロ波照射条件下 200°C で反応を行っても収率は改善されなかった (Entry 2)。銅触媒の種類の検討を行ったところ (Entries 3–8)、CuCl が最も良好な収率を与えた (Entry 8)。ジアミン **25a** とともにモレキュラーシーブス 4 Å を加えると収率は 52% まで改善された (Entry 9)。また、酸化反応を加速させる目的で酸素雰囲気下において反応を行うと、反応時間の短縮を伴って 72% の収率で目的物 **30a** を得ることに成功した (Entry 10)。本法は、芳香環上に置換基のあるエチニルベンズアルデヒドや、他の二級アミンに対しても適用可能であった。

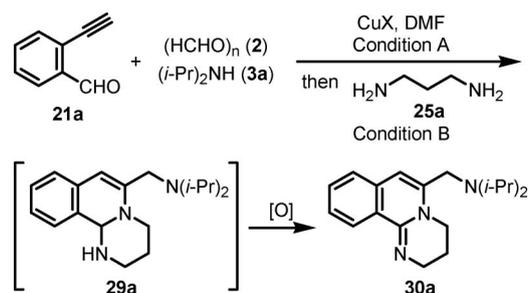
次に、アルカンジアミン **25** のメチレン鎖の長さを変化させることにより、様々な含窒素複素環が縮環した 3-(アミノメチル) イソキノリンが合成できると考え検討を行った (Table 14)。1,2-ジアミノエタン **25b** を用いたところ、五員環が縮環したイソ

キノリン **30b** を 56% 収率で得ることに成功した (Entry 1)。また、1,3-ジアミノブタン **25c** を用いたところ、七員環が縮環したイソキノリン **30c** が 50% 収率で得られた (Entry 3)。しかしながら、1,4-ジアミノペンタン **25d** を用いた場合、八員環が縮環した **30d** は少量しか得られなかった (Entry 5)。



Scheme 6. Four-component Construction of an Isoquinoline-fused Tricyclic Ring System

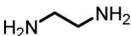
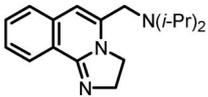
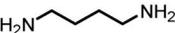
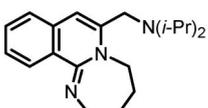
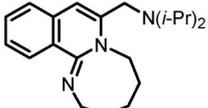
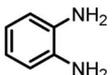
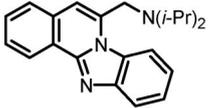
Table 13. Optimization of Reaction Conditions Using 1,3-Diaminopropane^a



entry	CuX	condition A	condition B	yield (%) ^d
1	CuI	rt, 0.5 h	120°C, 15 h	38
2	CuI	rt, 0.5 h	MW, 200°C, 0.33 h	29
3	CuBr	rt, 1.5 h	120°C, 15 h	42
4	CuBr ₂	rt, 1.0 h	120°C, 15 h	38
5	CuCl ₂	rt, 2.3 h	120°C, 10 h	42
6	CuF ₂	100°C, 0.5 h	120°C, 16 h	27
7	Cu(OAc) ₂	rt, 2.5 h	120°C, 12 h	20
8	CuCl	rt, 1.5 h	120°C, 12 h	43
9 ^b	CuCl	rt, 1.5 h	120°C, 20 h	52
10 ^{b,c}	CuCl	rt, 1.5 h	120°C, 1 h	72

^a After the Mannich-type reaction of **21a**, **2a** (2 equiv) and **3a** (2 equiv) in the presence of copper salt (10 mol%) was completed under conditions A (monitored by TLC), **25a** (3 equiv) was added. The reaction mixture was stirred under conditions B. ^b **25a** with MS 4 Å was added. ^c Under oxygen atmosphere. ^d Isolated yields.

Table 14. Synthesis of Fused (Aminomethyl)isoquinolines^a

entry	diamine	atmosphere ^b	product (yield) ^c
1	 25b	O ₂	 30b (56%)
2	25b	Ar	30b (53%)
3	 25c	O ₂	 30c (50%)
4	25c	Ar	30c (63%)
5	 25d	O ₂	 30d (12%)
6	25d	Ar	30d (5%)
7	 25e	O ₂	 30e (44%)
8	25e	Ar	30e (58%)

^a After the Mannich-type reaction of **21a**, **2a** (2 equiv) and **3a** (2 equiv) in the presence of CuCl (10 mol%) in DMF under O₂ was completed (rt, within 1.5 h, monitored by TLC), **25** (2 equiv) and MS 4 Å were added and the reaction mixture was stirred at 120°C for 1 h. ^b The reaction under argon required 15 h for the cyclization/oxidation step. ^c Isolated yields.

フェニレンジアミン **25e** を用いたところ、一挙に四環性化合物 **30e** が得られた (Entry 7)。それぞれの反応は酸素又はアルゴン雰囲気下において行ったが、反応によってはアルゴン下の方がよりよい収率を与えた (Entries 4 and 8)。

4. おわりに

筆者は、触媒的ドミノ反応と多成分反応を利用した、2-(アミノメチル)インドールと3-(アミノメチル)イソキノリン骨格構築法を開発した。これらの方法論を基盤として、ワンポット反応を用いた縮環型インドール、イソキノリン骨格構築法を開発することに成功した。これらの高原子効率複素環構築反応は、生物活性天然物の合成や創薬研究のための多様性指向的合成に貢献するものと期待される。

謝辞 本研究を遂行するにあたり、終始ご指導ご鞭撻を賜りました京都大学薬学研究科・藤井信孝教授に心より御礼申し上げます。また有益なご助言

ご指導を賜りました京都大学薬学研究科・大野浩章准教授、大石真也講師に深く御礼申し上げます。また、本研究を推進するにあたり多大なご協力を賜った千葉浩亮君、久保田悠史君を始めとする京都大学大学院薬学研究科薬品有機製造学分野の諸氏に心より御礼申し上げます。本研究の一部は、文部科学省科学研究費補助金 (特別研究員奨励費) のご援助によって行われたものであり、併せて感謝します。

REFERENCES

- Humphrey G. R., Kuethe J. T., *Chem. Rev.*, **106**, 2875–2911 (2006).
- Cacchi S., Fabrizi G., *Chem. Rev.*, **105**, 2873–2920 (2005).
- Scott J. D., Williams R. M., *Chem. Rev.*, **102**, 1669–1730 (2002).
- Chrzanowska M., Rozwadowska M. D., *Chem. Rev.*, **104**, 3341–3370 (2004).
- Dömling A., Ugi I., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **39**, 3168–3210 (2000).
- Chrzanowska M., Rozwadowska M. D., *Chem. Rev.*, **104**, 3341–3370 (2004).
- Dömling A., *Chem. Rev.*, **106**, 17–89 (2006).
- Tejedor D., García-Tellado F., *Chem. Soc. Rev.*, **36**, 484–491 (2007).
- D'Souza D. M., Müller T. J. J., *Chem. Soc. Rev.*, **36**, 1095–1108 (2007).
- Malacria M., *Chem. Rev.*, **96**, 289–306 (1996).
- Nicolaou K. C., Montagnon T., Snyder S. A., *Chem. Commun.*, 551–564 (2003).
- Nicolaou K. C., Edmonds D. J., Bulger P. G., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **45**, 7134–7186 (2006).
- Enders D., Grondal C., Hüttl M. R. M., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **46**, 1570–1581 (2007).
- Ohno H., *Chem. Pharm. Bull.*, **53**, 1211–1226 (2005).
- Ohno H., *Yakugaku Zasshi*, **125**, 899–925 (2005).
- Searles S., Nassim Y., Li B., Lopes M.-T. R., Tran P. T., Crabbé P., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 747–751 (1984).
- Ohno H., Ohta Y., Oishi S., Fujii N., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **46**, 2295–2298 (2007).
- Ohta Y., Chiba H., Oishi S., Fujii N., Ohno H., *J. Org. Chem.*, **74**, 7052–7058 (2009).

- 19) Olivi N., Spruyt P., Peyrat J.-F., Alami M., Brion J.-D., *Tetrahedron Lett.*, **45**, 2607–2610 (2004).
- 20) Ackermann L., *Org. Lett.*, **7**, 439–442 (2005).
- 21) Kaspar L. T., Ackermann L., *Tetrahedron*, **61**, 11311–11316 (2005).
- 22) Lu B. Z., Zhao W., Wei H.-X., Dufour M., Farina V., Senanayake C. H., *Org. Lett.*, **8**, 3271–3274 (2006).
- 23) Sanz R., Guilarte V., Pérez A., *Tetrahedron Lett.*, **50**, 4423–4426 (2009).
- 24) Ohta Y., Oishi S., Fujii N., Ohno H., *Org. Lett.*, **11**, 1979–1982 (2009).
- 25) Pless G., Frederiksen T. J., Garcia J. J., Reiter R. J., *J. Pineal Res.*, **26**, 236–246 (1999).
- 26) Herraiz T., Galisteo J., *Free Radic. Res.*, **36**, 923–928 (2002).
- 27) Ichikawa M., Ryu K., Yoshida J., Ide N., Yoshida S., Sasaoka T., Sumi S., *Biofactors*, **16**, 57–72 (2002).
- 28) Herraiz T., Galisteo J., Chamorro C., *J. Agric. Food Chem.*, **51**, 2168–2173 (2003).
- 29) Herraiz T., Galisteo J., *J. Agric. Food Chem.*, **51**, 7156–7161 (2003).
- 30) Bi W., Bai L., Cai J., Liu S., Peng S., Fischer N. O., Tok J. B.-H., Wang G., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 4523–4527 (2006).
- 31) Bi W., Cai J., Liu S., Baudy-Floc'h M., Bi L., *Bioorg. Med. Chem.*, **15**, 6909–6919 (2007).
- 32) Yu P., Wang T., Li J., Cook J. M., *J. Org. Chem.*, **65**, 3173–3191 (2000).
- 33) Zhou H., Liao X., Cook J. M., *Org. Lett.*, **6**, 249–252 (2004).
- 34) Liu C., Masuno M. N., MacMillan J. B., Molinski T. F., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **43**, 5951–5954 (2004).
- 35) Yamashita T., Kawai N., Tokuyama H., Fukuyama T., *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 15038–15039 (2005).
- 36) Yu J., Wearing X. Z., Cook J. M., *J. Org. Chem.*, **70**, 3963–3979 (2005).
- 37) Zhou H., Han D., Liao X., Cook J. M., *Tetrahedron Lett.*, **46**, 4219–4224 (2005).
- 38) Zhou H., Liao X., Yin W., Ma J., Cook J. M., *J. Org. Chem.*, **71**, 251–259 (2006).
- 39) Ma J., Yin W., Zhou H., Cook J. M., *Org. Lett.*, **9**, 3491–3494 (2007).
- 40) Volz F., Krause N., *Org. Biomol. Chem.*, **5**, 1519–1521 (2007).
- 41) Mergott D. J., Zuend S. J., Jacobsen E. N., *Org. Lett.*, **10**, 745–748 (2008).
- 42) Martin S. F., Chen K. X., Eary C. T., *Org. Lett.*, **1**, 79–81 (1999).
- 43) Neipp C. E., Martin S. F., *J. Org. Chem.*, **68**, 8867–8878 (2003).
- 44) Ohba M., Natsutani I., Sakuma T., *Tetrahedron Lett.*, **45**, 6471–6474 (2004).
- 45) Ohba M., Natsutani I., Sakuma T., *Tetrahedron*, **63**, 10337–10344 (2007).
- 46) Czarnocki S. J., Wojtasiewicz K., Józwiak A. P., Maurin J. K., Czarnocki Z., Drabowicz J., *Tetrahedron*, **64**, 3176–3182 (2008).
- 47) Shankaraiah N., da Silva W. A., Andrade C. K. Z., Santos L. S., *Tetrahedron Lett.*, **49**, 4289–4291 (2008).
- 48) Rubiralta M., Diez A., Bosch J., Solans X., *J. Org. Chem.*, **54**, 5591–5597 (1989).
- 49) Murakami Y., Yokoyama Y., Aoki C., Miyagi C., Watanabe T., Ohmoto T., *Heterocycles*, **26**, 875–878 (1987).
- 50) Suzuki H., Yokoyama Y., Miyagi C., Murakami Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 2170–2172 (1991).
- 51) Murakami Y., Yokoyama Y., Aoki C., Suzuki H., Sakurai K., Shinohara T., Miyagi C., Kimura Y., Takahashi T., Watanabe T., Ohmoto T., *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 2189–2195 (1991).
- 52) Suzuki H., Iwata C., Sakurai K., Tokumoto K., Takahashi H., Hanada M., Yokoyama Y., Murakami Y., *Tetrahedron*, **53**, 1593–1606 (1997).
- 53) Suzuki H., Umemoto M., Hagiwara M., Ohyama T., Yokoyama Y., Murakami Y., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1717–1723 (1999).
- 54) Jennings L. D., Foreman K. W., Rush T. S. III, Tsao D. H. H., Mosyak L., Li Y., Sukhdeo M. N., Ding W., Dushin E. G., Kenny C. H., Moghazeh S. L., Petersen P. J., Ruzin A. V., Tuckman M., Sutherland A. G., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**, 1427–1431 (2004).
- 55) Ohta Y., Chiba H., Oishi S., Fujii N., Ohno H., *Org. Lett.*, **10**, 3535–3838 (2008).
- 56) Antilla J. C., Klapars A., Buchwald S. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 11684–11688 (2002).
- 57) Ohta Y., Oishi S., Fujii N., Ohno H., *Chem. Commun.*, 835–837 (2008).

-
- 58) Roesh K. R., Larock R. C., *J. Org. Chem.*, **63**, 5306–5307 (1998).
- 59) Huang Q., Hunter J. A., Larock R. C., *Org. Lett.*, **3**, 2973–2976 (2001).
- 60) Roesh K. R., Larock R. C., *J. Org. Chem.*, **67**, 86–94 (2002).
- 61) Huang Q., Hunter J. A., Larock R. C., *J. Org. Chem.*, **67**, 3437–3444 (2002).
- 62) Zhang H., Larock R. C., *Tetrahedron Lett.*, **43**, 1359–1362 (2002).
- 63) Ohta Y., Kubota Y., Watabe T., Chiba H., Oishi S., Fujii N., Ohno H., *J. Org. Chem.*, **74**, 6299–6302 (2009).