

タンデム反応によるワンポット
インドールおよびイソキノリン
合成法の開発

2011 年

広島大学大学院 医歯薬学総合研究科

岡本 典子

目次

緒論	1
本論	
第一章 アミドの Hofmann 型転位を利用するタンデムインドールおよび イソキノリン合成	
第一節 緒言	17
第二節 Hofmann 型転位を利用するワンポットインドール合成の条件検討	20
第三節 2-アルキニルベンジルアミドを基質とするワンポット イソキノリン合成	27
第四節 環状ビスインドール合成	29
第五節 求核剤としてアミンを用いたワンポットインドール合成	34
第六節 求核剤としてリンイリドを用いたワンポットインドール合成	38
第二章 Benzimidazo[2,1- <i>a</i>]isoquinoline 類のタンデム合成	
第一節 緒言	40
第二節 2-アルキニルベンズアルデヒドと α -フェニレンジアミンの タンデム反応	45
第三節 3 成分ワンポット反応の条件検討と種々の benzimidazo[2,1- <i>a</i>]isoquinoline 類の合成	47
結論	51
実験の部	53
第一章に関する実験の部	54
第二章に関する実験の部	77
謝辞	82

略語一覽

Ac	acetyl
Ar	aryl
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Bn	benzyl
Bu	butyl
dba	dibenzylideneacetone
DCB	1,2-dichlorobenzene
DCE	1,2-dichloroethane
DCM	dichloromethane
DMA	<i>N,N</i> -dimethylacetamide
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
Et	ethyl
Me	methyl
Ms	methanesulfonyl
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
Ph	phenyl
PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl
Pr	propyl
TBAB	tetrabutylammonium bromide
Tf	trifluoromethanesulfonyl
THF	tetrahydrofuran

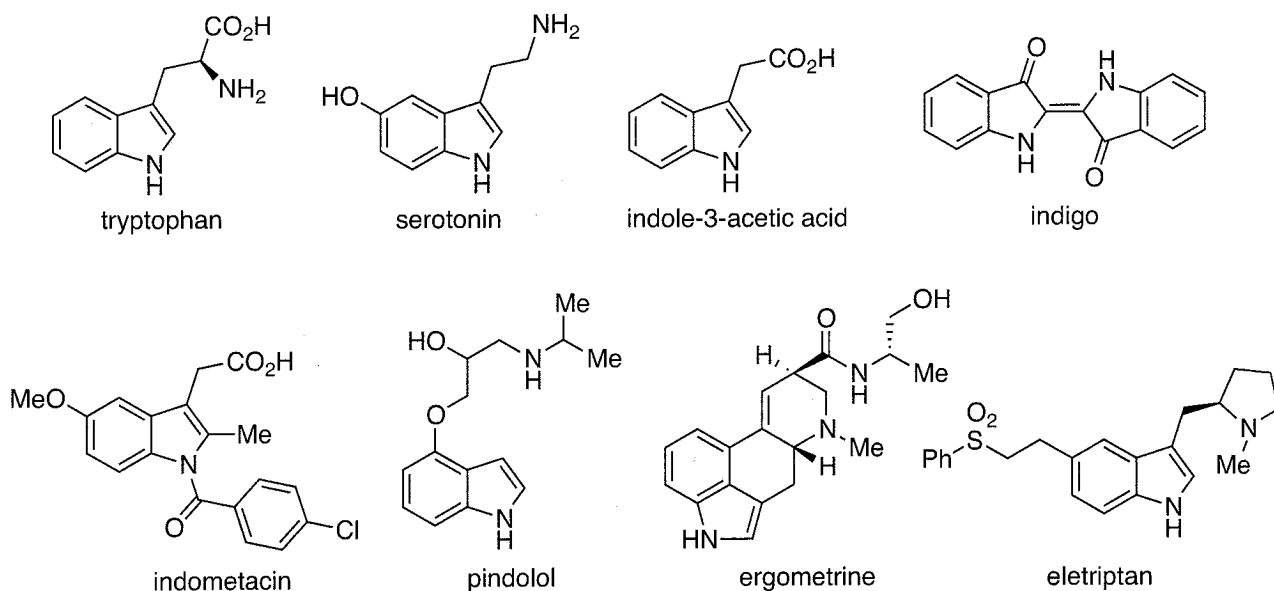
TMS	trimethylsilyl
Tol	tolyl (methylphenyl)
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl

緒論

インドールやイソキノリンは天然有機化合物の主要母核であり、生体機能の維持・調節を行う核酸塩基・ビタミン・アミノ酸や、多彩な作用を示すアルカロイドなどに含まれる。そのため、創薬テンプレートとして重要であり、インドール¹やイソキノリン²の合成法の開発は古くから多くの研究者により行われている。

インドールを含む化合物の例を挙げると、必須アミノ酸であるトリプトファン、神経伝達物質であるセロトニン、植物ホルモンのひとつであるインドール酢酸、染料として古くから知られているインディゴなどがある。また、医薬品として用いられているものでは、インドメタシン（非ステロイド性抗炎症薬）、ピンドロール（ β -遮断薬）、エルゴメトリン（子宮収縮薬）、エレクトリプタン（片頭痛治療薬）がある (Figure 1)。

Figure 1

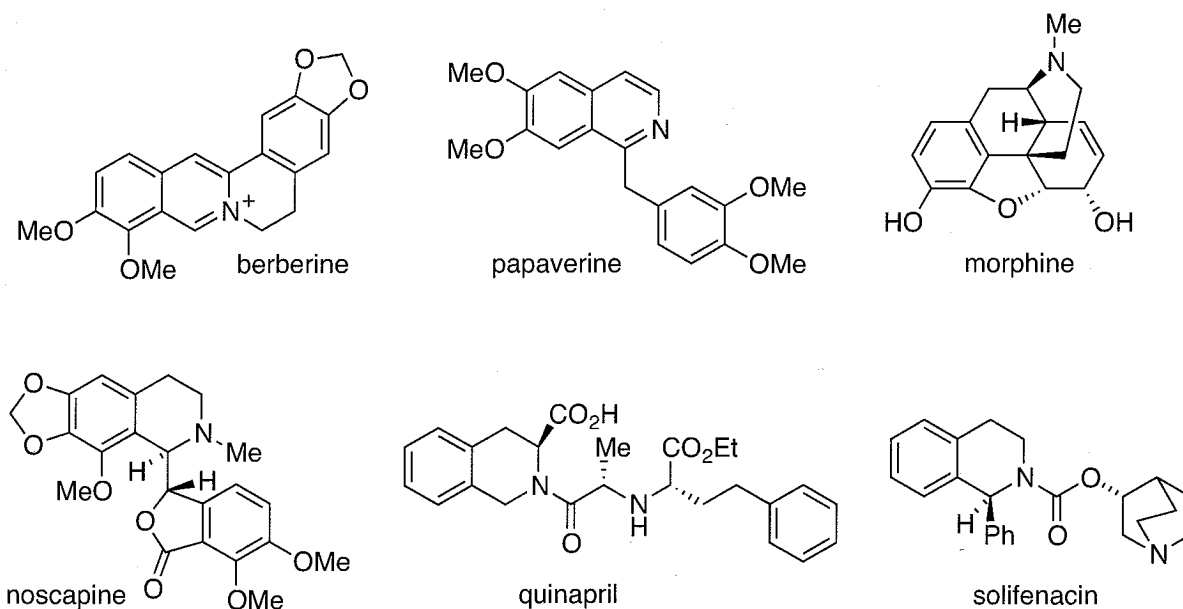


(1) (a) Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873–2920. (b) Humphrey, G. R.; Kuethe, J. T. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875–2911.

(2) (a) Scott, J. D.; Williams, R. M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1669–1730. (b) Chrzanowska, M.; Rozwadowska, M. D. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3341–3370.

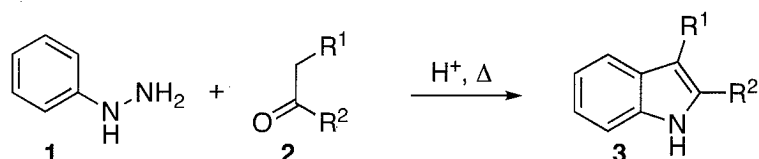
イソキノリンを含むアルカロイドはチロシンより誘導され、ベルベリン（止瀉薬）、パペリン（鎮痙薬）やモルヒネ（鎮痛薬）などがあり、医薬品ではノスカピン（鎮咳薬）、キナプリル（降圧薬）、ソリフェナシン（膀胱選択性抗コリン薬）などが使用されている (Figure 2).

Figure 2



インドールの合成法として古くから知られている Fischer インドール合成³は、アリールヒドラジン **1** とカルボニル化合物 **2** を酸性条件下加熱し、インドール **3** を得る方法である (Scheme 1). しかし、強酸条件を必要とするので酸に弱い基質では用いることができず、非対称ケトンではふたつの位置異性体が生成する可能性がある。

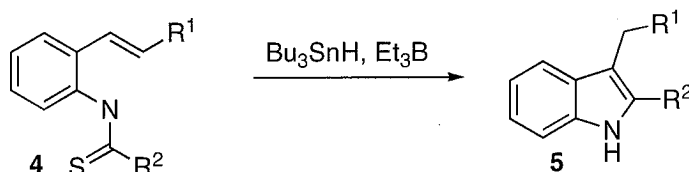
Scheme 1



(3) Fischer, E.; Jourdan, F. *Ber.* **1883**, *16*, 2241–2245.

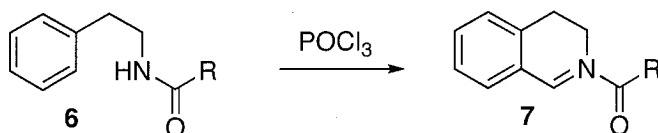
比較的新しい方法としては、福山らにより開発されたアルケニルチオアニリド **4** のラジカル環化によりインドール **5** を合成する反応がある (Scheme 2)⁴。この反応は 2,3-二置換インドールを合成する良い方法であるが、ラジカル源として有毒なスズ化合物を用いなければならない。

Scheme 2



イソキノリンの古典的合成法である Bischler-Napieralski 反応⁵は、フェニルエチルアミン誘導体 **6** をオキシ塩化リンと反応させ、Vilsmeier-Haack 型反応⁶により 3,4-ジヒドロイソキノリン **7** を合成する反応である (Scheme 3)。

Scheme 3



その類似反応として、Pictet-Spengler 反応⁷があり、フェニルエチルアミンから誘導したイミン **8** を、酸性条件下加熱することで、テトラヒドロイソキノリン **9** を構築することができる (Scheme 4)。フェニルエチルアミンの芳香環上に電子供与基を持つ基質の場合に収率良くイソキノリンが得られる。

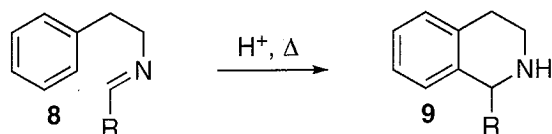
(4) (a) Fukuyama, T.; Chen, X.; Peng, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3127–3128. (b) Tokuyama, H.; Yamashita, T.; Reding, M. T.; Kaburagi, Y.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3791–3792.

(5) Bischler, A.; Napieralski, B. *Ber.* **1893**, *26*, 1891–1903.

(6) Vilsmeier, A.; Haack, A. *Ber.* **1927**, *60*, 119–122.

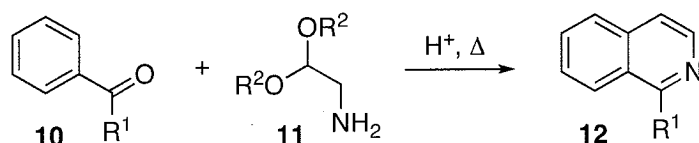
(7) Pictet, A.; Spengler, T. *Ber.* **1911**, *44*, 2030–2036.

Scheme 4



また、フェニルケトン **10** とアミノアセトアルデヒドアセタール **11** を酸性条件下加熱し、1-置換イソキノリン **12** を合成する Pomeranz-Fritsch 反応⁸も知られている (Scheme 5).

Scheme 5



しかし、これらのイソキノリン合成は全て芳香族求電子置換型の反応であり、強酸条件下で行う必要がある。

遷移金属を利用した複素環合成法の開発についての研究⁹は有機化学における大きな一分野である。特に、近年では、遷移金属の不飽和結合活性化能、すなわち、遷移金属が炭素-炭素不飽和結合の π 電子に配位する性質を利用した反応の開発が進んでいる。古典的なルイス酸である塩化アルミニウムや三塩化ホウ素が、カルボニルやイミンのヘテロ原子に強く配位する¹⁰ため、 σ -求電子性ルイス酸 (σ -electrophilic Lewis acid) と呼ばれるのに対し、不飽和結合活性化能の高い遷移金属は π -求電子性ルイス酸 (π -electrophilic Lewis

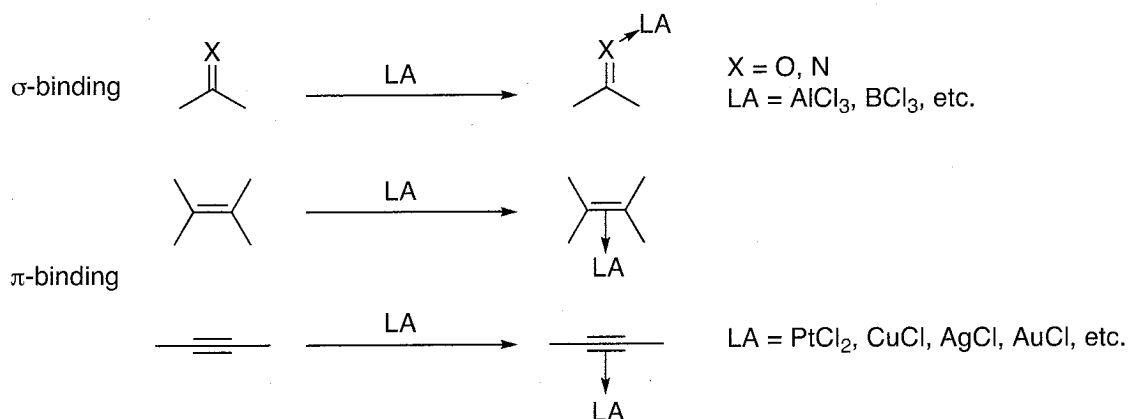
(8) (a) Pomeranz, C. *Monatsh.* **1893**, *14*, 116–119. (b) Fritsch, P. *Ber.* **1893**, *26*, 419–422.

(9) 遷移金属を利用した複素環合成に関する総説: (a) Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127–2198. (b) Patil, N. T.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3395–3442. 特に Pd に関する総説: (d) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285–2309. (d) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4644–4680.

(10) Corma, A.; García, H. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4307–4365.

acid) と呼ばれている (Scheme 6)¹¹.

Scheme 6

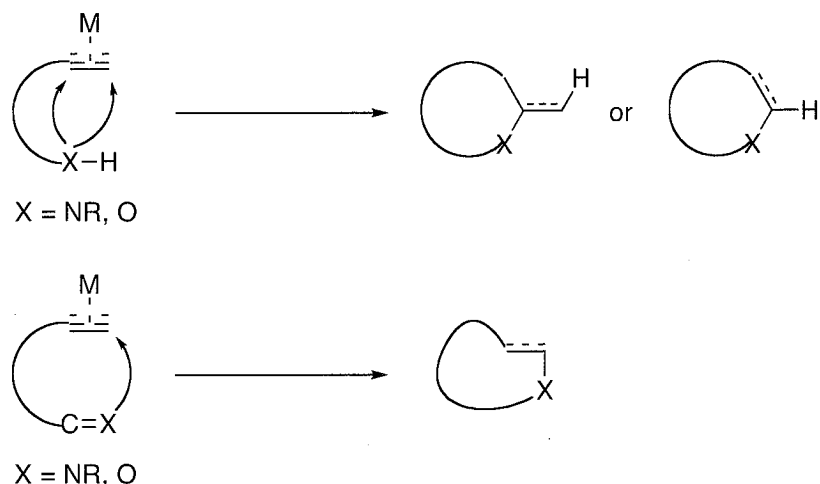


炭素-炭素不飽和結合とヘテロ原子を分子内に持つ基質において、 π -求電子性ルイス酸により不飽和結合を選択的に活性化することで、分子内ヘテロ原子の求核付加反応が起こり複素環を一段階で合成することができる (Scheme 7)。これはヘテロ環化反応 (heterocyclization) と呼ばれ、銅、銀、金、パラジウム、白金などの遷移金属が触媒としてよく用いられている。また、化学的性質が典型金属に似ている第 12 族元素の亜鉛や典型金属であるインジウム塩で行う例もあり、プロトン、ハロゲン化剤により不飽和結合活性化を利用する反応¹²も金属を使用しないことから注目を集めるようになってきている。

(11) Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7817–7831.

(12) Yamamoto, Y.; Gridnev, I. D.; Patil, N. T.; Jin, T. *Chem. Commun.* **2009**, 5075–5087.

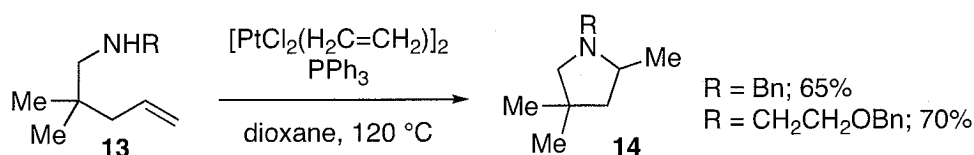
Scheme 7



π -求電子性ルイス酸を利用したヘテロ環化反応の例をあげる。

Widenhoefer らは、2 価白金触媒を用いたアミノアルケン **13** の分子内ヒドロアミノ化を報告している (Scheme 8)¹³。一般的に、不飽和結合に窒素原子が付加する反応をヒドロアミノ化 (hydroamination)¹⁴ と言い、Scheme 8 のような分子内環化反応の場合は、分子内ヒドロアミノ化と呼ばれる。

Scheme 8

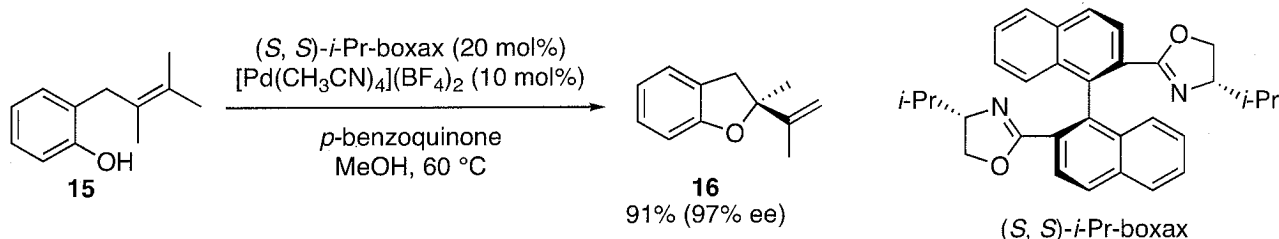


(13) Bender, C. F.; Widenhoefer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1070–1071.

(14) ヒドロアミノ化の総説については以下を参照：(a) Müller, T. E.; Beller, M. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 675–703. (b) Pohlki, F.; Doye, S. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 104–114. (c) Brunet, J.-J.; Chu, N.-C.; Rodriguez-Zubiri, M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 4711–4722. (d) Müller, T. E.; Hultsch, K. C.; Yus, M.; Foubelo, F.; Tada, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3795–3892.

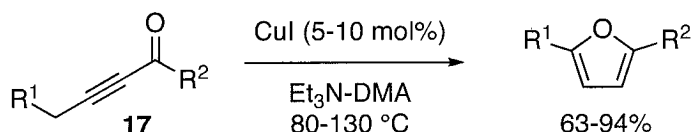
また、魚住らはパラジウム触媒を用いた *o*-アリルフェノール **15** の不斉 Wacker 型環化反応によりジヒドロベンゾフラン **16** を良好な収率および不斉収率で合成している (Scheme 9)¹⁵.

Scheme 9

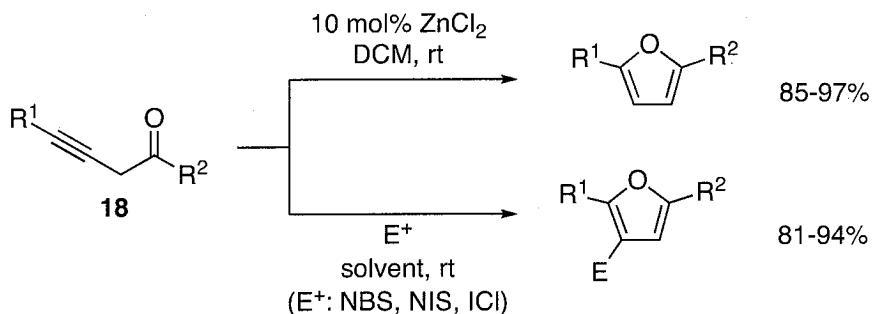


アルキニルケトンの環化異性化 (cycloisomerization) により、2,5-二置換フランが合成できる。Gevorgyan らは、ヨウ化銅を触媒とした反応を報告しており (Scheme 10)¹⁶、Dembinski らは **17** の異性体である **18** から、塩化亜鉛やハロゲン化剤を用いて反応を行っている (Scheme 11)¹⁷.

Scheme 10



Scheme 11



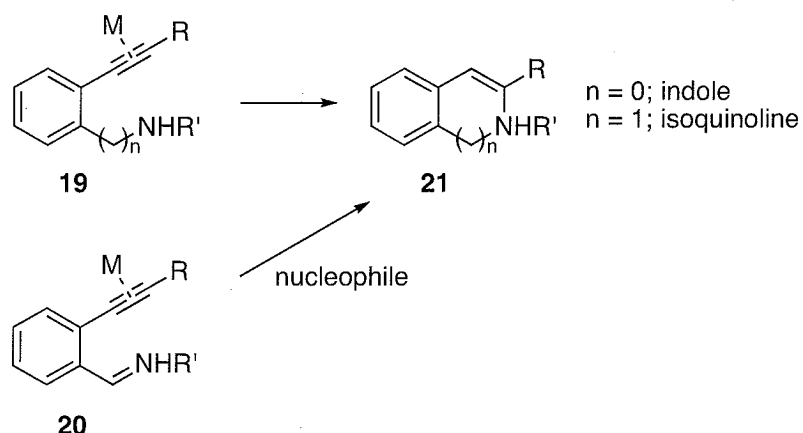
(15) (a) Uozumi, Y.; Kato, K.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5063–5064. (d) Uozumi, Y.; Kato, K.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5071–5075. (c) Uozumi, Y.; Kyota, H.; Kato, K.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1620–1625.

(16) Kel'in, A. V.; Gevorgyan, V. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 95–98.

(17) (a) 塩化亜鉛での反応: Sniady, A.; Durham, A.; Morreale, M. S.; Wheeler, K. A.; Dembinski, R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1175–1178. (b) ハロゲン化剤での反応: Sniady, A.; Wheeler, K. A.; Dembinski, R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1769–1772.

インドールやイソキノリンの場合、アルキニルアミン **19** の分子内環化、もしくは、アルキニルイミン **20** への求核剤の付加と分子内環化により一段階で合成することができ、様々な触媒での反応が報告されている (Scheme 12).

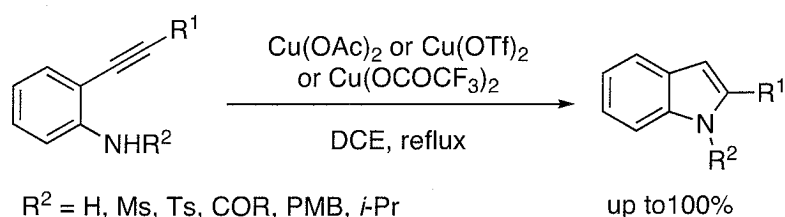
Scheme 12



インドールの合成例について示す。

廣谷らは、種々の 2 価銅触媒を用い、窒素上の置換基に応じてそれぞれ最適な触媒を検討している (Scheme 13)¹⁸。

Scheme 13

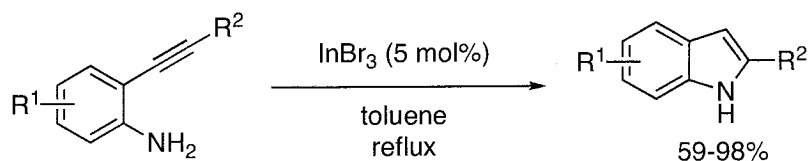


坂井らは典型金属塩である臭化インジウムを用いることで、無置換のアミノ基を持つア
ニリン誘導体から収率よくインドールを得ている (Scheme 14)¹⁹。

(18) Hiroya, K.; Itoh, S.; Sakamoto, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1126–1136.

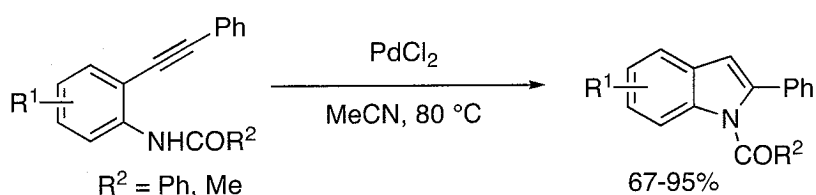
(19) Sakai, N.; Annaka, K.; Fujita, A.; Sato, A.; Konakahara, T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4160–4165.

Scheme 14



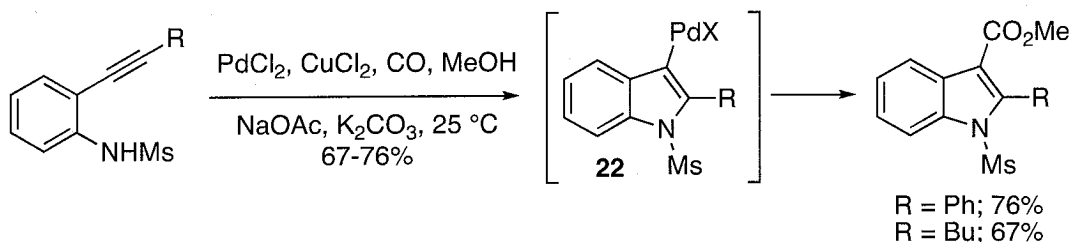
パラジウムを利用する反応はかなり以前から研究されており、Taylor らは、塩化パラジウム (PdCl_2) 触媒での環化を報告している (Scheme 15)²⁰.

Scheme 15



2 価パラジウム触媒である PdCl_2 を用いた場合には、環化により生成する indolylpalladium 種 **22** の反応性を利用し、2,3-二置換インドールを得ることもできる。坂本らは一酸化炭素挿入反応を組み合わせることで、メチルエステルが導入されたインドールを合成している (Scheme 16)²¹.

Scheme 16

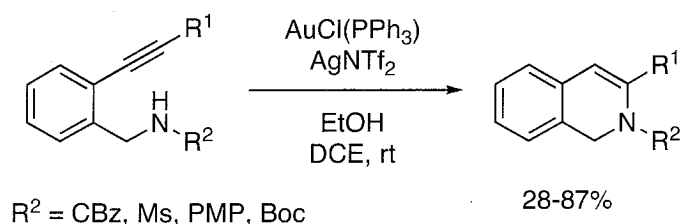


(20) Taylor, E. C.; Katz, A. H.; Salgado-Zamora, H.; McKillop, A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5963–5966.

(21) Kondo, Y.; Shiga, F.; Murata, N.; Sakamoto, T.; Yamanaka, H. *Tetrahedron* **1994**, 50, 11803–11812.

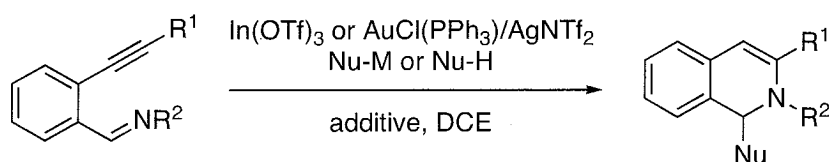
イソキノリンでは、竹本らがカチオン性金触媒²²を用いる反応を報告している (Scheme 17)²³。R¹が芳香環の場合、良い収率でイソキノリンが得られるが、アルキル基では収率が低い。

Scheme 17



同じく、竹本らにより、イミンへの求核付加を利用する方法も報告されている (Scheme 18)²⁴。求核剤として、アリルスズ化合物、エノールシリルエーテル、活性メチレン化合物を使用することができる。

Scheme 18



山本らは、銀触媒による反応を報告しており、求核剤として活性メチレン化合物および末端アルキンが使用できる (Scheme 19)²⁵。

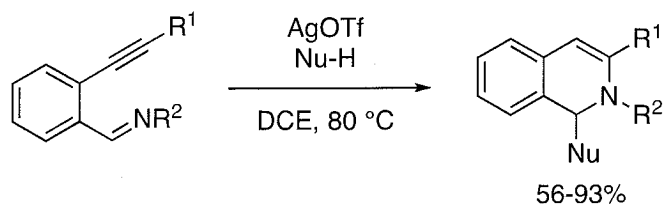
(22) Teles, J. H.; Brode, S.; Chabanas, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415–1418.

(23) Enomoto, T.; Obika, S.; Yasui, Y.; Takemoto, Y. *Synlett* **2008**, 1647–1650.

(24) Obika, S.; Kono, H.; Yasui, Y.; Yanada, R.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4462–4468.

(25) Asano, N.; Yudha S., S.; Nogami, T.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5526–5528.

Scheme 19



このように、 π -求電子性ルイス酸を用いるアルキニルアミンの分子内環化は、緩和な条件で含窒素複素環を与える有用な方法である。しかし、環化前駆体であるアミンは酸化されやすく、多くの例で保護した形で用いられている。また、イミンからのイソキノリン合成の場合、イミンは分解しやすいため精製せずに用いられる。

以上、インドールやイソキノリンの合成法について俯瞰してきた。現在では、 π -求電子性ルイス酸を使用する緩和な条件での骨格構築が主流になってきていると言える。続いて、反応の効率性および環境調和の観点から、どのような反応が望ましいかについて簡単に述べてみたい。

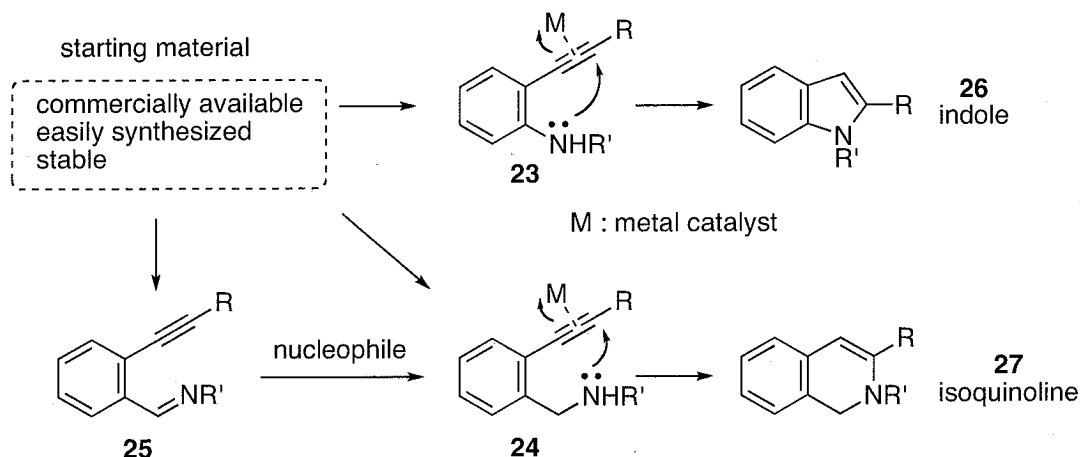
複雑な構造を持つ有機化合物を迅速に効率よく合成する手法の開発は、有機合成化学における大きなテーマのひとつと言える。その目的を達成するため多くの研究が行われ有用な手法が数多く確立されてきた。しかし、環境汚染や資源の枯渇などが社会的な問題となるにつれ、21世紀の有機合成化学には、環境調和の観点が強く求められるようになってきた。安価で安全な試薬を利用し、不要な廃棄物をできるだけ出さないことに加え、位置選択性、立体選択性の高い効率的な反応の開発が新たなテーマとなっている。インドールやイソキノリンの効率的合成法の開発にあたり、創薬研究での利用を指向した場合、適切に官能基化された各種誘導体を簡便に構築できる合成的柔軟性と高効率かつ廃棄物を出さないという環境調和の観点は非常に重要となると考えられる。

一回の合成操作で多段階の反応が連続的に起こるタンデム反応²⁶は、反応工程や操作を短縮するため、必要なエネルギー・時間・試薬を削減でき、合成の効率を向上させる。また、中間体の分離・精製に伴う廃棄物を軽減することができ、グリーンケミストリーの観点からも望ましい手法である。

反応工程の短縮を目的としてタンデム型の反応によりインドールやイソキノリンを合成しようとした場合、前駆体であるアルキニルアミン **23** および **24**、アルキニルイミン **25** をあらかじめ合成して用いるのではなく、入手容易でより安定な化合物を出発原料として **23-25** を反応系内で発生させ用いることができれば、反応操作の簡略化につながり実用的な反応になるのではないかと筆者は考えた (Scheme 20)。

(26) (a) Posner, G. H. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 831–844. (b) Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136. (c) Parsons, P. J.; Penkett, C. S.; Shell, A. J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 195–206. (d) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1619–1665.

Scheme 20



また、グリーンケミストリーの見地から、マイクロ波を利用した有機合成²⁷が注目を集めており、1990年代ごろから活発に研究されている。マイクロ波は極超短波と呼ばれる電磁波であり、波長1 cm ~ 1 m、周波数300 MHz ~ 30 GHzの領域の電波である。一般的に、加熱を行うための産業用および家庭用のマイクロ波装置の波長は12.2 cm (2.45 GHzに相当) が使用されている。

マイクロ波による反応の効果は、熱的效果 (thermal effect) で説明される。マイクロ波のエネルギーは分子に直接伝達され、急速に温度が上昇する。反応容器の熱伝導率に影響されないため、マイクロ波のエネルギーを吸収できる極性分子は局所的に過熱 (superheating) され、沸点以上の温度に到達することがある。

ある反応の速度はアレニウスの式 ($k = Ae^{-E_a/RT}$) により決定され、反応速度を制御するのは温度 T である。従来の加熱法では、反応物は外部の熱源によりゆっくり加熱され、反応温度はそのときの全体の温度 T_B となる。マイクロ波照射により、双極子を持つ分子やイオンは直接活性化されるが、このマイクロ波のエネルギー伝達は非常に速いタイムスケール

(27) (a) Perreux, L.; Loupy, A. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9199–9223. (b) Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9225–9283. (c) Hayes, B. L. *Aldrichim. Acta* **2004**, 37, 66–77. (d) Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6250–6284. (e) Roberts, B. A.; Strauss, C. R. *Acc. Chem. Res.* **2005**, 38, 653–661. (f) Dallinger, D.; Kappe, C. O. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 2563–2591.

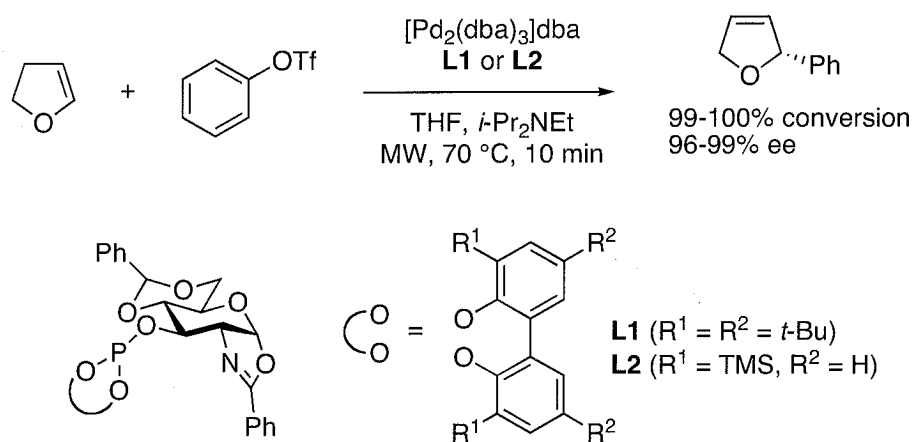
ルで起こるため平衡に達することができず、分子の温度上昇が局所的に瞬時に起こる。このときの温度 T_i は測定することができないが、全体の温度 T_b より非常に高い温度に達する。また、与えられたマイクロ波の出力が大きくなると T_i が大きくなる。マイクロ波照射条件下の反応は、全体の温度 T_b ではなく T_i が反応速度を決定するため、反応が劇的に速くなる。

マイクロ波による反応の加速はこの superheating により説明され、反応時間の短縮により時間・エネルギーの節約につながる。また、マイクロ波を吸収できる極性分子であれば無溶媒反応も可能となる。一方で、反応の選択性など熱的效果だけでは説明できない結果が見られることもあり、“非熱的效果 (non-thermal effect)” と呼ばれることもあるが、今のところこれを支持する実験的証拠はない。

遷移金属触媒を利用した炭素-炭素および炭素-ヘテロ原子結合形成反応は、一般的に、数時間もしくは 1 日以上加熱条件を必要とすることが多いが、マイクロ波の利用により反応時間が顕著に短縮され、数分から数十分で反応が完結する。

Pàmies らは、2,3-ジヒドロフランと phenyl triflate の不斉 Heck 反応において、反応時間が 15 時間から 10 分に短縮されることを報告している (Scheme 21)²⁸。

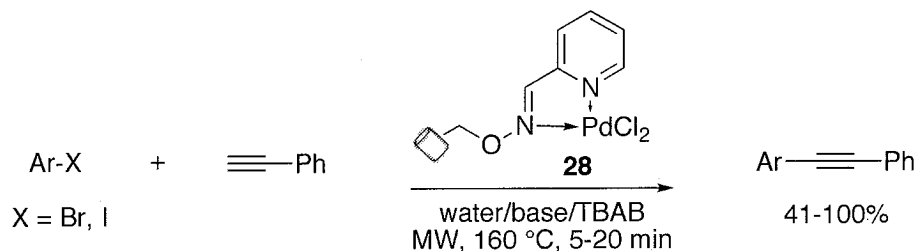
Scheme 21



(28) Mata, Y.; Pàmies, O.; Diéguez, M. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3296–3304.

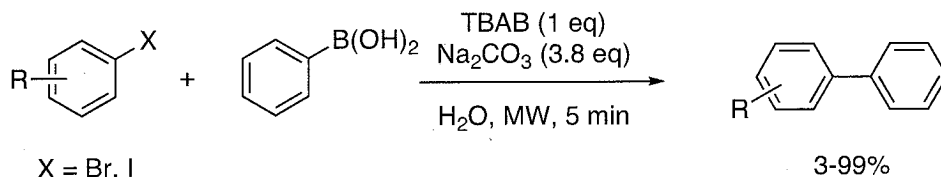
固相担持パラジウム触媒 **28** を用いたホスフィン・銅塩フリーの菌頭カップリングにおいても、マイクロ波の利用により反応の加速効果 (0.5–15 h → 5–20 min) が見出されている (Scheme 22)²⁹.

Scheme 22



2003年に Leadbeater らによりパラジウムフリーの鈴木カップリング型の反応が報告され、1当量の tetrabutylammonium bromide (TBAB)と3.8当量の炭酸ナトリウムにより150 °C、5分で反応が完結するというものであった (Scheme 23)³⁰.

Scheme 23



しかし、2005年の報告で、炭酸ナトリウムに含まれるごく微量のパラジウム (50 ppb) により反応が進行していることが明らかにされた³¹。結果的にパラジウムが必要ではあるものの、非常に少ない触媒量で反応が進行するのは驚くべき結果と言える。

(29) Dawood, K. M.; Solodenko, W.; Kirschning, A. *Arkivoc* **2007**, (v), 104–124.

(30) (a) Leadbeater, N. E.; Marco, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1407–1409. (b) Leadbeater, N. E.; Marco, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5660–5667.

(31) Arvela, R. K.; Leadbeater, N. E.; Sangi, M. S.; Williams, V. A.; Granados, P.; Singer, R. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 161–168.

以上のように、マイクロ波の利用により得られる、

- ・ 反応時間を短縮させ、時間・エネルギーの節約につながる
- ・ 金属触媒を用いる反応において、使用する触媒の量をかなり削減できる

というメリットはかなり魅力的であり、インドールおよびイソキノリンのワンポット合成においても良い結果が得られるのではないかと期待される。

著者は、安定で扱いやすく入手容易な出発原料からアルキニルアミンの分子内環化を経由するワンポットインドールおよびイソキノリン合成についての研究を行い、以下の章にて詳細を記述する。

第一章では、アルキニルアミンを発生させる前駆体として、アミドの Hofmann 型転位に着目した。超原子価ヨウ素試薬を用いる緩和な条件での Hofmann 型転位により、イソシアネートの発生、求核剤の付加、分子内環化をワンポットで連続して行う、インドールおよびイソキノリン合成について述べる。

第二章では、イミンへの求核剤の付加を利用しアルキニルアミン等価体を経由することでイソキノリンの構築を行う反応として、2-ブロモベンズアルデヒド、末端アルキン、*o*-フェニレンジアミンからの benzimidazo[2,1-*a*]isoquinoline のマイクロ波を利用したワンポット合成について述べる。

本 論

第一章 アミドの Hofmann 型転位を利用するタンデムインドールおよびイソキノリン合成

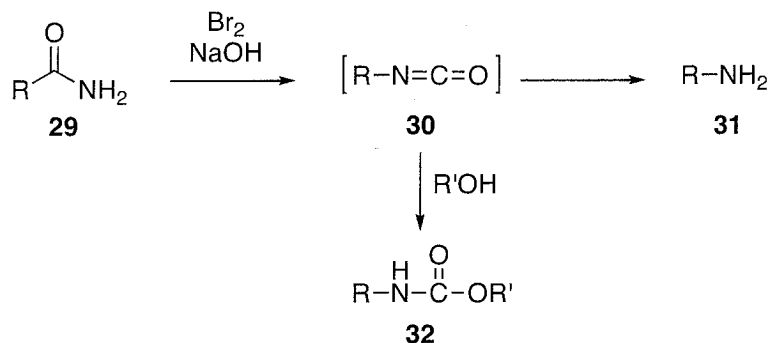
第一節 緒言

前章で述べたように、2-アルキニルアニリンおよび 2-アルキニルベンジルアミン誘導体の分子内ヒドロアミノ化反応はインドールおよびイソキノリン骨格を簡便に構築できる有用な反応である。しかし、アミンは空気酸化を受けやすく不安定な化合物であり、実際これらの多くの場合で、窒素原子は保護された形で用いられている。このような基質を別の原料から誘導し系内で発生させて用いることができれば、アルキニルアミンの分子内ヒドロアミノ化の応用の幅が広がると期待される。

著者は、アミン誘導体の前駆体として安定な酸アミドに着目し、Hofmann 転位を利用することを考えた。Hofmann 転位³²とは、カルボン酸アミド **29** を臭素と塩基で処理すると、イソシアネート **30** を経由する転位反応により 1 炭素減少したアミン **31** が得られる反応のことである (Scheme 24)。また、アルコール存在下で反応を行うことでカルバメート保護体 **32** を得ることができる。

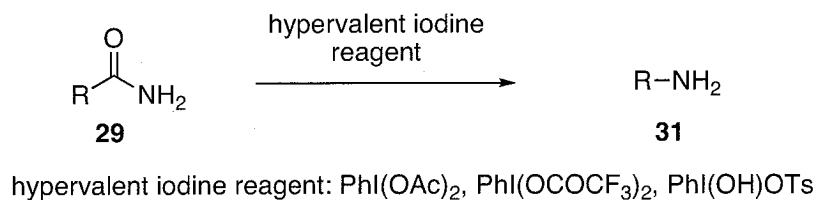
(32) Hofmann, A. W. *Ber.* **1881**, *14*, 2725–2736.

Scheme 24



Hofmann が最初に報告した条件では強アルカリ性の過酷な条件であるが、近年、超原子価ヨウ素試薬を用いた Hofmann 型転位 (Scheme 25) が報告されており³³、比較的緩和な条件で行うことができる。

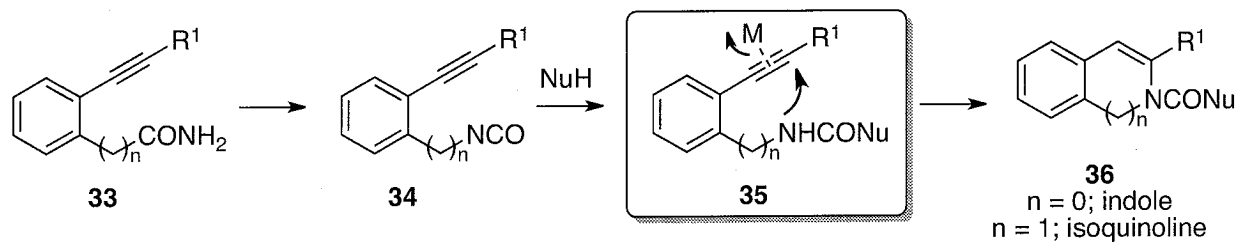
Scheme 25



そこで、アルキニルアミド **33** を基質とし、超原子価ヨウ素試薬を用いた Hofmann 型転位により発生させたイソシアネート **34** に求核剤を付加させることでアミン誘導体 **35** へと変換し、連続的に環化を行うワンポット合成が可能ではないかと考えた (Scheme 26).

(33) (a) Moriarty, R. M.; Chany II, C.J.; Vaid, R. K.; Prakash, O.; Tuladhar, S. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2478–2482. (b) Zhang, L.-H.; Kauffman, G. S.; Pesti, J. A.; Yin, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6918–6920. (c) Song, H.; Chen, W.; Wang, Y.; Qin, Y. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 2735–2748.

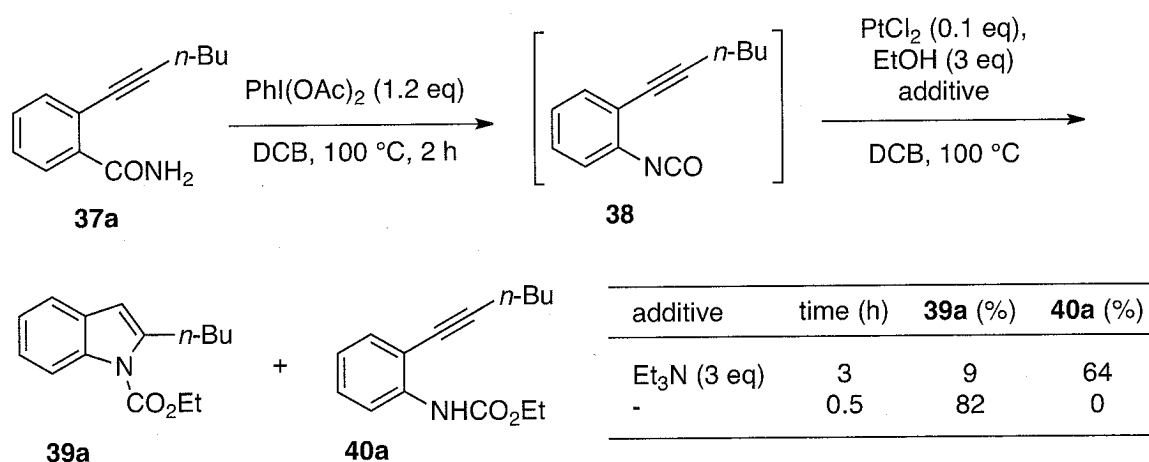
Scheme 26



第二節 Hofmann 型転位を利用するワンプットインドール合成の条件検討

超原子価ヨウ素試薬として、副生成物がヨードベンゼンと酢酸のみである iodobenzene diacetate ($\text{PhI}(\text{OAc})_2$) を用いてアミドの Hofmann 型転位を経由するワンプットインドール合成を検討した (Scheme 27). 1,2-Dichlorobenzene (DCB) 中、2-アルキニルベンズアミド **37a** を $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ とともに $100\text{ }^\circ\text{C}$ で加熱し、イソシアネート **38** に変換されたのを確認したのち、エタノール (EtOH) と塩化白金 (PtCl_2) および $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ に由来する酢酸を中和するために triethylamine (Et_3N) を加えて $100\text{ }^\circ\text{C}$ で3時間加熱したが、目的のインドール **39a** は9%しか得られず、カルバメート **40a** を64%で得た. Et_3N を加えずに行ったところ、**39a** が82%の収率で得られ、酢酸が存在していても PtCl_2 の触媒活性は低下せずインドール体が得られることがわかった.

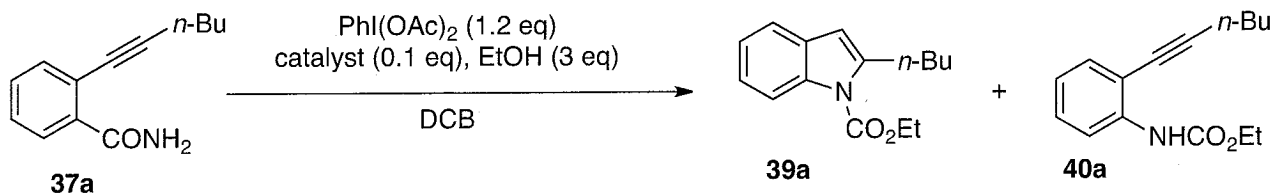
Scheme 27



続いて、操作の簡便性のため、EtOH と触媒を初めから加えて加熱する方法で行った (Table 1). 先ほど用いた PtCl_2 の場合、反応性が低下することなく **39a** が得られた (entry 1). 反応温度を $70\text{ }^\circ\text{C}$ に下げると収率に大きな変化はなかったが、反応時間が延長した (entry 2). PdCl_2 を用いても **39a** は得られたが、反応性および収率が若干低下した (entry 3). 酢酸パラジウム ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) や2価銅触媒では **40a** が主生成物であった (entries 4–

6). 臭化インジウム (InBr_3) の場合, 0.1 当量で $100\text{ }^\circ\text{C}$, 3 時間の加熱では **39a** は得られなかったが, 0.2 当量の InBr_3 を用い, 反応時間を 41 時間に延長すると **39a** が得られた (entries 7 and 8).

Table 1



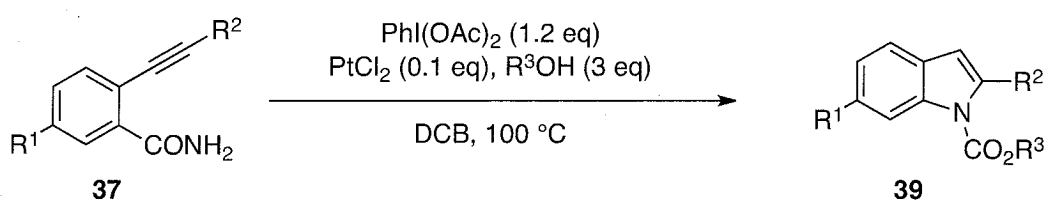
entry	catalyst	conditions	yield (%)	
			39a	40a
1	PtCl_2	$100\text{ }^\circ\text{C}$, 0.5 h	85	0
2	PtCl_2	$70\text{ }^\circ\text{C}$, 2.5 h	84	0
3	PdCl_2	$100\text{ }^\circ\text{C}$, 2.5 h	78	0
4	Pd(OAc)_2	$100\text{ }^\circ\text{C}$, 3.0 h	6	62
5	CuCl_2	$100\text{ }^\circ\text{C}$, 3.0 h	0	84
6	Cu(OTf)_2	$100\text{ }^\circ\text{C}$, 3.0 h	4	93
7	InBr_3	$100\text{ }^\circ\text{C}$, 3.0 h	0	92
8	InBr_3 (0.2 eq)	$100\text{ }^\circ\text{C}$, 41 h	85	0

2-アルキニルベンズアミドからのワンポットインドール合成の最適条件が決定したので, 続いて, 種々の置換基を持つ基質および他のアルコールを用いて, 反応の適応範囲を探索した (Table 2). 芳香環上の置換基 R^1 は電子求引基, 電子供与基のどちらでも反応性に影響は見られなかった (entries 1–3). 三重結合上の置換基 R^2 については phenyl 基, *p*-tolyl 基など芳香環でも反応は進行するが, やや収率が悪かった (entries 4 and 5). また, tosyloxy (OTs) 基のような置換基が存在しても問題なく反応は進行する (entry 6). 末端アルキンでは収率が悪いが, これは PhI(OAc)_2 による末端アルキンの二量化³⁴などの副反応が起こったためだと考えられる (entry 7). Trimethylsilyl (TMS) 基を持つ基質では, 予想されるインドール **39i** ではなく, 脱シリル化したインドール **39h** が主生成物と

(34) Yan, J.; Wu, J.; Jin, H. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 3636–3639.

なった (entry 8). EtOH 以外のアルコールとして benzylalcohol を用いたときは良好な収率で *N*-Cbz 保護インドール **39j** が得られたが, *t*-butanol の場合は立体的に混んでいるためカルバメートからの環化が進行しにくいのか低収率であった (entries 9 and 10). 反応効率の向上のためマイクロ波照射条件にて反応を行ったところ, 20 分で反応は完結し, 収率の低下も見られなかった (entry 11). EtOH を溶媒として用いても, マイクロ波照射下, 60 °C, 2 時間の加熱により良好な収率で **39a** が得られた (entry 12).

Table 2



entry	37	R ¹	R ²	R ³	time (h)	39	yield (%)
1	37b	F	<i>n</i> -Bu	Et	2	39b	84
2	37c	NO ₂	<i>n</i> -Bu	Et	2	39c	91
3	37d	OMe	<i>n</i> -Bu	Et	2	39d	82
4	37e	H	Ph	Et	2.5	39e	84
5	37f	H	<i>p</i> -Tol	Et	1	39f	66
6	37g	H	-(CH ₂) ₃ OTs	Et	2	39g	100
7	37h	H	H	Et	1 day	39h	33
8	37i	H	TMS	Et	3	39i	0 ^a
9	37a	H	<i>n</i> -Bu	Bn	1	39j	90
10	37a	H	<i>n</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	3	39k	34
11 ^b	37a	H	<i>n</i> -Bu	Et	20 min	39a	83
12 ^c	37a	H	<i>n</i> -Bu	Et	2	39a	97

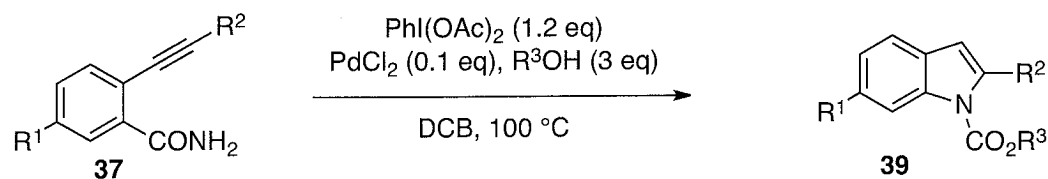
^aDesilylated indole **39h** was obtained in 66% yield.

^bUnder microwave irradiation at 100 °C.

^cUnder microwave irradiation in EtOH at 60 °C.

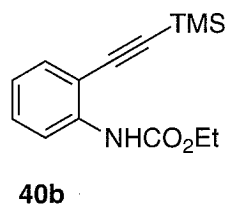
比較のため, PdCl₂ を用いて, 種々のベンズアミドからのワンポットインドール合成を行った. 全体的に塩化白金に比べ収率が低下する傾向が見られ, 末端アルキンや TMS 基を持つ基質では中間体の分解等によりインドールが得られなかった (Table 3).

Table 3



entry	37	R ¹	R ²	R ³	39	time (h)	yield (%)
1	37b	F	<i>n</i> -Bu	Et	39b	2.7	61
2	37c	NO ₂	<i>n</i> -Bu	Et	39c	5.5	48
3	37d	OMe	<i>n</i> -Bu	Et	39d	1.8	63
4	37e	H	Ph	Et	39e	6.0	36
5	37f	H	<i>p</i> -Tol	Et	39f	1.7	62
6	37g	H	-(CH ₂) ₃ OTs	Et	39g	1.8	78
7	37h	H	H	Et	39h	6.0	decomp.
8	37i	H	TMS	Et	39i	4.0	0*
9	37a	H	<i>n</i> -Bu	Bn	39j	1.3	86
10	37a	H	<i>n</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	39k	1.8	48

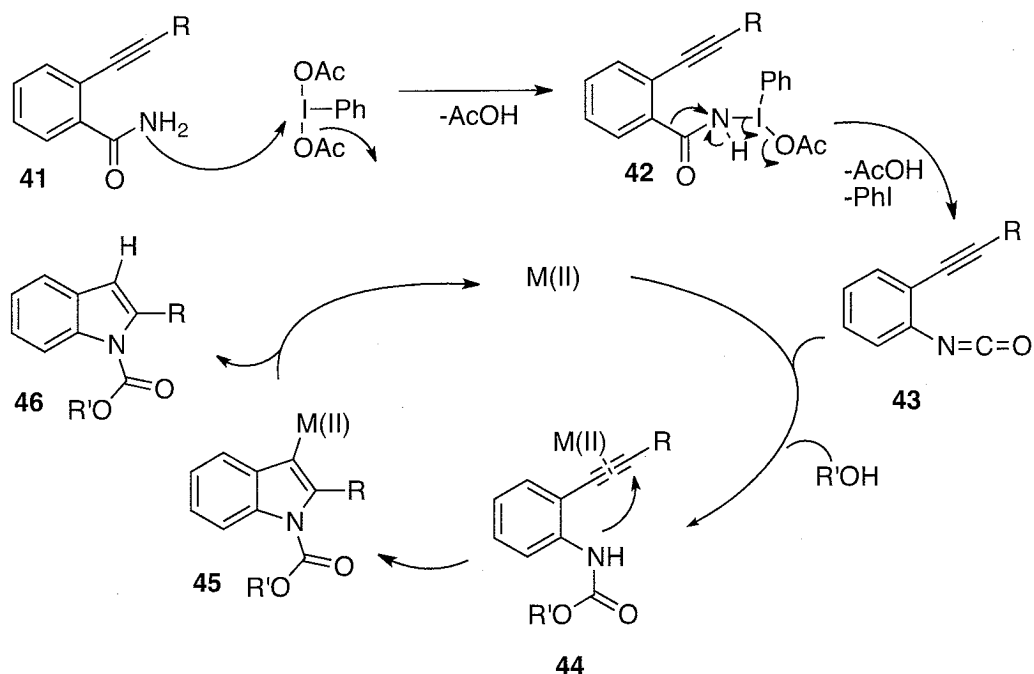
*Carbamate **40b** was obtained in 45% yield.



ここで、インドール生成の推定機構を示す (Scheme 28). 2-アルキニルベンズアミド **41** と PhI(OAc)₂ との反応により 1 当量の酢酸の脱離とともに *N*-(phenyliodonio)carboxamide 中間体³⁵ **42** が発生し、この中間体から Hofmann 型転位が進行することでイソシアネート **43** が発生する. **43** へのアルコールの付加によりカルバメート **44** が生成し、**44** の触媒的分子内ヒドロアミノ化によりインドール **46** へと変換される.

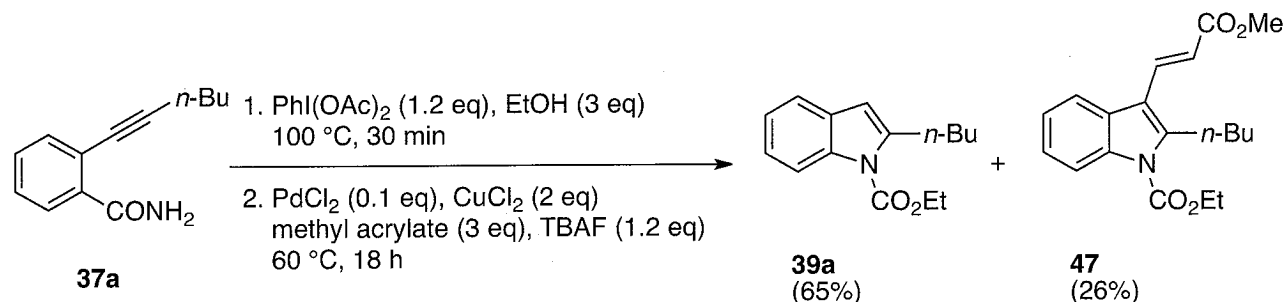
(35) Lazbin, I. M.; Koser, G. F. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 476–477.

Scheme 28



ここで、インドール生成の前に中間体 **45** を経由しているのであれば、3 位への置換基導入が可能であると考えられる。そこで、触媒として PdCl₂ を用いて坂本らの方法³⁶を今回のワンポットインドール合成に応用することを検討したが、目的の 2,3-二置換インドール **47** の収率は低く、**39a** が主生成物であった (Scheme 29)。この理由として、本ワンポット反応では系内は酸性であり、中間体 **45** のプロトン化が速やかに起こってしまうためと考えられる。

Scheme 29



(36) Yasuhara, A.; Takeda, Y.; Suzuki, N.; Sakamoto, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 235–238.

2-アリルベンズアミド **48** を基質として反応を行った場合、カルバメート **49** の環化により indoline が生成し空気酸化を受けてインドール **51** が得られるのではないかと考えた (Table 4). AuCl(PPh₃)/AgOTf や PtCl₂ を用いたときはアリルカルバメート **49** のみを得られた (entries 1 and 2). PtCl₂ のとき、長時間の加熱により二重結合の異性化³⁷が起こり、2-(1-propenyl)phenylcarbamate **50** が副生した (entry 3). PdCl₂ のときは **50** が主生成物であった (entry 4). パラジウム触媒による酸化的アミノ化 (oxidative amination)³⁸において、2価パラジウムはβ-水素脱離により0価に還元されてしまうため、再酸化剤が必要となる。そこで、酸化剤として1当量の塩化銅 (CuCl₂) を添加したところ、インドール **51** が得られた (entry 5). CuCl₂ の当量を増やし、2当量にしたところ反応時間は短縮されたが収率に大きな改善は見られなかった (entry 6). この理由として、CuCl₂ による塩素化³⁹が副反応として進行したためであると考えられる。

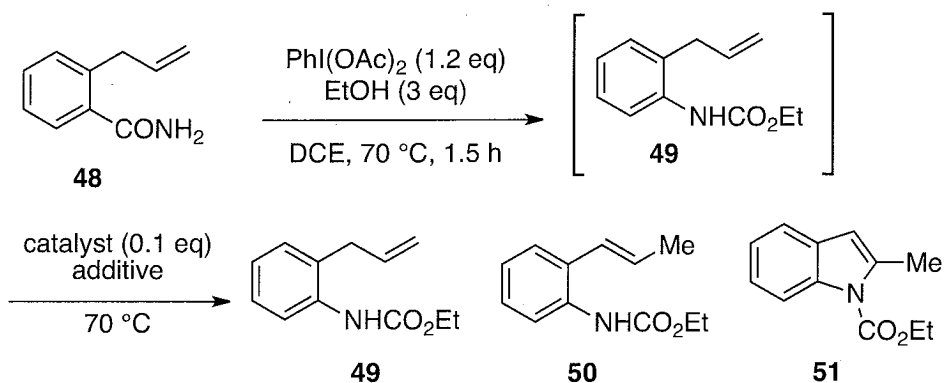
2-アリルベンズアミド **48** の酸化的アミノ化の機構を示す (Scheme 30). 2-アリルベンズアミド **48** から Hofmann 型転位と EtOH の付加によりカルバメート **49** が生成し、**49** は2価パラジウム触媒により **50** へと異性化される。2価パラジウム触媒により **49** または **50** から環化が起こると、σ-アルキルパラジウム中間体 **52** からのβ-ヒドリド脱離によりインドール **51** が生成する。パラジウムは2価から0価に還元されるため、CuCl₂ により2価に酸化され次の反応を触媒すると考えられる。

(37) (a) Jing, X.; Gu, W.; Bie, P.; Ren, X.; Pan, X. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 861–867. (b) Curti, C.; Zanardi, F.; Battistini, L.; Sartori, A.; Rasso, G.; Pinna, L.; Casiraghi, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8552–8558.

(38) (a) Fix, S. R.; Brice, J. L.; Stahl, S. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 164–166. (b) Kondo, T.; Okada, T.; Mitsudo, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 186–187. (c) Liu, G.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6328–6335.

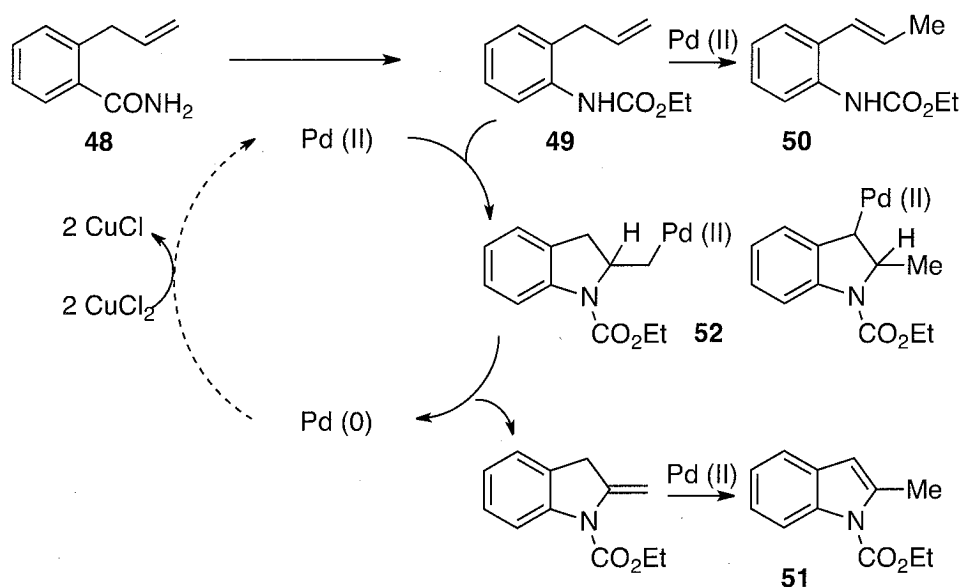
(39) Manzoni, M. R.; Zabawa, T. P.; Kasi, D.; Chemler, S. R. *Organometallics* **2004**, *23*, 5618–5621.

Table 4



entry	catalyst	additive	time (h)	results
1	$\text{AuCl}(\text{PPh}_3)/\text{AgOTf}$	-	2.5	49 (82%)
2	PtCl_2	-	1	49 (86%)
3	PtCl_2	-	5.5	49 (84%) + 50 (16%)
4	PdCl_2	-	4	50 (94%)
5	PdCl_2	CuCl_2 (1 eq)	5	51 (46%)
6	PdCl_2	CuCl_2 (2 eq)	2	51 (53%)

Scheme 30



第三節 2-アルキニルベンジルアミドを基質とするワンポットイソキノリン合成

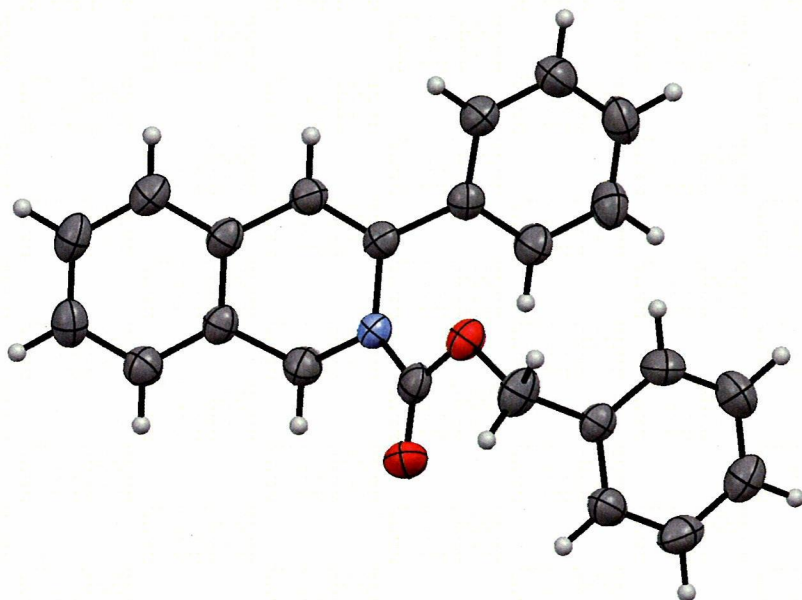
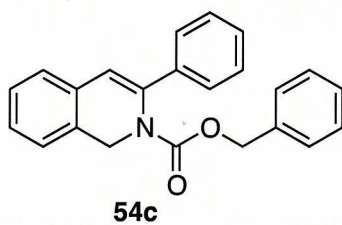
2-アルキニルベンズアミドからのワンポットインドール合成の条件が確立できたので、次に 2-アルキニルベンジルアミド **53** を基質としてジヒドロイソキノリン **54** のワンポット合成への拡張を検討した (Table 5). インドール合成のときの最適条件を適用して反応を行い、良好な収率でジヒドロイソキノリン **54a-54g** を得ることができた。三重結合の置換基 R¹ が芳香環の方がアルキル鎖の基質に比べ、よい収率でジヒドロイソキノリンが得られた。カルバメート中間体の環化には、イソキノリンが得られる 6-*endo* 環化に加え、isoindoline を与える 5-*exo* 環化が起こりうるが、本反応は 6-*endo* 型のみで進行した。6-*endo* 環化が優先的に進行する理由については明らかではない⁴⁰が、R¹ が芳香環の方が反応性・収率が良いことは、触媒により活性化されたアルキン炭素のカチオン性が影響しているのではないかと考えられる。Entry 3 で得られた **54c** の X 線結晶構造解析を行い、イソキノリン骨格を有することを確認した (Figure 3).

Table 5

entry	53	R ¹	R ²	time (h)	54	yield (%)
1	53a	Ph	Et	1	54a	86
2	53a	Ph	Me	1	54b	92
3	53a	Ph	Bn	1	54c	92
4	53b	<i>p</i> -Tol	Et	1	54d	82
5	53b	<i>p</i> -Tol	Bn	1	54e	82
6	53c	<i>n</i> -Bu	Et	3	54f	66
7	53c	<i>n</i> -Bu	Bn	1	54g	73

(40) 用いる金属触媒、溶媒の液性などにより 5-*endo* および 6-*exo* の選択性を制御している例がある：(a) Gulías, M.; Rodríguez, R.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1975–1977. (b) Uchiyama, M.; Ozawa, H.; Takuma, K.; Matsumoto, Y.; Yonehara, M.; Hiroya, K.; Sakamoto, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5517–5520.

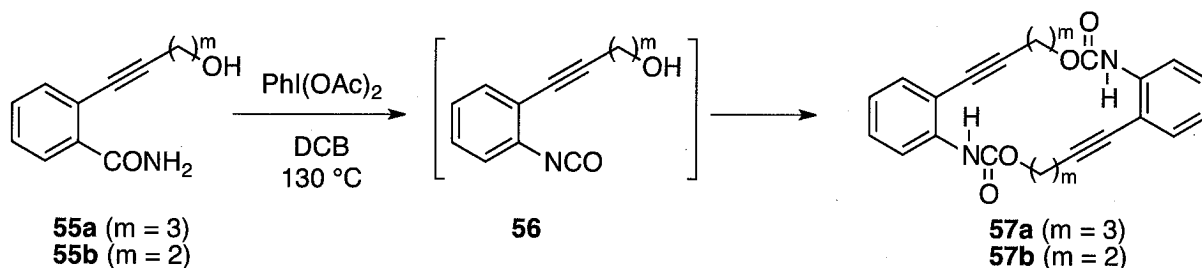
Figure 3



第四節 環状ビスインドール合成

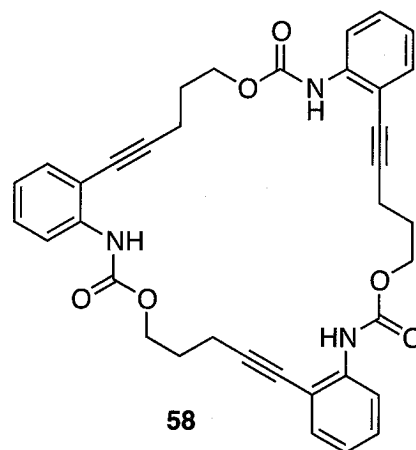
ワンポットインドール合成の応用として、三重結合の置換基 R に ω -ヒドロキシアルキル基を有する 55 を用いた場合、イソシアネート中間体 56 において水酸基の付加が分子内で起こるのか、分子間で起こるのかに興味を持たれた。DCB 中、ベンズアミド 55a ($m = 3$) および 55b ($m = 2$) を $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ とともに加熱したところ、二分子間で反応が進行した環状ビスカルバメート 57a および 57b が得られることがわかった (Table 6)。それぞれ基質の濃度を変えて反応を行った結果、0.01–0.05 M のときにビスカルバメート 57 の収率が最も高く、より少ない溶媒量で反応を行える 0.05 M を最適濃度とすることにした。複雑な分解物が副生するため、収率は中程度にとどまっており、55a を用いたとき三量化した環状カルバメート 58 が生成することも確認している。

Table 6



entry	m	conc. (M)	time (h)	yield (%)
1	3	0.005	5	39
2	3	0.01	5	62
3	3	0.05	2	62
4	3	0.1	1	48
5	3	0.5	1	35

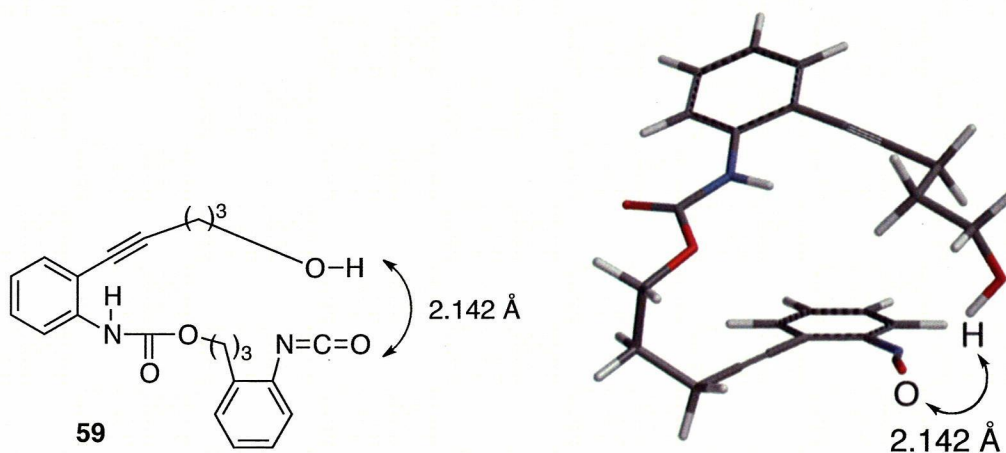
6	2	0.005	5	39
7	2	0.01	5	62
8	2	0.05	3	38



イソシアネート 56 において二量化が優先的に起こる理由を調べるため、理論化学計算

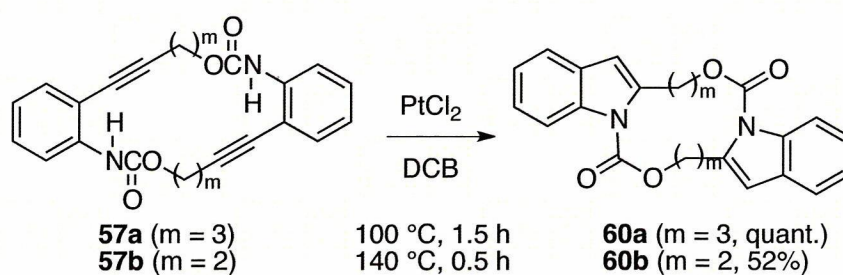
を行い、モノカルバメート **59** の最安定構造を算出した。B3LYP/6-31G**//MMFF94s レベルの構造最適化で得られた構造より、水酸基の水素原子とイソシアネートの酸素原子は 2.142 Å の距離に位置しており、一方でカルバメートが生成すると残りのイソシアネートと水酸基が反応しやすいコンフォメーションをとっていることがわかった (Figure 4).

Figure 4



単離した環状ビスカルバメート **57** は PtCl_2 により環状ビスインドール **60** に変換することができた (Scheme 31).

Scheme 31



環状ビスカルバメート **57a**、環状ビスインドール **60a** および三量体 **58** から変換したトリスインドール **61** はそれぞれ X 線結晶構造解析によりその構造を確認した (Figure 5-7).

Figure 5

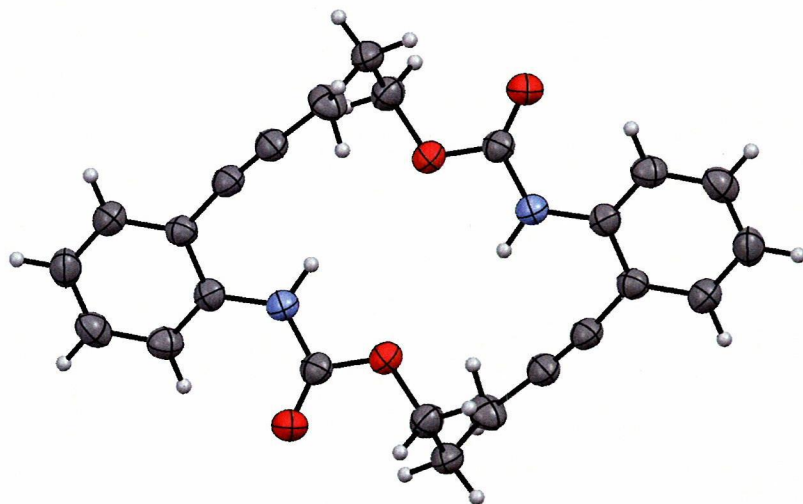
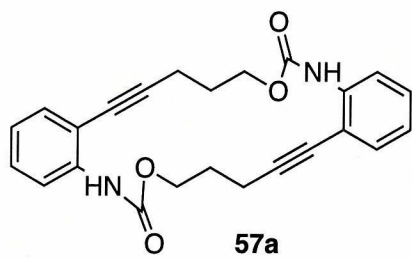


Figure 6

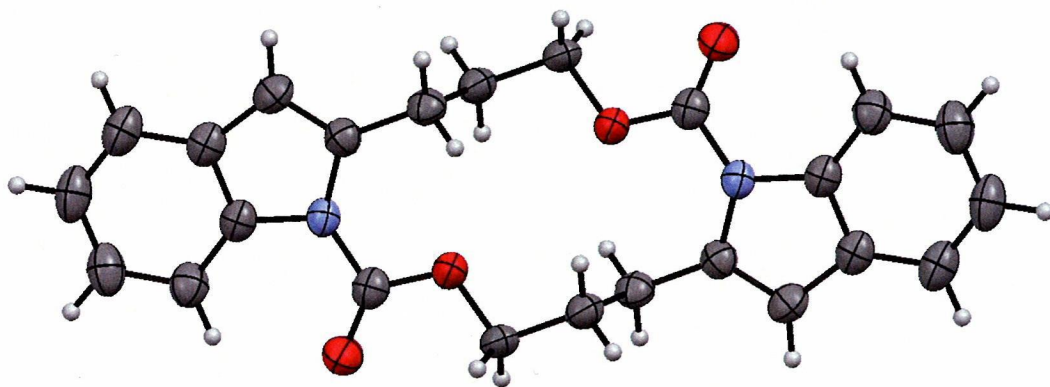
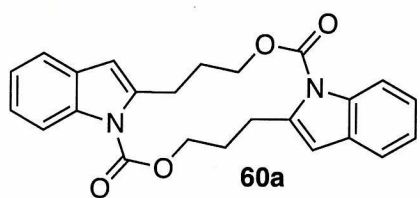
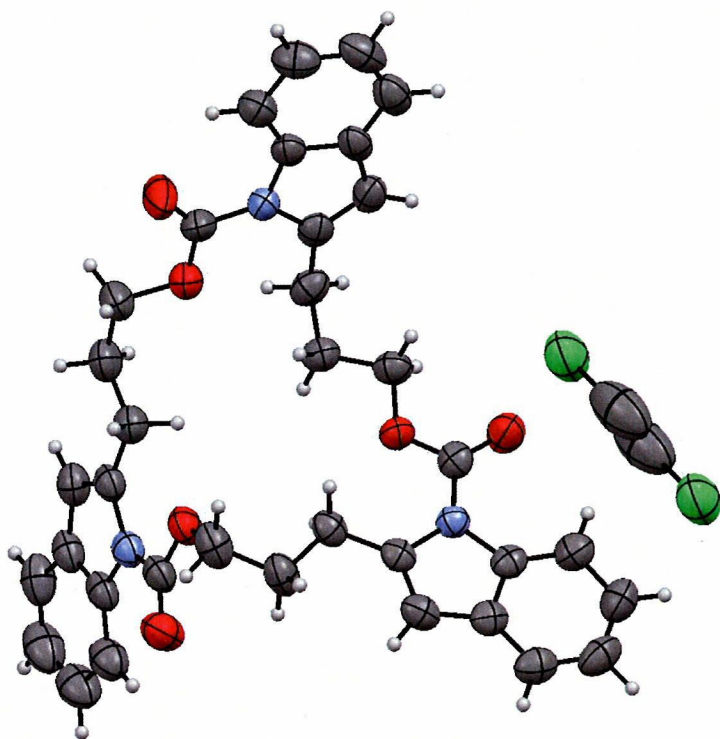
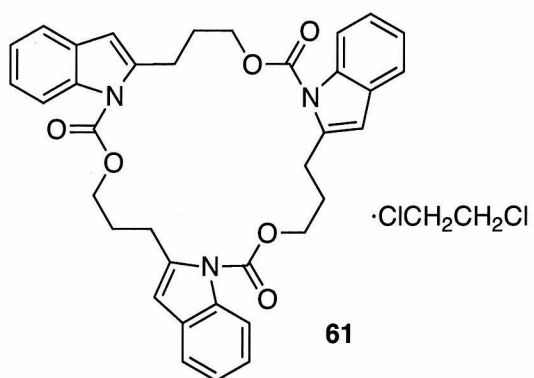
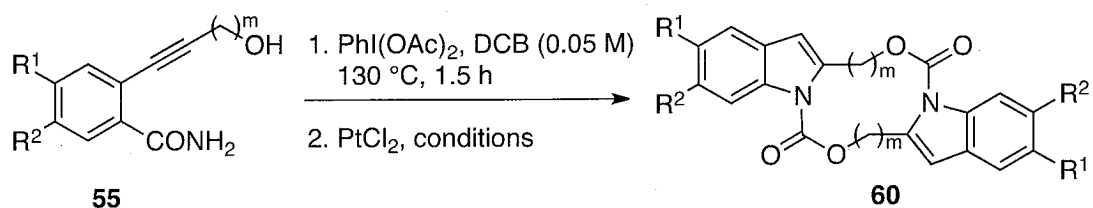


Figure 7



環状ビスインドールが得られることがわかったので、各種 2-アルキニルベンズアミド 55 からワンポットでの環状ビスインドール 60 の合成を行った (Table 7). 複雑な分解物が副生するため、60 の収率は中程度にとどまった。また、本反応もマイクロ波照射により反応時間を短縮することができた (entry 7).

Table 7



entry	55	R ¹	R ²	m	conditions	60	yield (%)
1	55a	H	H	3	130 °C, 1 h	60a	47
2	55b	H	H	2	130 °C, 4.5 h	60b	45
3	55c	H	OMe	3	100 °C, 1.5 h	60c	31
4	55d	H	F	3	140 °C, 0.5 h	60d	50
5	55e	F	H	3	130 °C, 0.5 h	60e	52
6	55f	Cl	H	3	130 °C, 0.5 h	60g	complex mixture
7*	55a	H	H	3	130 °C, 10 min	60a	40

*Under microwave irradiation.

第五節 求核剤としてアミンを用いたワンポットインドール合成

前節まではイソシアネートへの求核剤としてアルコールを用いた反応を検討してきたが、アルコール以外の求核剤として、アミンを用いたワンポットインドール合成の検討を行った。求核剤としてアミンを用いたときに得られるインドール *N*-カルボキシアミドは5-ヒドロキシトリプタミン (5-HT₃) 受容体アンタゴニスト⁴¹やエンドセリン-A (ET-A) 受容体アンタゴニスト⁴²などの部分骨格となる有用な化合物であるが、1-(2-alkynylphenyl)urea の分子内ヒドロアミノ化による合成は報告例が少ない⁴³。

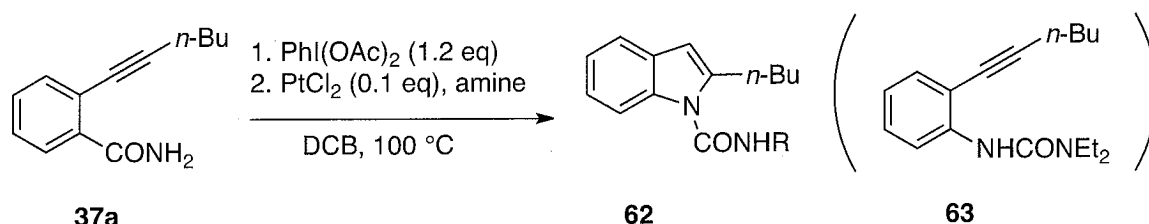
脂肪族アミンを用いて行った結果を Table 8 に示す。アミンの場合、PhI(OAc)₂ と反応する可能性があるためイソシアネートへの変換後に、PtCl₂ とともに加える方法をとった。アルコールの場合に比べ反応時間が延長する傾向が見られたが、過剰のアミンにより触媒活性が低下したためではないかと考えられる。Benzylamine, allylamine, 2-phenylethylamine, cyclohexylamine, *S*-methyl-L-cysteine などの1級アミンを用いたとき、比較的良好な収率でインドール体 **62** を得ることができた (entries 1–5)。2級アミンである diethylamine ではイソシアネートへの付加は進行するがその後の環化が進行せず、ウレア **63** が得られた (entry 6)。本反応でのマイクロ波照射による加速効果は顕著であり、benzylamine で4日から5時間に短縮された (entry 1 vs entry 7)。

(41) Bermudez, J.; Dabbs, S.; Joiner, K. A.; King, F. D. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1929–1932.

(42) von Geldern, T. W.; Kester, J. A.; Bal, R.; Wu-Wong, J. R.; Chiou, W.; Dixon, D. B.; Opgenorth, T. J. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 968–981.

(43) (a) Leogane, O.; Lebel, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 350–352. (b) Ye, S.; Ding, Q.; Wang, Z.; Zhou, H.; Wu, J. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 4406–4412.

Table 8

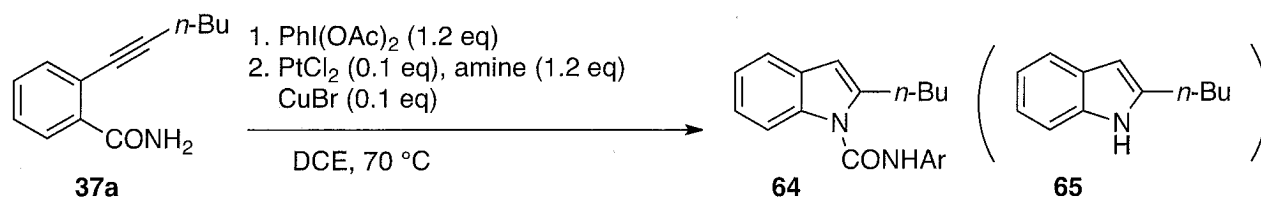


entry	amine (eq)	time (day)	62	yield (%)
1	benzylamine (3)	4	62a	91
2	allylamine (3)	7	62b	63
3	2-phenylethylamine (3)	1.6	62c	80
4	cyclohexylamine (3)	4	62d	87
5	S-methyl-L-cysteine methyl ester (1.2)	5	62e	98
6	diethylamine (3)	2.7	62f	- ^a
7 ^b	benzylamine (3)	5 h	62a	84

^aUrea **63** was obtained in 92% yield. ^bUnder microwave irradiation.

次に芳香族アミンを用いて反応を行った (Table 9). Aniline で先ほどと同じ条件にて反応を行ったところインドール **64a** が 75% で得られたが, 2-butyl-1*H*-indole **65** が 25% 副生し, 分離が困難であった (entry 1). 臭化銅 (CuBr) を添加したところ **65** の生成は抑制され, 目的の **64a** のみを得られた (entry 2). そこで, この条件を用いてその他の aniline 誘導体で反応を行った. 2-Iodoaniline, 2-toluidine, 4-aminobenzonitrile など置換基を持つ aniline 誘導体を用いたとき, 反応時間が短縮する傾向が見られ, 比較的良好な収率でインドール **64** が得られた (entries 3–5).

Table 9



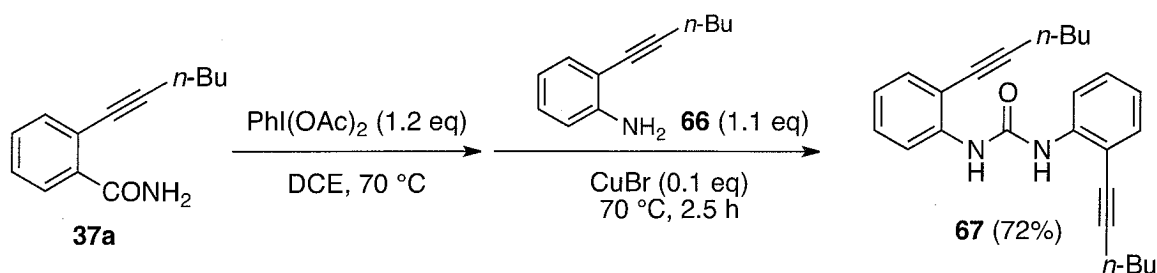
entry	amine	time (h)	64	yield (%)
1 ^a	aniline	48	64a	75 ^b
2	aniline	31	64a	82
3	2-iodoaniline	15	64b	72
4	2-toluidine	3	64c	73
5	4-aminobenzonitrile	2.5	64d	75

^a CuBr was not used.

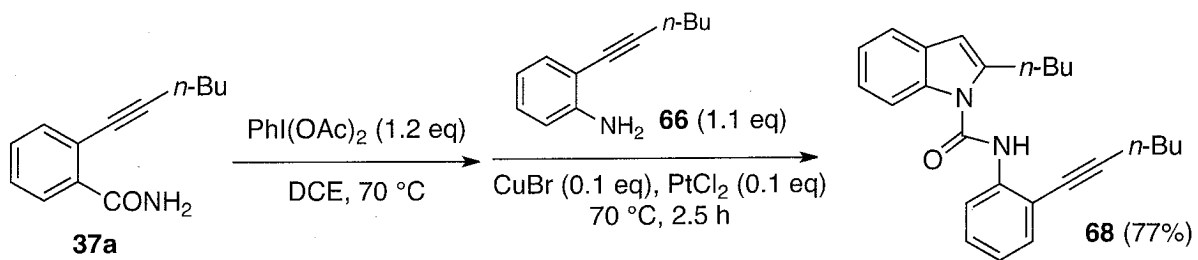
^b2-Butyl-1H-indole **65** was obtained in 25% yield.

求核剤として 2-(1-hexynyl)aniline **66** を用いた場合、得られるウレア **67** は対称な構造を持ち、環化できる部位がふたつ存在する (Scheme 32). PtCl_2 を加えて反応を行ったところ一方の環化は 2.5 時間で進行しモノインドール **68** が得られた (Scheme 33). モノインドール **68** から次の環化は進行しにくく、触媒を追加し加熱時間を延長することでビスインドール **69** を得ることができた (Scheme 34). ウレア **67** においてはカルボニル基の電子求引性がふたつの窒素に分散されるのに対し、モノインドール **68** ではインドール窒素からカルボニル基への電子供与ができなくなり、アミド窒素の求核性がウレア **67** の窒素原子に比べ低下するため、反応性に差が出たと考えられる。

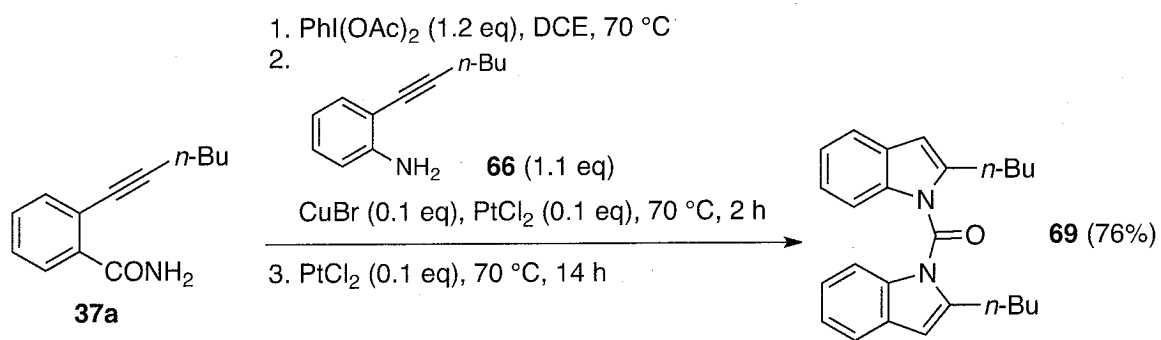
Scheme 32



Scheme 33



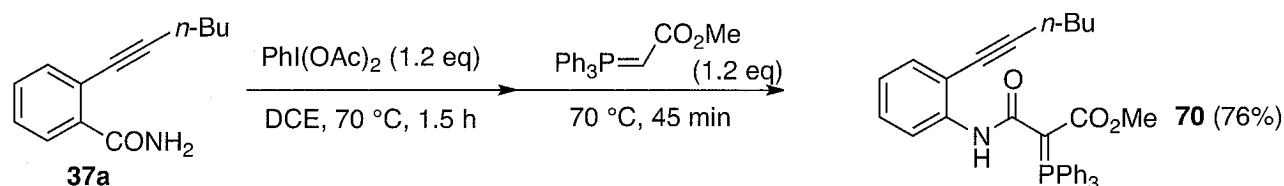
Scheme 34



第六節 求核剤としてリンイリドを用いたワンポットインドール合成

次に、炭素求核剤を用いてワンポットインドール合成を行うことを考えた。しかし、アミドの Hofmann 型転位の際に副生する酢酸が系内に存在するため、エノレートや有機金属試薬のようなアニオン性の炭素求核剤の使用は制限される。そこで、リンイリドに着目し、安定イリドであれば酸性条件でも使用可能なのではないかと考えた。そこで、methyl (triphenylphosphoranylidene)acetate を用いてイソシアネートへの付加が起こるかどうかを確認したところ、76%の収率で付加体 **70** が得られた (Scheme 35)。続いて、種々の安定イリドを用いてワンポットインドール合成を行い、R がホルミル基の安定イリドをのぞいて、インドール **71** を良好な収率で得ることができた (Table 10)。得られた **71** のようなイリドは、Wittig 試薬としての利用や、アルミニウムアマルガムによるメチレンへの還元⁴⁴やオゾン分解による α,β -ジカルボニル化合物への変換⁴⁵が可能である。

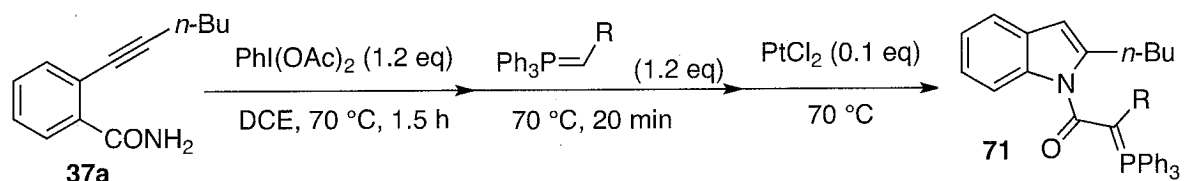
Scheme 35



(44) Benetti, S.; Romagnoli, R.; Risi, C. D.; Spalluto, G.; Zanirato, V. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1065–1114.

(45) Rubin, M. B.; Gleiter, R. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1121–1164.

Table 10



entry	R	time (day)	71	yield (%)
1	CO_2Me	0.6	71a	89
2	COPh	0.9	71b	80
3	COMe	1.8	71c	77
4	CN	3.5	71d	72
5	CHO	2.0	71e	0

第二章 Benzimidazo[2,1-*a*]isoquinoline 類のタンデム合成

第一節 緒言

Benzimidazo[2,1-*a*]isoquinoline **72** は、イソキノリンとベンズイミダゾールが縮環した骨格を持ち (Figure 8), どちらも生物活性化合物として重要な一群を占める。例えば、イソキノリン骨格を持つ化合物には、トポイソメラーゼ I 阻害活性⁴⁶, ドパミン受容体アゴニスト/アンタゴニスト⁴⁷, アデノシン A₃ 受容体アンタゴニスト⁴⁸など、また、ベンズイミダゾール骨格を持つ化合物には、ヒスタミン H₄ 受容体アンタゴニスト⁴⁹, リンパ球特異的キナーゼ阻害⁵⁰, AMP 活性化プロテインキナーゼ活性化⁵¹, シクロオキシゲナーゼ阻害⁵²などの生物活性が報告されている。これらふたつの骨格のハイブリッド構造を有する benzimidazo[2,1-*a*]isoquinoline は、それぞれが持つ活性の相加作用に加えプラスαの新たな生物活性が期待できる化合物であると言える。Benzimidazo[2,1-*a*]isoquinoline 骨格の合成法はこれまでいくつか報告されているが、種々の誘導体合成への応用が利く汎用性の高い方法の開発を目的としているものは少ない。

(46) Jayaraman, M.; Fox, B. M.; Hollingshead, M.; Kohlhagen, G.; Pommier, Y.; Cushman, M. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 242–249.

(47) Zhang, A.; Neumeyer, J. L.; Baldessarini, R. J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 274–302.

(48) van Muijlwijk-Koezen, J. E.; Timmerman, H.; van der Goot, H.; Menge, W. M. P. B.; von Drabbe Künzel, J. F.; de Groote, M.; IJzerman, A. P. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2227–2238.

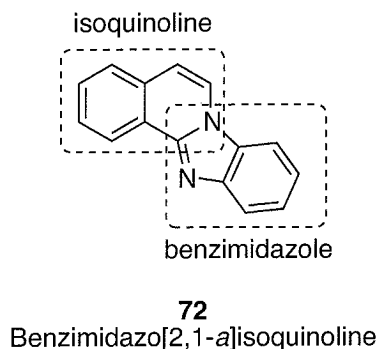
(49) Venable, J. D.; Cai, H.; Chai, W.; Dvorak, C. A.; Grice, C. A.; Jablonowski, J. A.; Shah, C. R.; Kwok, A. K.; Ly, K. S.; Pio, B.; Wei, J.; Desai, P. J.; Jiang, W.; Nguyen, S.; Ling, P.; Wilson, S. J.; Dunford, P. J.; Thurmond, R. L.; Lovenberg, T. W.; Karlsson, L.; Carruthers, N. I.; Edwards, J. P. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 8289–8298.

(50) Sabat, M.; VanRens, J. C.; Laufersweiler, M. J.; Brugel, T. A.; Maier, J.; Golebiowski, A.; De, B.; Easwaran, V.; Hsieh, L. C.; Walter, R. L.; Mekel, M. J.; Evdokimov, A.; Janusz, M. *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5973–5977.

(51) Charton, J.; Girault-Mizzi, S.; Debreu-Fontaine, M.-A.; Fouflle, F.; Hainault, I.; Bizot-Espiard, J.-G.; Caignard, D.-H.; Sergheraert, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4490–4518.

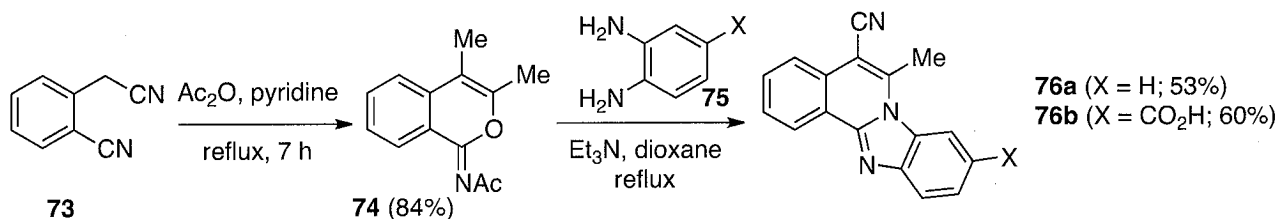
(52) Paramashivappa, R.; Kumar, P. P.; Rao, P. V. S.; Rao, A. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 657–660.

Figure 8



Deady らは、 α -cyano-*o*-tolunitrile **73** から無水酢酸と反応させ得られた **74** を *o*-フェニレンジアミン誘導体 **75** と反応させ、**76** を合成しているが、収率は中程度である⁵³ (Scheme 36).

Scheme 36



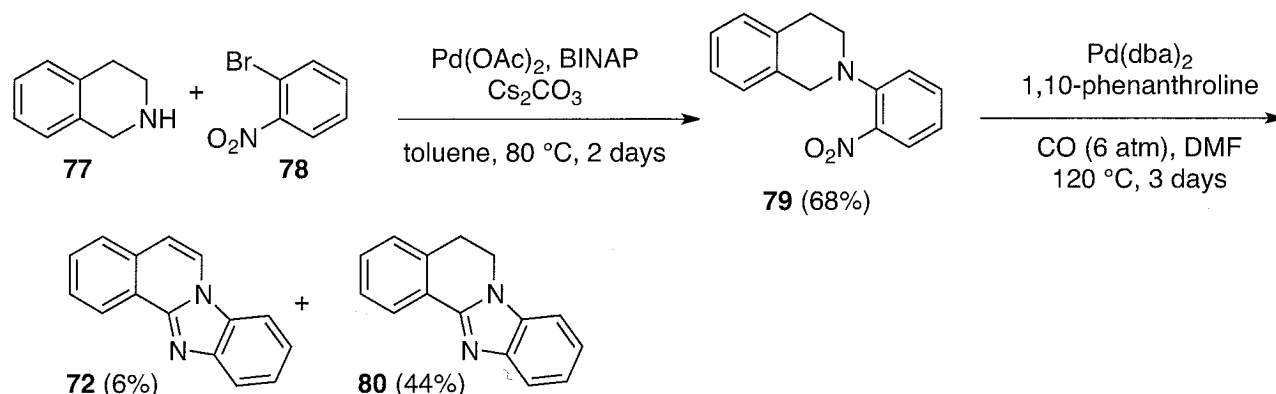
Söderberg らはテトラヒドロイソキノリン **77** と 2-ブロモニトロベンゼン **78** との Backwald-Hartwig 型のアミノ化⁵⁴により合成した 2-ニトロベンゼンアミン誘導体 **79** からのパラジウム触媒による *N*-ヘテロアニュレーションにより **72** を合成しているが、ジヒドロ体 **80** の副生成物としてであり、収率も低い⁵⁵ (Scheme 37).

(53) Deady, L. W.; Loria, P. M.; Rodemann, T. *Aust. J. Chem.* **1998**, *51*, 941–945.

(54) De Riccardis, F.; Bonala, R. R.; Johnson, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10453–10460.

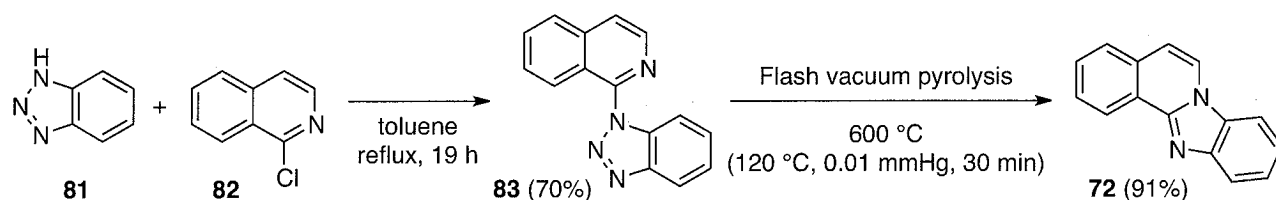
(55) Hubbard, J. W.; Piegols, A. M.; Söderberg, B. C. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7077–7085.

Scheme 37



Prager らは、ベンゾトリアゾール **81** と 1-クロロイソキノリン **82** から得られた **83** の真空熱分解により良好な収率で **72** を合成している⁵⁶が一般的な合成法であるとは言い難い (Scheme 38).

Scheme 38



これらの合成法は、もともと種々の benzimidazo[2,1-a]isoquinoline 誘導体を合成する意図で開発されたものではなく、限られた benzimidazo[2,1-a]isoquinoline 類しか合成できず、また、収率や反応条件に改善の余地があると考えられる。

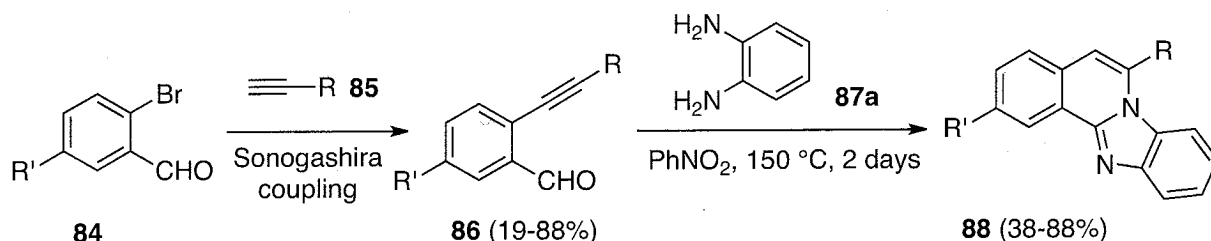
Dyker らは 2-プロモベンズアルデヒド **84** の菌頭カップリングにより合成した 2-アルキニルベンズアルデヒド **86** と *o*-フェニレンジアミン **87a** との酸化的環化反応により種々の benzimidazo[2,1-a]isoquinoline **88** を 38%から 88%の収率で合成している⁵⁷ (Scheme 39). 前述までの方法に比べ、入手容易な原料を用いて短工程で合成することが

(56) Janowski, W. K.; Prager, R. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3212–3216.

(57) Dyker, G.; Stirner, W.; Henkel, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1433–1441.

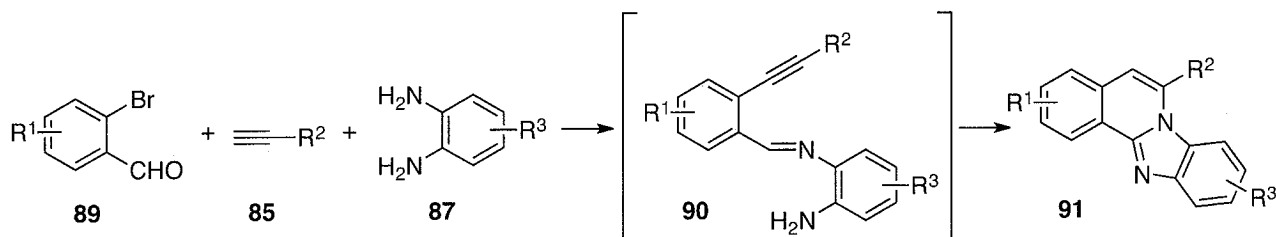
できるが、基質となる **86** をあらかじめ菌頭カップリングで合成する必要があり、過酷で長時間の反応であること、また、溶媒として用いているニトロベンゼンの除去が厄介であることなど、更なる改善が必要である。

Scheme 39



そこで著者は、より汎用性のある方法への改善を目的として、2-ブロモベンズアルデヒド **89**、末端アルキン **85**、*o*-フェニレンジアミン **87** を出発原料とし、イミン **90** からの連続的環化を経由するワンポット合成を検討することにした (Scheme 40)。

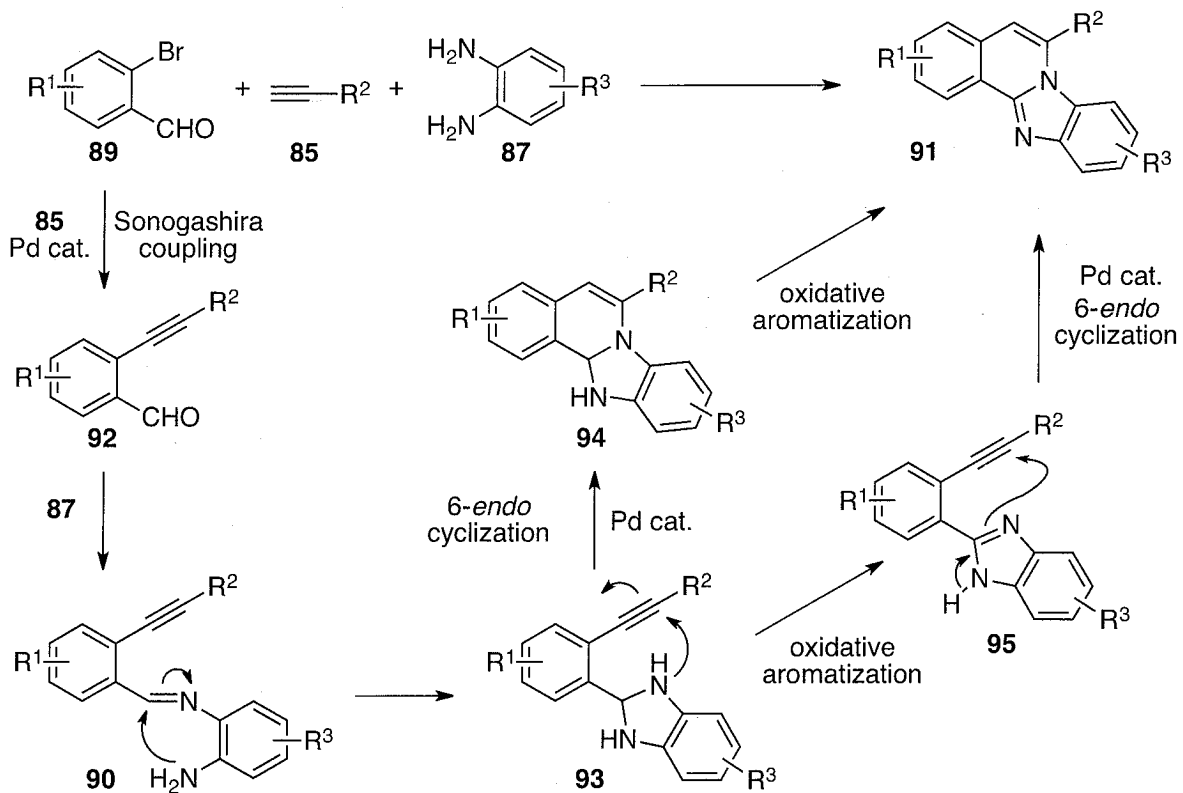
Scheme 40



ここで、2-ブロモベンズアルデヒド **89**、末端アルキン **85**、*o*-フェニレンジアミン **87** からの benzimidazo[2,1-*a*]isoquinoline 生成の推定機構を示す (Scheme 41)。まず、**89** と **85** の菌頭カップリングが進行し、2-アルキニルベンズアルデヒド **92** が生成する。アルデヒド **92** とジアミン **87** が反応しイミン **90** となり、もうひとつのアミノ基がイミンへ付加してジヒドロベンズイミダゾール **93** が生成する。**93** から 6-*endo* 環化による四環性化合物 **94** の生成と続く酸化的芳香族化、もしくは、酸化的芳香族化によりイミダゾール環形成後、**95** の 6-*endo* 環化により benzimidazo[2,1-*a*]isoquinoline **91** を生成す

る。菌頭カップリングに必要なパラジウム触媒が、後半の環化も触媒することができれば、ワンポット化が可能ではないかと考えた。

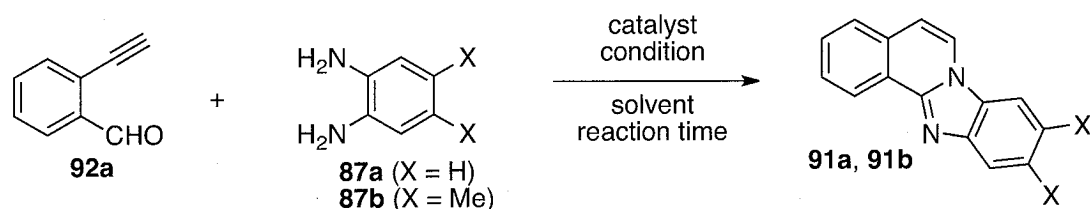
Scheme 41



第二節 2-アルキニルベンズアルデヒドと *o*-フェニレンジアミンのタンデム反応

まず初めに、2-エチニルベンズアルデヒド **92a** と *o*-フェニレンジアミン **87** から benzimidazo[2,1-*a*]isoquinoline **91** を得るための条件を検討した (Table 11). 前節で述べた反応機構では、最終的に **91** を得るために酸化剤を必要とする. Dyker らの方法では、溶媒として用いているニトロベンゼンが酸化剤としての役割を果たしており、ニトロベンゼンを溶媒として用いて行ったが収率は低かった (entry 1). 反応効率を上げるため三重結合活性化能を持つ金属触媒を添加し、空気雰囲気下にて反応を検討した. 触媒として、インジウムトリフラート ($\text{In}(\text{OTf})_3$) や菌頭カップリングの触媒である $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{CuI}$ では entry 1 より収率が低下した (entries 2 and 3). $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ のみで行ったところ収率は 60%に改善した (entry 4). オイルバスによる加熱からマイクロ波照射による加熱条件に変えることで、反応時間が短縮しさらに収率の改善が見られた (entry 5). 置換基を持つ **87b** でも同程度の収率で **91b** が得られた (entry 6).

Table 11



entry	catalyst	mol (%)	87	condition	solvent	time (h)	91	yield (%)
1 ^a	-	-	87a	Heat ^c	PhNO ₂	24	91a	41
2 ^b	In(OTf) ₃	10	87a	Heat ^c	DMF	24	91a	26
3 ^b	Pd(OAc) ₂ , CuI	2	87a	Heat ^c	DMF	13	91a	27
4 ^b	Pd(OAc) ₂	2	87a	Heat ^c	DMF	10	91a	60
5 ^b	Pd(OAc) ₂	2	87a	MW ^d	DMF	5	91a	68
6 ^b	Pd(OAc) ₂	2	87b	MW ^d	DMF	5	91b	64

^aUnder nitrogen atmosphere.

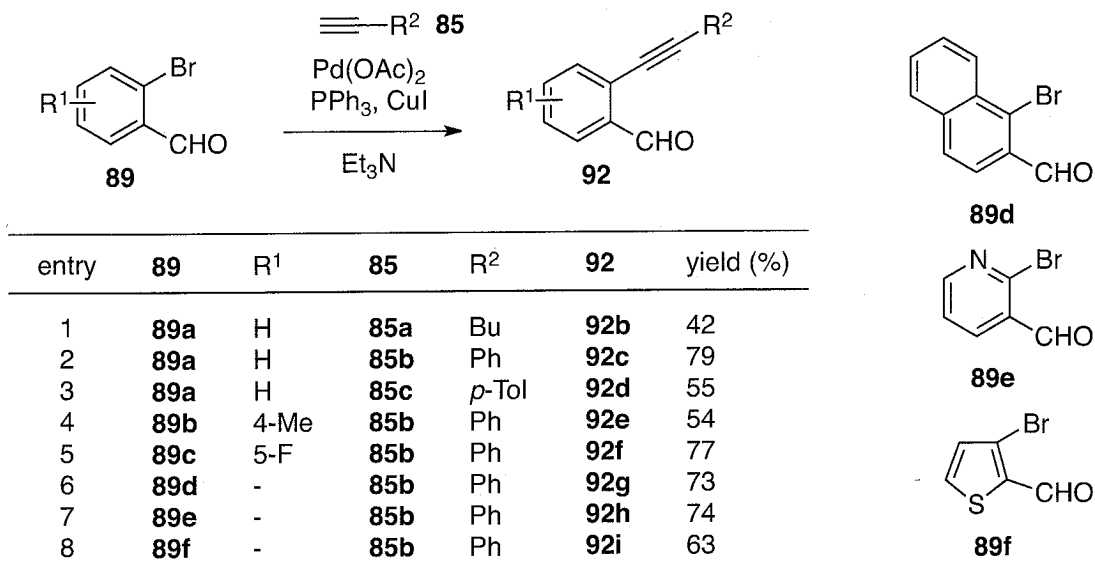
^bUnder aerobic conditions.

^cOil bath temperature at 120 °C. The concentration of **92a** is 0.5 M.

^dMicrowave irradiation at 120 °C. The concentration of **92a** is 2.0 M.

次に、2-ブロモベンズアルデヒド **89**、末端アルキン **85**、*o*-フェニレンジアミン **87** からのタンデム反応を検討する前に、Pd(OAc)₂ による 2-ブロモベンズアルデヒド **89** と末端アルキン **85** の菌頭カップリング反応が進行することを確認した (Table 12). 配位子として triphenylphosphine (PPh₃) を用いることで、2-アルキニルベンズアルデヒド **92** を合成できることがわかった.

Table 12



第三節 3 成分ワンポット反応の条件検討と種々の benzimidazo[2,1-*a*]isoquinoline 類の合成

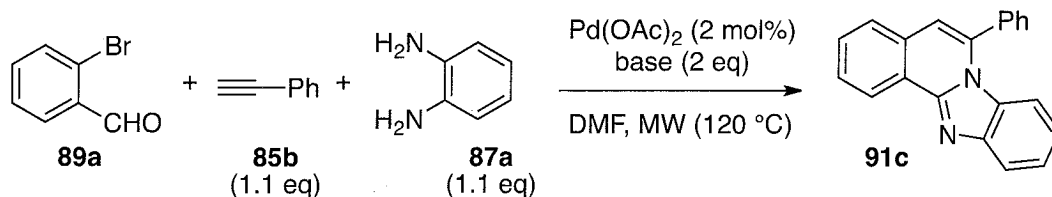
2-アルキニルベンズアルデヒドと *o*-フェニレンジアミンのタンデム反応による benzimidazo[2,1-*a*]isoquinoline 合成の最適条件を確立することができたため、目的としていた、2-ブロモベンズアルデヒド、末端アルキン、*o*-フェニレンジアミンからのワンポット benzimidazo[2,1-*a*]isoquinoline 合成を試みた。これは前節で検討した反応の前に菌頭カップリングを組み込んだものであり、2-アルキニルベンズアルデヒドと *o*-フェニレンジアミンのタンデム反応において用いた Pd(OAc)₂ は菌頭カップリングの触媒として用いることができることも確認した。また、通常菌頭カップリングには銅塩を必要とするが、近年、銅塩フリーの菌頭反応もかなり報告されており⁵⁸、また、前節における条件検討において、パラジウム/銅を用いた場合、benzimidazo[2,1-*a*]isoquinoline の収率が悪かったため、まずは、銅塩なしの最適条件を適用して行うことにした。

菌頭カップリングには塩基の添加が必要であるため、まず塩基の検討から行った (Table 13)。塩基として Et₃N を用いて反応を行ったところ、銅塩なしでも目的の benzimidazo[2,1-*a*]isoquinoline **91c** が 68% の収率で得られ、段階的な反応の場合よりもよい収率であった (entry 1)。塩基として炭酸セシウム (Cs₂CO₃) を用いたところ、やや収率が改善した (entry 2)。Tetrabutylammonium acetate (Bu₄NOAc) を用いたときに反応時間、収率ともに最も良い結果が得られた (entry 3)。2004 年に、塩基として Bu₄NOAc を用いる銅塩フリーの菌頭反応が報告されており⁵⁹、その中で Bu₄NOAc の効果について以下のように推測されている。

(58) (a) Fukuyama, T.; Shinmei, M.; Nishitani, S.; Sato, M.; Ryu, I. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1691–1694; (b) Gelman, D.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5993–5996; (c) Cheng, J.; Sun, Y.; Wang, F.; Guo, M.; Xu, J.-H.; Pan, Y.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5428–5432; (d) Liang, Y.; Xie, Y.-X.; Li, J.-H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 379–381; (e) Yi, C.; Hua, R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2535–2537; (f) Lipshutz, B. H.; Chung, D. W.; Rich, B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3793–3796.
(59) Urganonkar, S.; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5752–5755.

- (1) Pd ナノパーティクル⁶⁰の形成により, Pd(OAc)₂から活性な 0 価パラジウムへの還元を促進する.
- (2) 菌頭反応の触媒サイクルにおいて, 酸化的付加により生成した ArPd(II)X は不安定な 12 電子錯体であり, Bu₄NOAc により安定な 16 電子錯体である, [ArPd(II)X₃]²⁻2Bu₄N⁺となることで安定化される. この 16 電子錯体の金属中心はより安定で求電子的であり, アルキンとの複合体の形成が促進される.

Table 13

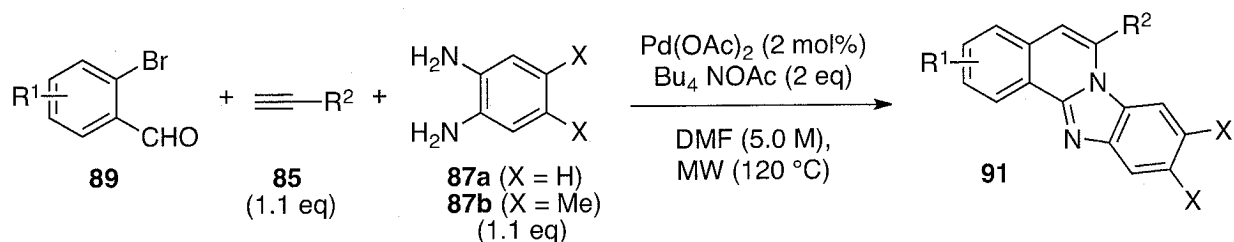


entry	base	time (h)	yield (%)
1	Et ₃ N	5	68
2	Cs ₂ CO ₃	3	70
3	Bu ₄ NOAc	0.5	80

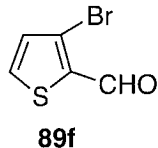
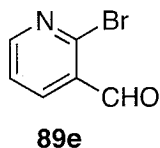
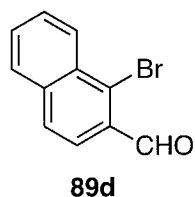
2-アルキニルベンズアルデヒド **89**, 末端アルキン **85**, *o*-フェニレンジアミン **87** からのタンデム反応による benzimidazo[2,1-*a*]isoquinoline 合成の最適条件を決定したので, 種々の置換基を持つ出発原料を用いて反応の適応範囲を検討した (Table 14). アルキン **85** の置換基 R² はアルキル基, アリール基のどちらでも反応は進行し, 2-ブロモベンズアルデヒド **89** の置換基 R¹ は電子供与基, 電子求引基のどちらでも大きな影響はなく, nicotinaldehyde **89e** や thiophene-2-carbaldehyde **89f** などの複素環を有するアルデヒドも使用できる.

(60) Caló, V.; Nacci, A.; Monopoli, A.; Laera, S.; Cioffi, N. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2929–2933.

Table 14

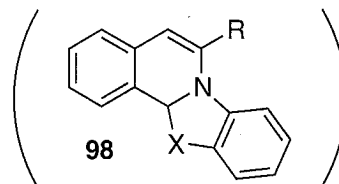
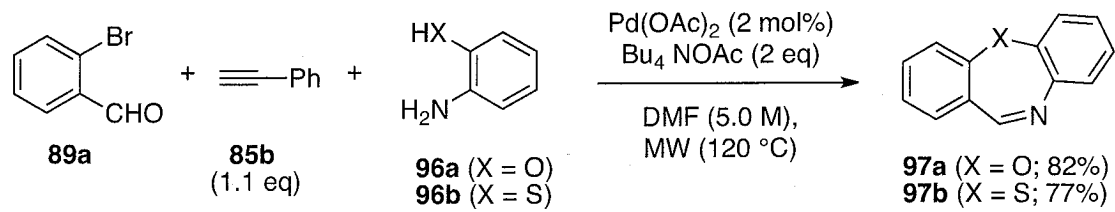


entry	89	R ¹	85	R ²	87	time (h)	91	yield (%)
1	89a	H	85a	Bu	87a	0.5	91d	77
2	89a	H	85a	Bu	87b	0.5	91e	70
3	89a	H	85b	Ph	87b	1.0	91f	76
4	89a	H	85c	<i>p</i> -Tol	87a	0.5	91g	78
5	89b	4-Me	85b	Ph	87a	0.5	91h	81
6	89b	4-Me	85b	Ph	87b	0.5	91i	83
7	89c	5-F	85b	Ph	87a	0.5	91j	79
8	89d	-	85b	Ph	87b	1.0	91k	79
9	89e	-	85b	Ph	87a	1.0	91l	73
10	89f	-	85b	Ph	87a	0.5	91m	77



最後に、*o*-フェニレンジアミンの代わりに、aminophenol **96a** または aminothiophenol **96b** を用いることで **98** が得られるのではないかと考えた (Scheme 42). しかし、**89a** と **96** のみで反応が進行した dibenzoxazepine **97a** および dibenzothiazepine **97b** が得られるのみであった.

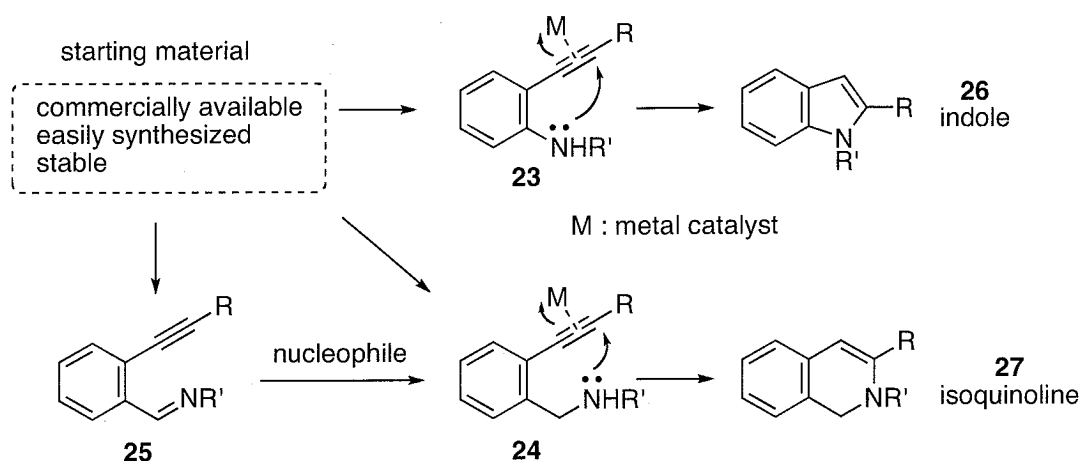
Scheme 42



結論

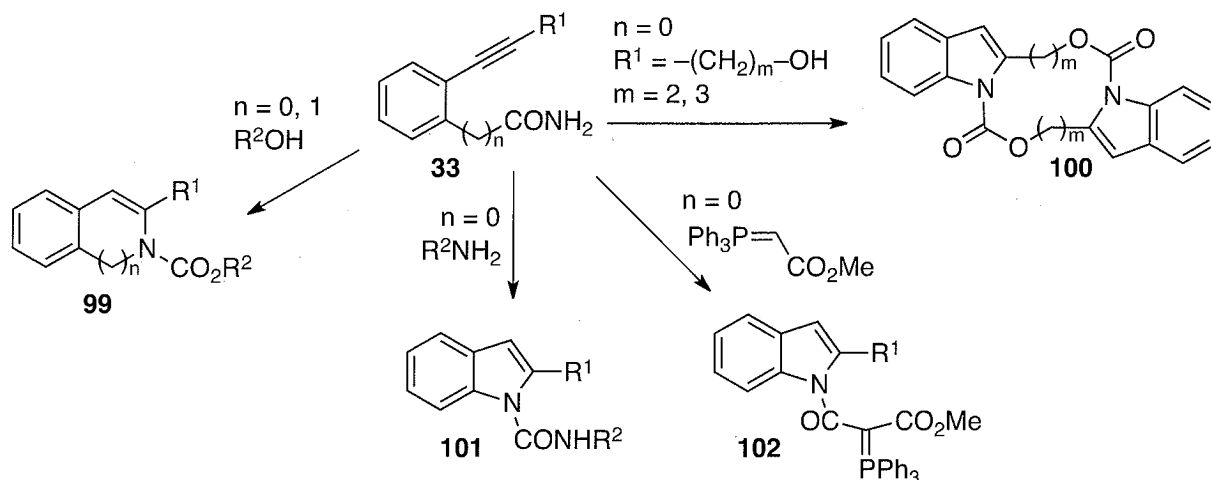
著者は、生物活性化合物として重要な骨格であるインドールおよびイソキノリン類を手容易で安定な出発原料から分子内ヒドロアミノ化を利用するタンデム反応 (Scheme 20) により簡便に合成する方法の開発を行った。

Scheme 20



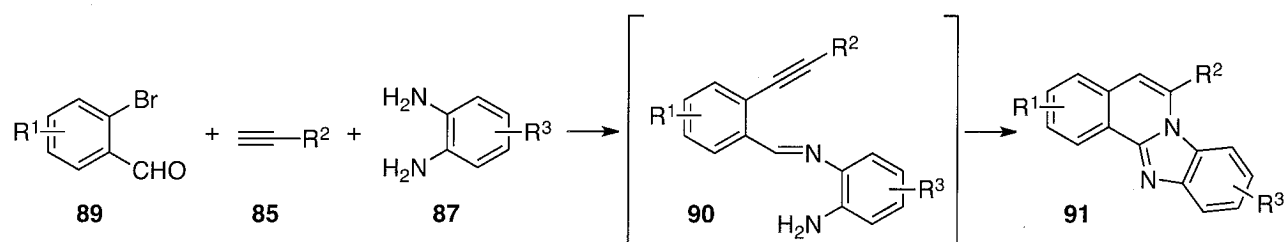
第一章では、安定で扱いやすい 2-アルキニルベンズアミドおよび 2-アルキニルベンジルアミドを基質とし、Hofmann 型転位によるイソシアネートの発生、求核剤の付加、分子内ヒドロアミノ化を経由するワンポットインドールおよびジヒドロイソキノリン合成を検討した (Scheme 43)。イソシアネート中間体への求核剤としてアルコール、アミン、リンイリドを用い、**99-102** のような多様なインドールおよびイソキノリン誘導体を合成できた。

Scheme 43



第二章では、イソキノリンとベンズイミダゾールの縮合骨格である benzimidazo[2,1-*a*]isoquinoline 類 **91** を、イミン **90** からの連続的環化により合成できるのではないかと考え、菌頭カップリングとのタンデム化により、入手容易な 2-ブロモベンズアルデヒド **89**、末端アルキン **85**、*o*-フェニレンジアミン **87** からのワンポット合成を達成した (Scheme 40)。マイクロ波照射条件により、反応時間が大幅に短縮され、菌頭カップリングで必要とされる銅塩なしで反応が進行することが明らかになった。

Scheme 40



実験の部

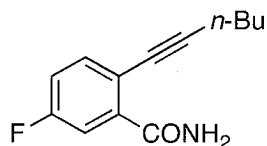
General Procedure

¹H NMR spectra were recorded on JEOL Delta-600 (600 MHz) spectrometer. ¹³C NMR spectra were recorded on JEOL Delta-600 (151 MHz) spectrometer. Chemical Shifts are reported in δ (ppm) from tetramethylsilane as an internal standard. Data are reported as follows: chemical shifts, relative integration value, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, br = broad, m = multiplet), coupling constants (Hz). Infrared spectra were obtained using an FT spectrometer (SHIMADZU IRPrestige-21). Analytical thin layer chromatography was performed on Merck silica gel 60 F254 TLC plates. Microwave reactions were carried out using CEM Discover microwave apparatus (200 W with ChemDriver™ Software)).

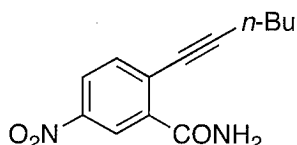
第一章に関する実験の部

General procedure for the preparation of 2-alkynylbenzamides and 2-alkynylbenzylamide

To a solution of 2-halobenzamide or 2-halobenzylamide derivatives, PdCl₂(PPh)₂ and CuI in Et₃N/DMF was added a terminal acetylene and stirred at 50–60 °C under nitrogen. H₂O was added to the reaction mixture and extracted with AcOEt (three times). The combined organic solution was washed with the saturated NaCl solution, dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated at the reduced pressure.

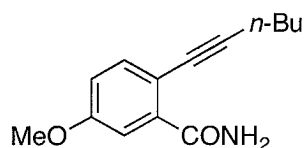


5-Fluoro-2-(hex-1-ynyl)benzamide (37b). 2-Bromo-5-fluorobenzamide (634 mg, 2.91 mmol), PdCl₂(PPh)₂ (45 mg, 0.064 mmol), CuI (6.1 mg, 0.032 mmol), 1-hexyne (442 mL, 3.85 mmol), Et₃N (13 mL) and DMF (3 mL) was stirred at 50 °C. After stirring for 3.5 h, another portion of 1-hexyne (442 mL, 3.85 mmol) was added and stirred for further 16 h. The residue was chromatographed on silica gel [AcOEt-hexane (1:5)] to afford **37b** (345.2 mg, 54%) as a white solid; mp 105–107 °C (colorless needle from AcOEt). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.84 (1H, dd, *J* = 9.6, 2.9 Hz), 7.81 (1H, br), 7.48 (1H, dd, *J* = 8.2, 5.5 Hz), 7.12 (1H, td, *J* = 8.2, 2.9 Hz), 7.04 (1H, br), 2.48 (2H, t, *J* = 6.9 Hz), 1.64–1.59 (2H, m), 1.50–1.46 (2H, m), 0.96 (3H, t, *J* = 7.2 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 167.15, 162.87, 161.21, 136.37, 135.8, 118.4, 117.24, 97.77, 78.67, 30.42, 22.1, 19.27, 13.57. IR (CHCl₃, cm⁻¹) 3497, 3375, 2961, 2934, 1672, 1605, 1587, 1485, 1427, 1352, 1265, 1238, 916, 829, 689. MS (EI): *m/z* = 219 (M⁺). HRMS (EI): *m/z* calcd for C₁₃H₁₄FNO: 219.1059; found: 219.1053.

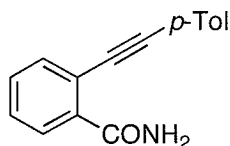


2-(Hex-1-ynyl)-5-nitrobenzamide (37c). 2-Bromo-5-nitrobenzamide (500 mg, 2.04 mmol), PdCl₂(PPh)₂ (29 mg, 0.041 mmol), CuI (4 mg, 0.020 mmol), 1-hexyne (281 mL, 2.45 mmol), Et₃N (8 mL) and DMF (4 mL) was stirred at 60 °C. After stirring for 5 h, another portion of 1-hexyne (140 mL, 1.23 mmol) was added and stirred for further 19 h. The residue was chromatographed on silica gel [AcOEt-hexane (1:10→1:5→1:3)] to afford **37c** (212.8 mg, 42%) as a yellow solid; mp 133–134 °C (yellow needle from AcOEt). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.95 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 8.24 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz), 7.65 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.65 (1H, br), 6.96 (1H, br), 2.56 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.69–1.64 (2H, m), 1.53–1.48 (2H, m), 0.98 (3H, t, *J* = 7.6 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 166.07, 146.84, 135.57, 134.91, 127.32, 125.56, 125.10, 103.90, 78.44, 30.08, 22.07, 19.49, 13.49. IR (CHCl₃, cm⁻¹) 1678, 1605, 1587, 1526, 1346, 808, 685, 679. MS (EI): *m/z* = 246 (M⁺). HRMS (EI): *m/z* calcd for

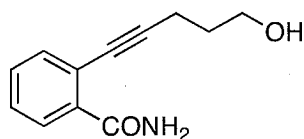
C₁₃H₁₄N₂O₃: 246.1004; found: 246.1014.



2-(Hex-1-ynyl)-5-methoxybenzamide (37d). 2-Bromo-5-methoxybenzamide (500 mg, 2.17 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (30 mg, 0.043 mmol), CuI (4.1 mg, 0.022 mmol), 1-hexyne (300 mL, 2.61 mmol), Et₃N (8.7 mL) and DMF (2 mL) was stirred at 60 °C. After stirring for 3 h, another portion of 1-hexyne (150 mL, 1.31 mmol) was added and stirred for further 17 h. The residue was chromatographed on silica gel [AcOEt-hexane (1:10→1:7→1:5)] to afford **37d** (221.1 mg, 44%) as a white solid; mp 97–98 °C (colorless needle from CHCl₃). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.87 (1H, br), 7.68 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 7.41 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 6.97 (1H, dd, *J* = 8.2, 2.7 Hz), 5.85 (1H, br), 3.86 (3H, s), 2.48 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.64–1.59 (2H, m), 1.51–1.45 (2H, m), 0.96 (3H, t, *J* = 7.6 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 167.66, 159.32, 135.18, 118.45, 114.06, 113.16, 96.27, 79.57, 55.55, 30.56, 22.09, 19.3, 13.6. IR (CHCl₃, cm⁻¹) 3495, 3374, 2963, 2936, 1667, 1585, 1491, 1464, 1423, 1360, 1298, 1238, 1038, 833. MS (EI): *m/z* = 231 (M⁺). HRMS (EI): *m/z* calcd for C₁₄H₁₇NO₂: 231.1259; found: 231.1265.

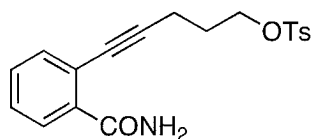


2-(*p*-Tolyethynyl)benzamide (37f). 2-Iodobenzamide (500 mg, 2.03 mmol), PdCl₂(PPh₂)₂ (43 mg, 0.06 mmol), CuI (12 mg, 0.06 mmol), *p*-ethynyltoluene (309 mL, 2.44 mmol), Et₃N (8 mL) and DMF (4 mL) was stirred at 50 °C for 6 h. The residue was washed with hexane to afford **37f** (376.3 mg, 79%) as a white solid; mp 166–167 °C (white needle from CHCl₃-AcOEt). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.13 (1H, dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz), 7.62 (1H, dd, *J* = 7.2, 1.7 Hz), 7.52 (1H, br), 7.49–7.43 (4H, m), 7.20 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 6.10 (1H, br), 2.39 (3H, s). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 168.14, 139.61, 134.32, 133.46, 131.44, 131.04, 130.39, 129.38, 128.69, 120.38, 118.95, 96.12, 87.15, 21.60. IR (CHCl₃, cm⁻¹) 3503, 3009, 1670, 1584, 1510, 1447, 1371, 1198, 818, 687. MS (EI): *m/z* = 235 (M⁺). HRMS (EI): *m/z* calcd for C₁₆H₁₃NO: 235.0997; found: 235.1000.

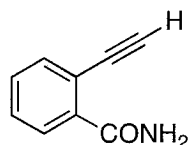


2-(5-Hydroxypent-1-ynyl)benzamide (55a). 2-Iodobenzamide (1.25 g, 5 mmol), PdCl₂(PPh₂)₂ (105 mg, 0.15 mmol), CuI (29 mg, 0.15 mmol), 4-pentyn-1-ol (509 mL, 5.5 mmol), Et₃N (20 mL) and DMF (10 mL) was stirred at 50 °C for 27 h. The residue was chromatographed on silica gel [CHCl₃-MeOH (50:1)] to afford **55a** (758.6 mg, 75%) as a yellow solid; mp 80–84 °C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.01 (1H, d, *J* = 6.9 Hz), 7.54 (1H, br), 7.48 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.42–7.37 (2H, m), 6.71

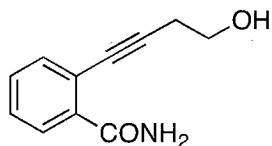
(1H, br), 3.81 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 2.68 (1H, br), 2.62 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.89–1.85 (2H, m). ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 168.93, 134.47, 133.61, 130.88, 129.80, 128.13, 120.92, 96.77, 79.74, 61.16, 30.73, 16.23. IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 3499, 3381, 3-36, 3007, 2953, 1668, 1584, 1447, 1373, 1238, 1196, 1059, 810. MS (EI): $m/z = 203$ (M^+). HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$: 203.0946; found: 203.0955.



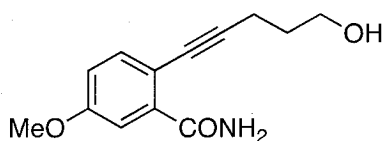
2-(5-Tosyloxy-pent-1-ynyl)benzamide (37g). To a cooled (ice-water) solution of **55a** (588.9 mg, 2.9 mmol) in CHCl_3 (12 mL) was added *p*-toluenesulfonyl chloride (1.1 g, 5.8 mmol), DMAP (cat.) and pyridine (704 mL, 8.7 mmol). After being stirred at room temperature for 2 days, the mixture was diluted with H_2O and extracted with AcOEt (three times). The combined organic solution was washed with the saturated NaCl solution, dried over anhydrous MgSO_4 , and concentrated at the reduced pressure. The residue was chromatographed on silica gel [AcOEt-hexane (1:1)] to afford **37g** (368.9 mg, 36%) as a white solid; mp 109–110 °C (colorless plate from CHCl_3). ^1H -NMR (CDCl_3) δ 8.02–8.01 (1H, m), 7.79 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.40–7.37 (4H, m), 7.30 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.65 (1H, br), 4.20 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 2.58 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 2.37 (3H, s), 1.99–1.94 (2H, m). ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 168.53, 145.02, 134.78, 133.7, 132.6, 130.77, 129.92, 129.87, 128.35, 127.89, 120.37, 94.75, 80.44, 68.69, 27.56, 21.59, 15.92. IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 3501, 3387, 3007, 1668, 1585, 1447, 1364, 1190, 1177, 1098, 1013, 934, 810, 689. MS (EI): $m/z = 357$ (M^+). HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$: 357.1035; found: 357.1026.



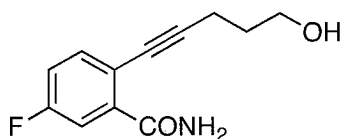
2-Ethynylbenzamide (37h). K_2CO_3 (366 mg, 2.65 mmol) was added to a solution of 2-((trimethylsilyl)ethynyl)benzamide **37i** (523.9 mg, 2.4 mmol) in MeOH (16 mL) at room temperature. After stirring for 2.5 h, H_2O was added to the reaction mixture and extracted with AcOEt (three times). The combined organic solution was washed with the saturated NaCl solution, dried over anhydrous MgSO_4 , and concentrated at the reduced pressure. The residue was chromatographed on silica gel [AcOEt-hexane (1:10→1:3→1:1)] to afford **37h** (285.7 mg, 82%) as a yellow solid; mp 137–138 °C (colorless needle from CHCl_3 -AcOEt). ^1H -NMR (CDCl_3) δ 8.09–8.07 (1H, m), 7.61–7.59 (1H, m), 7.49–7.45 (2H, m), 7.36 (1H, br), 6.48 (1H, br), 3.53 (1H, s). ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 168.06, 135.40, 134.26, 130.97, 130.14, 129.42, 118.95, 83.97, 82.38. IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 3509, 3397, 3302, 3009, 1670, 1585, 1447, 1371, 670. MS (EI): $m/z = 145$ (M^+ , 100). HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}$: 145.0528; found: 145.0529.



2-(4-Hydroxybut-1-ynyl)benzamide (55b). 2-Iodobenzamide (1.25 g, 5 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (105 mg, 0.15 mmol), CuI (29 mg, 0.15 mmol), 3-butyn-1-ol (415 mL, 5.5 mmol), Et₃N (20 mL) and DMF (10 mL) was stirred at 50 °C for 20 h. The residue was chromatographed on silica gel [CHCl₃-MeOH (50:1→30:1)] to afford **55b** (664.6 mg, 70%) as a yellow solid; mp 61–65 °C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.94 (1H, dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz), 7.57 (1H, br), 7.47 (1H, dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz), 7.39 (1H, td, *J* = 7.6, 1.4 Hz), 7.36 (1H, td, *J* = 7.6, 1.4 Hz), 6.88 (1H, br), 3.83 (2H, t, *J* = 5.8 Hz), 2.70 (2H, t, *J* = 5.8 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 169.31, 134.84, 133.32, 130.87, 129.48, 128.13, 121.01, 94.51, 80.86, 60.56, 23.79. IR (CHCl₃, cm⁻¹) 3689, 3607, 3495, 3381, 3034, 3009, 2945, 1668, 1584, 1447, 1375, 1198, 1051, 770, 754, 619. MS (EI): *m/z* = 189 (M⁺). HRMS (EI): *m/z* calcd for C₁₁H₁₁NO₂: 189.0790; found: 189.0793.

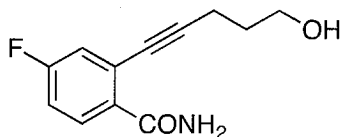


2-(5-Hydroxypent-1-ynyl)-5-methoxybenzamide (55c). 2-Bromo-5-methoxybenzamide (230 mg, 1 mmol), PdCl₂(PPh)₂ (35 mg, 0.05 mmol), CuI (9.5 mg, 0.05 mmol), 4-pentyn-1-ol (111 ml, 1.2 mmol) and Et₃N/DMF (4:1) was stirred at 50 °C under nitrogen for 1 day. The residue was chromatographed on silica gel [CHCl₃-MeOH (50:1–30:1)] to afford **55c** (69.1 mg, 30%) as a orange solid. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.72 (1H, br), 7.58 (1H, d, *J* = 3.1 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 6.95 (1H, dd, *J* = 8.9, 3.1 Hz), 6.59 (1H, br), 3.84 (3H, s), 3.80 (2H, t, *J* = 5.8 Hz), 2.60 (2H, t, *J* = 6.9 Hz), 1.88–1.83 (2H, m). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 168.4, 159.3, 135.7, 135.0, 118.0, 114.0, 113.0, 95.2, 79.6, 61.2, 55.5, 30.9, 16.2. IR (CHCl₃, cm⁻¹) 3686, 3497, 3036, 3009, 1668, 1603, 1585, 1493, 1423, 1360, 1238, 1038, 810. MS (EI): *m/z* = 233 (M⁺). HRMS (EI): *m/z* calcd for C₁₃H₁₅NO₃: 233.1052; found: 233.1053.

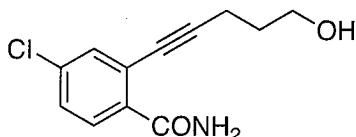


5-Fluoro-2-(5-hydroxypent-1-ynyl)benzamide (55d). 2-Bromo-5-fluorobenzamide (327 mg, 1.5 mmol), PdCl₂(PPh)₂ (21 mg, 0.03 mmol), CuI (5.7 mg, 0.03 mmol), 4-pentyn-1-ol (153 ml, 1.65 mmol) and Et₃N/DMF (6:1) was stirred at room temperature under nitrogen for 1 day. The residue was chromatographed on silica gel [CHCl₃-MeOH (50:1)] to afford **55d** (41.8 mg, 13%) as a pale yellow solid. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.77 (1H, dd, *J* = 9.6, 2.7 Hz), 7.68 (1H, br), 7.47 (1H, dd, *J* = 8.2, 5.5 Hz), 7.12 (1H, td, *J* = 8.1, 3.0 Hz), 6.53 (1H, br), 3.81 (2H, t, *J* = 5.8 Hz), 2.62 (2H, t, *J* = 6.9 Hz), 1.90–1.85 (2H, m). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 167.2, 162.8, 161.2, 136.6, 136.6, 135.7, 135.6, 118.5,

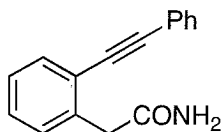
118.3, 117.2, 117.0, 96.6, 78.9, 61.3, 30.7, 16.2. IR (CHCl₃, cm⁻¹) 3497, 3379, 3038, 3007, 1672, 1605, 1587, 1485, 1427, 1352, 1240, 1194, 1060, 829. MS (EI): *m/z* = 221 (M⁺). HRMS (EI): *m/z* calcd for C₁₂H₁₂FNO₂: 221.0852; found: 221.0850.



4-Fluoro-2-(5-hydroxypent-1-ynyl)benzamide (55e). 4-Fluoro-2-iodobenzamide (398 mg, 1.5 mmol), PdCl₂(PPh)₂ (32 mg, 0.045 mmol), CuI (8.5 mg, 0.045 mmol), 4-pentyn-1-ol (153 ml, 1.65 mmol) and Et₃N/THF (1:1) was stirred at 60 °C under nitrogen for 4 h. The reaction mixture was filtered and the filtrate was concentrated at the reduced pressure. The residue was chromatographed on silica gel [AcOEt-MeOH (30:1)] to afford **55e** (269.5 mg, 81%) as a pale yellow solid. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.09 (1H, dd, *J* = 8.9, 6.2 Hz), 7.51 (1H, br), 7.17 (1H, dd, *J* = 9.3, 2.4 Hz), 7.09 (1H, td, *J* = 8.4, 2.5 Hz), 6.15 (1H, br), 3.82 (2H, q, *J* = 5.3 Hz), 2.64 (2H, t, *J* = 6.9 Hz), 1.91–1.87 (3H, m). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 167.4, 164.6, 162.9, 132.8, 132.7, 130.6, 130.6, 123.2, 123.1, 120.3, 120.1, 115.9, 115.7, 98.1, 79.0, 79.0, 61.4, 30.7, 16.3. IR (CHCl₃, cm⁻¹) 3501, 3009, 1668, 1605, 1584, 1368, 1267, 1198, 876, 808. MS (EI): *m/z* = 221 (M⁺). HRMS (EI): *m/z* calcd for C₁₂H₁₂FNO₂: 221.0852; found: 221.0850.

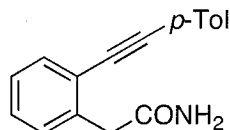


4-Chloro-2-(5-hydroxypent-1-ynyl)benzamide (55f). 4-Chloro-2-iodobenzamide (366 mg, 1.3 mmol), PdCl₂(PPh)₂ (27 mg, 0.039 mmol), CuI (7.4 mg, 0.039 mmol), 4-pentyn-1-ol (132 ml, 1.43 mmol) and Et₃N/DMF (5:1) was stirred at 60 °C under nitrogen for 6 h. The residue was chromatographed on silica gel [AcOEt-MeOH (30:1)] to afford **55f** (226 mg, 73%) as a pale yellow solid. ¹H-NMR (CD₃OD) δ 7.60 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.47 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 7.38 (1H, dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz), 3.70 (2H, t, *J* = 6.2 Hz), 2.56 (2H, t, *J* = 6.9 Hz), 1.84–1.80 (2H, m). ¹³C-NMR (CD₃OD) δ 171.9, 137.2, 137.1, 133.7, 130.9, 129.1, 124.6, 97.8, 78.6, 61.6, 32.2, 16.8. IR (CHCl₃, cm⁻¹) 3499, 3383, 3034, 3009, 2953, 1670, 1581, 1472, 1408, 1358, 1287, 1236, 1115, 1082, 1059, 928, 883, 843. MS (EI): *m/z* = 237 (M⁺). HRMS (EI): *m/z* calcd for C₁₂H₁₂ClNO₂: 237.0557; found: 237.0554.

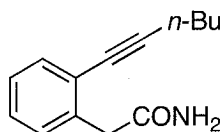


2-(2-(Phenylethynyl)phenyl)acetamide (53a). 2-(2-Iodophenyl)acetamide (500 mg, 1.92 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (40 mg, 0.058 mmol), CuI (11 mg, 0.058 mmol), phenylacetylene (253 mL, 2.3 mmol), Et₃N (10 mL) and DMF (5 mL) was stirred at 60 °C for 17 h. The residue was chromatographed on silica gel [AcOEt-hexane (1:10→1:5→1:3→1:1→2:1)] to afford **53a** (270 mg, 60%) as a pale

yellow solid; mp 141–142 °C (from AcOEt). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.57 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.54–7.52 (2H, m), 7.36–7.26 (6H, m), 5.89 (1H, br), 5.61 (1H, br), 3.83 (2H, s). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 173.01, 136.87, 132.44, 131.58, 130.03, 129.02, 128.68, 128.47, 127.52, 123.27, 122.66, 94.37, 87.24, 42.31. IR (CHCl₃, cm⁻¹) 3520, 3406, 3009, 1682, 1587, 1495, 1362, 808, 683. MS (EI): *m/z* = 235 (M⁺). HRMS (EI): *m/z* calcd for C₁₆H₁₃NO: 235.0997; found: 235.0996.



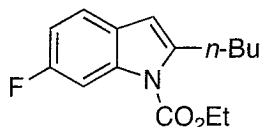
2-(2-(*p*-Tolyethynyl)phenyl)acetamide (53b). 2-(2-Iodophenyl)acetamide (300 mg, 1.15 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (24 mg, 0.035 mmol), CuI (5.7 mg, 0.035 mmol), *p*-ethynyltoluene (175 mL, 1.38 mmol), Et₃N (5 mL) and DMF (2.5 mL) was stirred at 60 °C for 22 h. The residue was chromatographed on silica gel [AcOEt-hexane (1:10→1:3→1:2→1:1)] to afford **53b** (269 mg, 94%) as a yellow solid; mp 147–148 °C (white needle from AcOEt). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.57 (1H, dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz), 7.44 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.38–7.29 (3H, m), 7.17 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 5.61 (1H, br), 5.35 (1H, br), 3.85 (2H, s), 2.37 (3H, d, *J* = 7.6 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 172.74, 139.00, 136.77, 132.39, 131.49, 130.01, 129.26, 128.89, 127.56, 123.44, 119.54, 94.68, 86.63, 42.38, 21.56. IR (CHCl₃, cm⁻¹) 1682, 1585, 1510, 1198, 810, 708, 687. MS (EI): *m/z* = 249 (M⁺, 100). HRMS (EI): *m/z* calcd for C₁₇H₁₅NO: 249.1154; found: 249.1164.



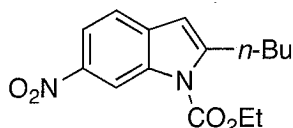
2-(2-(Hex-1-ynyl)phenyl)acetamide (53c). 2-(2-Iodophenyl)acetamide (500 mg, 1.92 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (40 mg, 0.058 mmol), CuI (11 mg, 0.058 mmol), 1-hexyne (264 mL, 2.3 mmol), Et₃N (10 mL) and DMF (5 mL) was stirred at 60 °C for 17 h. The residue was chromatographed on silica gel [AcOEt-hexane (1:10→1:5→1:1)] to afford **53c** (164.7 mg, 40%) as a pale yellow solid; mp 85–88 °C (colorless needle from CHCl₃-hexane). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.44 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.31–7.21 (3H, m), 5.64 (2H, br), 3.75 (2H, s), 2.45 (2H, t, *J* = 6.9 Hz), 1.63–1.58 (2H, m), 1.51–1.45 (2H, m), 0.95 (3H, t, *J* = 7.2 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 173.19, 136.70, 132.54, 129.79, 128.26, 127.36, 123.99, 95.70, 78.67, 42.24, 30.77, 22.07, 19.19, 13.61. IR (CHCl₃, cm⁻¹) 3518, 3406, 3009, 2961, 2934, 1682, 1587, 362, 687. MS (EI): *m/z* = 215 (M⁺). HRMS (EI): *m/z* calcd for C₁₄H₁₇NO: 215.1310; found: 215.1305.

General procedure for tandem indole formation from 2-alkynylbenzamide.

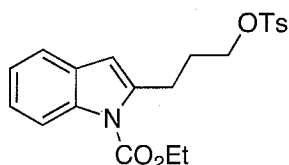
To a solution of 2-alkynylbenzamide **37** (0.05 mmol), PhI(OAc)₂ (0.06 mmol), PtCl₂ (0.005 mmol) in 1,2-dichlorobenzene (0.5 mL) was added alcohol (0.15 mmol) and the mixture was stirred at 100 °C. The reaction mixture was directly chromatographed on silica gel to afford the indole **39**.



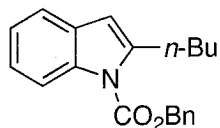
Ethyl 2-butyl-6-fluoro-1H-indole-1-carboxylate (39b). The reaction mixture was chromatographed on silica gel [AcOEt-hexane (1:20)] to afford **39b** as a white solid; mp 49–51 °C (colorless plate from CHCl₃). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.83 (1H, dd, *J* = 11.0, 2.1 Hz), 7.34 (1H, dd, *J* = 8.2, 5.5 Hz), 6.95 (1H, td, *J* = 9.1, 2.1 Hz), 6.32 (1H, s), 4.50 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 2.98 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 1.69–1.64 (2H, m), 1.49 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.47–1.41 (2H, m), 0.96 (3H, t, *J* = 7.2 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 159.53, 151.79, 142.94, 136.67, 125.74, 120, 110.91, 106.96, 103.37, 63.19, 30.96, 29.73, 22.55, 14.32, 13.99. IR (CHCl₃, cm⁻¹) 3036, 3009, 2961, 2931, 1734, 1599, 1483, 1439, 1379, 1331, 1269, 1194, 1074, 854, 810. MS (EI): *m/z* = 263 (M⁺). HRMS (EI): *m/z* calcd for C₁₅H₁₈FNO₂: 263.1322; found: 263.1317.



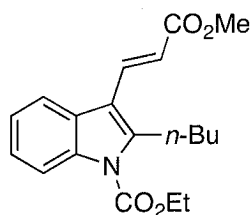
Ethyl 2-butyl-6-nitro-1H-indole-1-carboxylate (39c). The reaction mixture was chromatographed on silica gel [AcOEt-hexane (1:20)] to afford **39c** as a yellow oil. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.02 (1H, s), 8.11 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.50 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 6.47 (1H, s), 4.58 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 3.07 (2H, t, *J* = 7.9 Hz), 1.74–1.69 (2H, m), 1.55 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.50–1.44 (2H, m), 0.99 (3H, t, *J* = 7.6 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 151.18, 148.73, 144.17, 135.23, 134.56, 119.45, 118.49, 112.24, 107.29, 63.93, 30.69, 29.89, 22.56, 14.29, 13.93. IR (CHCl₃, cm⁻¹) 2959, 1744, 1518, 1339, 1319, 1196, 1099, 837, 808. MS (EI): *m/z* = 290 (M⁺). HRMS (EI): *m/z* calcd for C₁₅H₁₈N₂O₄: 290.1267; found: 290.1272.



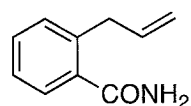
Ethyl 2-(3-(tosyloxy)propyl)-1H-indole-1-carboxylate (39g). The reaction mixture was chromatographed on silica gel [AcOEt-hexane (1:3)] to afford **39g** as a white solid; mp 71–72 °C (colorless needle from CHCl₃). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.06 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.79 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.41 (1H, d, *J* = 6.9 Hz), 7.32 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.26–7.19 (2H, m), 6.23 (1H, s), 4.48 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 4.11 (2H, t, *J* = 6.2 Hz), 3.06 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.44 (3H, s), 2.08–2.04 (2H, m), 1.48 (3H, t, *J* = 7.2 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 151.81, 144.76, 139.77, 136.45, 133.00, 129.84, 129.17, 127.91, 123.74, 122.99, 119.90, 115.71, 108.57, 69.57, 63.16, 28.08, 25.81, 21.65, 14.33. IR (CHCl₃, cm⁻¹) 3008, 1730, 1456, 1379, 1360, 1325, 1190, 1175, 1096, 928, 810, 692. MS (EI): *m/z* = 401 (M⁺). HRMS (EI): *m/z* calcd for C₂₁H₂₃NO₃S: 401.1297; found: 401.1297.



Benzyl 2-butyl-1H-indole-1-carboxylate (39j). The reaction mixture was chromatographed on silica gel [AcOEt-hexane (1:20)] to afford **39j** as a pale yellow oil. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.08 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.49 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 7.44–7.36 (4H, m), 7.21–7.17 (2H, m), 6.35 (1H, s), 5.45 (2H, s), 2.97 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.65–1.60 (2H, m), 1.39–1.33 (2H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.6$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 151.88, 142.59, 136.54, 135.01, 129.58, 128.76, 128.72, 128.70, 123.43, 122.92, 119.71, 115.69, 107.63, 68.66, 30.99, 29.77, 22.50, 13.95. IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 3034, 2959, 2932, 1732, 1570, 1456, 1392, 1325, 1258, 1196, 1119, 1078, 689. MS (EI): $m/z = 307$ (M^+). HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_2$: 307.1572; found: 307.1571.



(E)-Ethyl 2-butyl-3-(3-methoxy-3-oxoprop-1-enyl)-1H-indole-1-carboxylate (47). A solution of 2-alkynylbenzamide **37a** (0.05 mmol), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (0.06 mmol) and ethanol (0.15 mmol) in 1,2-dichlorobenzene (0.5 mL) was stirred at 100 °C for 1 h. Then, PdCl_2 (0.005 mmol), CuCl_2 (0.1 mmol) TBAF (1 M solution in THF, 0.06 mmol) and methyl acrylate (0.15 mmol) was added and the mixture was stirred at 60 °C for 18 h. The reaction mixture was directly chromatographed on silica gel [AcOEt-hexane (1:30)] to afford the indole **47** as a yellow oil. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.16–8.14 (1H, m), 7.93 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 7.84–7.83 (1H, m), 7.34–7.31 (2H, m), 6.57 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 4.55 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.84 (3H, s), 3.20 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 1.65–1.41 (7H, m), 0.95 (3H, t, $J = 7.2$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 168.2, 151.5, 145.4, 136.4, 136.3, 127.2, 124.5, 123.8, 119.7, 117.0, 115.8, 114.9, 63.6, 51.6, 32.4, 26.6, 22.7, 14.3, 13.9. IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 3036, 3009, 2959, 1736, 1628, 1545, 1477, 1456, 1435, 1398, 1373, 1342, 1323, 1281, 1238, 1194, 1175, 1163, 1144, 1123, 1015, 976, 810. MS (EI): $m/z = 329$ (M^+). HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4$: 329.1627; found: 329.1631.



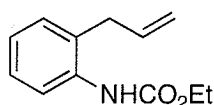
2-Allylbenzamide (48).

2-Allylbenzoic acid was synthesized according to the literature procedure. The solution of 2-allylbenzoic acid (2 mmol) and thionyl chloride (2.4 mmol) in CHCl_3 was stirred at 70 °C for 2 h, then cooled to room temperature. The mixture was added slowly to aqueous ammonia (3 mL). The

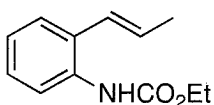
mixture was extracted with CHCl_3 and the combined organic layer was washed with brine. The solvent was removed under reduce pressure to afford pure **48** as a white solid. Mp 116–118 °C (white needle from EtOAc- CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.49 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.38 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.27–7.25 (2H, m), 6.30 (1H, br), 6.07–6.00 (1H, m), 5.96 (1H, br), 5.09 (1H, dd, $J = 10.3$, 1.4 Hz), 5.00 (1H, dd, $J = 17.2$, 1.4 Hz), 3.62 (2H, d, $J = 6.2$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 172.0, 137.6, 137.6, 135.3, 130.6, 130.4, 127.5, 126.3, 116.2, 37.4. IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 3522, 3404, 3078, 3034, 3009, 1674, 1585, 1489, 1447, 1369, 922. MS (EI): $m/z = 161$ (M^+). HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}$: 161.0841; found:161.0844.

General procedure for the reaction of 2-allylbenzamide.

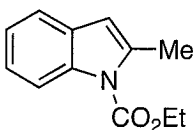
A solution of 2-allylbenzamide **48** (0.08 mmol) and $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (0.096 mmol) in 1,2-dichloroethane (0.4 mL) was stirred at 70 °C for 1 h. Then, catalyst (0.008 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 70 °C. The reaction mixture was directly chromatographed on silica gel [AcOEt-hexane (1:10)].



Ethyl 2-allylphenylcarbamate (49). Colorless oil. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.80 (1H, br), 7.25 (1H, td, $J = 7.9$, 1.4 Hz), 7.15 (1H, dd, $J = 7.6$, 1.4 Hz), 7.06 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 6.58 (1H, br), 5.99–5.92 (1H, m), 5.16 (1H, dd, $J = 10.3$, 1.4 Hz), 5.06 (1H, dd, $J = 17.2$, 1.4 Hz), 4.21 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.37 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 1.30 (3H, t, $J = 7.2$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 154.0, 136.2, 135.8, 130.1, 128.9, 127.5, 124.3, 121.9, 116.7, 61.2, 36.5, 14.6. IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 3420, 3034, 3009, 2982, 1730, 1589, 1526, 1454, 1302, 1236, 1063, 924. MS (EI): $m/z = 205$ (M^+). HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$: 205.1103; found:205.1107.



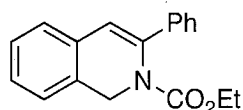
(E)-Ethyl 2-(prop-1-enyl)phenylcarbamate (50). Colorless oil. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.81 (1H, br), 7.30 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.22 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.05 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 6.54 (1H, br), 6.44 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 6.10 (1H, dt, $J = 22.2$, 6.5 Hz), 4.23 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 1.92 (3H, dd, $J = 6.2$, 1.4 Hz), 1.32 (3H, t, $J = 7.2$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 154.0, 136.2, 135.8, 130.1, 128.9, 127.5, 124.3, 121.9, 116.7, 61.2, 36.5, 14.6. IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 3433, 3034, 1730, 1584, 1522, 1470, 1454, 1298, 1236, 1196, 1061. MS (EI): $m/z = 205$ (M^+). HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$: 205.1103; found: 205.1101.



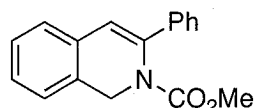
Ethyl 2-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate (51). Colorless oil. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.10 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.43 (1H, d, *J* = 6.9 Hz), 7.23 (1H, td, *J* = 7.6, 1.4 Hz), 7.19 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 6.32 (1H, s), 4.48 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 2.60 (3H, d, *J* = 1.4 Hz), 1.47 (3H, t, *J* = 7.2 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 152.1, 137.8, 136.4, 129.5, 123.2, 122.8, 119.5, 115.5, 108.4, 62.9, 16.8, 14.3. IR (CHCl₃, cm⁻¹) 3034, 3009, 2986, 2930, 1732, 1595, 1572, 1456, 1447, 1400, 1379, 1329, 1258, 1119, 1090, 1032. MS (EI): *m/z* = 203 (M⁺). HRMS (EI): *m/z* calcd for C₁₂H₁₃NO₂: 203.0946; found:203.0947.

General procedure for tandem dihydroisoquinoline formation from 2-alkynylbenzylamide.

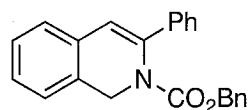
To a solution of 2-alkynylbenzylamide **53** (0.05 mmol), PhI(OAc)₂ (0.06 mmol), PtCl₂ (0.005 mmol) in 1,2-dichlorobenzene (0.5 mL) was added alcohol (0.15 mmol) and the mixture was stirred at 100 °C. The reaction mixture was directly chromatographed on silica gel to afford the dihydroisoquinoline **54**.



Ethyl 3-phenylisoquinoline-2(1*H*)-carboxylate (54a). The reaction mixture was chromatographed on silica gel [AcOEt-hexane (1:10)] to afford **54a** as a yellow viscous oil; mp 114–115 °C (colorless plate from CHCl₃-hexane). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.49 (2H, d, *J* = 6.9 Hz), 7.37–7.20 (7H, m), 6.53 (1H, s), 4.92 (2H, s), 3.89 (2H, br), 0.74 (3H, br). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 154.40, 140.23, 138.16, 132.53, 131.93, 128.23, 127.90, 127.67, 127.39, 126.00, 125.21, 125.06, 115.77, 61.81, 48.00, 13.76. IR (CHCl₃, cm⁻¹) 3034, 3009, 1699, 1622, 1402, 1379, 1342, 1236, 1198, 1167, 1020, 980. MS (EI): *m/z* = 279 (M⁺). HRMS (EI): *m/z* calcd for C₁₈H₁₇NO₂: 279.1259; found: 279.1265.

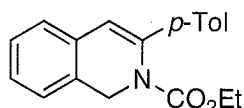


Methyl 3-phenylisoquinoline-2(1*H*)-carboxylate (54b). The reaction mixture was chromatographed on silica gel [AcOEt-hexane (1:10)] to afford **54b** as a pale yellow solid; mp 113–116 °C (pale yellow plate from CHCl₃). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.50 (2H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.38 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.33–7.20 (5H, m), 6.58 (1H, s), 4.91 (2H, s), 3.46 (3H, br). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 154.98, 140.03, 137.56, 132.51, 132.04, 128.33, 128.01, 127.73, 125.81, 125.30, 125.02, 116.21, 52.83, 48.23. IR (CHCl₃, cm⁻¹) 1703, 1449, 1360, 1198, 808, 687, 673. MS (EI): *m/z* = 265 (M⁺). HRMS (EI): *m/z* calcd for C₁₇H₁₅NO₂: 265.1103; found: 265.1111.

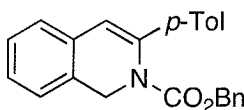


Benzyl 3-phenylisoquinoline-2(1*H*)-carboxylate (54c). The reaction mixture was chromatographed on silica gel [AcOEt-hexane (1:10)] to afford **54c** as a yellow viscous oil; mp

143–144 °C (colorless plate from CHCl₃-hexane). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.50 (2H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.36–7.13 (11H, m), 6.55 (2H, br), 4.95 (2H, s), 4.90 (2H, br). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 154.29, 139.92, 137.96, 135.40, 132.47, 132.03, 128.46, 128.10, 128.02, 127.73, 127.55, 127.49, 126.07, 125.29, 125.08, 116.31, 67.76, 48.23. IR (CHCl₃, cm⁻¹) 3034, 1701, 1622, 1454, 1396, 1344, 1260, 1236, 1161, 1123, 968, 808. MS (EI): *m/z* = 341 (M⁺). HRMS (EI): *m/z* calcd for C₂₃H₁₉NO₂: 341.1416; found: 341.1408. Crystals for X-ray diffraction analysis were obtained by recrystallization from CHCl₃-hexane.

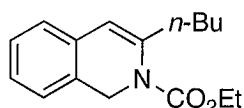


Ethyl 3-*p*-tolylisoquinoline-2(1*H*)-carboxylate (54d). The reaction mixture was chromatographed on silica gel [AcOEt-hexane (1:10)] to afford **54d** as a yellow viscous oil; mp 124–125 °C (colorless prism from CHCl₃-hexane). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.39 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.27–7.19 (4H, m), 7.17 (2H, d, *J* = 7.6 Hz), 6.50 (1H, s), 4.90 (2H, s), 3.91 (2H, br), 2.37 (3H, s), 0.79 (3H, br). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 154.41, 140.30, 137.81, 135.17, 132.72, 131.93, 128.93, 127.64, 127.20, 125.90, 125.10, 125.00, 115.17, 61.81, 48.06, 21.26, 13.85. IR (CHCl₃, cm⁻¹) 1697, 1454, 1400, 1377, 1342, 1260, 1117, 689. MS (EI): *m/z* = 293 (M⁺). HRMS (EI): *m/z* calcd for C₁₉H₁₉NO₂: 293.1416; found: 293.1416.



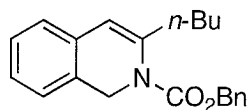
Benzyl 3-*p*-tolylisoquinoline-2(1*H*)-carboxylate (54e).

The reaction mixture was chromatographed on silica gel [AcOEt-hexane (1:20)] to afford **54e** as a yellow viscous oil. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.39–7.14 (11H, m), 6.62 (1H, br), 6.52 (1H, s), 4.92 (4H, br), 2.38 (3H, s). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 137.9, 132.6, 129.1, 128.0, 127.7, 127.6, 127.3, 126.0, 125.1, 125.0, 115.5, 67.7, 48.2, 21.3. IR (CHCl₃, cm⁻¹) 3034, 1701, 1620, 1512, 1485, 1454, 1441, 1396, 1344, 1310, 1260, 1198, 1161, 966. MS (EI): *m/z* = 355 (M⁺). HRMS (EI): *m/z* calcd for C₂₄H₂₁NO₂: 355.1572; found: 355.1579.



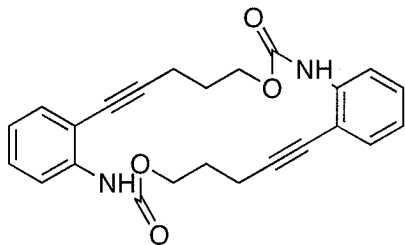
Ethyl 3-butylisoquinoline-2(1*H*)-carboxylate (54f). The reaction mixture was chromatographed on silica gel [AcOEt-hexane (1:20)] to afford **54f** as a yellow oil. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.20 (1H, td, *J* = 7.4, 1.6 Hz), 7.16–7.12 (2H, m), 7.05 (1H, d, *J* = 6.9 Hz), 6.08 (1H, s), 4.71 (2H, s), 4.18 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 2.68 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 1.54–1.50 (2H, m), 1.41–1.37 (2H, m), 1.28 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 0.93 (3H, t, *J* = 7.2 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 153.81, 142.34, 132.45, 131.31, 127.56, 126.58,

124.79, 124.10, 114.94, 61.92, 48.04, 34.06, 30.65, 22.36, 14.49, 13.94. IR (CHCl₃, cm⁻¹) 1697, 1632, 1464, 1456, 1443, 1402, 1379, 1342, 1186, 1117, 662. MS (EI): $m/z = 259$ (M⁺). HRMS (EI): m/z calcd for C₁₆H₂₁NO₂: 259.1572; found: 259.1572.

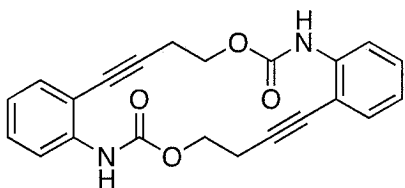


Benzyl 3-butylisoquinoline-2(1H)-carboxylate (54g).

The reaction mixture was chromatographed on silica gel [AcOEt-hexane (1:20)] to afford **54g** as a yellow oil. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.36–7.31 (5H, m), 7.22–7.11 (3H, m), 7.04 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 6.08 (1H, s), 5.16 (2H, s), 4.73 (2H, s), 2.63 (2H, br), 1.47–1.43 (2H, m), 1.30 (2H, br), 0.87 (3H, t, $J = 7.2$ Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 153.6, 142.2, 136.0, 132.4, 131.3, 128.5, 128.3, 128.2, 127.6, 126.7, 124.8, 124.2, 115.2, 67.8, 48.2, 34.0, 30.7, 22.3, 13.9. IR (CHCl₃, cm⁻¹) 3009, 2959, 2930, 1697, 1634, 1456, 1398, 1344, 1281, 1238, 1184, 1117, 810. MS (EI): $m/z = 321$ (M⁺). HRMS (EI): m/z calcd for C₂₁H₂₃NO₂: 321.1729; found: 321.1727.

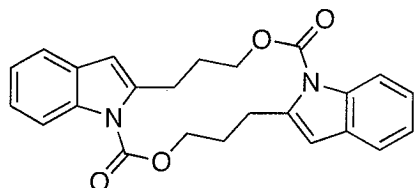


Bis-yne carbamate (57a). A solution of **55a** (10 mg, 0.05 mmol), PhI(OAc)₂ (16 mg, 0.05 mmol) in 1,2-dichlorobenzene (5 mL) was stirred at 130 °C for 5 h. 1,2-Dichlorobenzene was removed by vacuum distillation and the residue was purified by column chromatography on silica gel [hexane-CHCl₃ (1:10)] to afford **57a** (6.2 mg, 62%) as a white solid; mp 217 °C (colorless prism from CHCl₃-hexane). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.14 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.65 (1H, s), 7.34 (1H, dd, $J = 7.6, 1.4$ Hz), 7.30 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 6.97 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.46 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 2.71 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 2.05–2.00 (2H, m). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 153.02, 139.50, 130.95, 129.27, 122.39, 117.20, 111.61, 95.61, 77.34, 62.96, 26.75, 15.64. IR (CHCl₃, cm⁻¹) 1732, 1601, 1582, 1522, 1454, 1308, 1236, 1198, 771, 746, 727. MS (EI): $m/z = 402$ (M⁺). HRMS (EI): m/z calcd for C₂₄H₂₂N₂O₄: 402.1580; found: 402.1580.

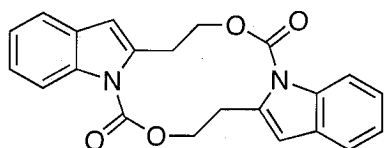


Bis-yne carbamate (57b). A solution of **55b** (9.5 mg, 0.05 mmol), PhI(OAc)₂ (16 mg, 0.05 mmol) in 1,2-dichlorobenzene (1 mL) was stirred at 130 °C for 3 h. The reaction mixture was directly chromatographed on silica gel [AcOEt-hexane-CHCl₃ (1:20:20)] to afford **57b** (3.6 mg, 38%) as a

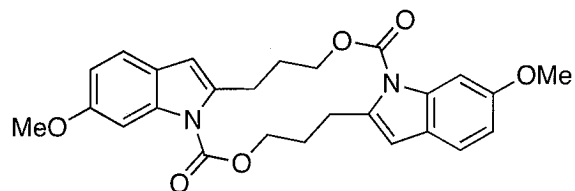
white solid; mp 208–209 °C (colorless prism from CHCl₃-hexane). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.25 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.79 (1H, s), 7.35 (1H, dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz), 7.33–7.30 (1H, m), 6.98 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 4.42 (2H, t, *J* = 5.5 Hz), 2.91 (2H, t, *J* = 5.2 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 152.7, 139.3, 131.2, 129.4, 122.5, 117.0, 111.2, 94.1, 77.0, 63.4, 20.6. IR (CHCl₃, cm⁻¹) 3389, 3036, 3009, 2965, 2928, 2359, 2342, 1734, 1582, 1533, 1518, 1458, 1339, 1308, 1242, 1067, 1042, 810. MS (EI): *m/z* = 374 (M⁺). HRMS (EI): *m/z* calcd for C₂₂H₁₈N₂O₄: 374.1267; found: 374.1263.



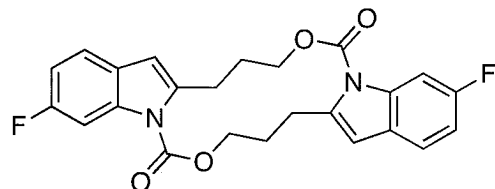
Bis-indole (60a). A solution of **55a** (10 mg, 0.05 mmol), PhI(OAc)₂ (16 mg, 0.05 mmol) in 1,2-dichlorobenzene (1 mL) was stirred at 130 °C. After stirring for 1 h, PtCl₂ (1.3 mg, 0.005 mmol) was added and the mixture was stirred for 1 h at 130 °C. The reaction mixture was directly chromatographed on silica gel [AcOEt-hexane-CHCl₃ (1:20:20)] to afford **60a** (4.7 mg, 47%) as a white solid; mp 238–239 °C (colorless plate from CHCl₃-hexane). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.39 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.48 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.31 (1H, td, *J* = 7.6, 1.4 Hz), 7.24 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 6.45 (1H, s), 4.53 (2H, dd, *J* = 5.2 Hz), 3.27–3.24 (2H, m), 2.23–2.18 (2H, m). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 151.78, 139.62, 137.60, 129.27, 124.16, 123.31, 119.79, 115.98, 109.55, 67.78, 30.48, 29.16. IR (CHCl₃, cm⁻¹) 3036, 3009, 1728, 1595, 1572, 1456, 1429, 1398, 1368, 1325, 1258, 1238, 1121, 1098, 1034, 812. MS (EI): *m/z* = 402 (M⁺). HRMS (EI): *m/z* calcd for C₂₄H₂₂N₂O₄: 402.1580; found: 402.1584.



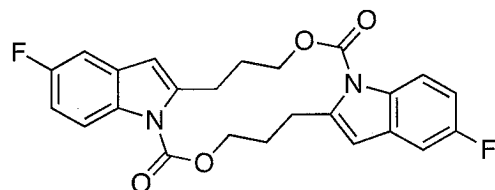
Bis-indole (60b). A solution of **55b** (9.5 mg, 0.05 mmol), PhI(OAc)₂ (16 mg, 0.05 mmol) in 1,2-dichlorobenzene (1 mL) was stirred at 130 °C. After stirring for 1.5 h, PtCl₂ (1.3 mg, 0.005 mmol) was added and the mixture was stirred for 4.5 h at 130 °C. The reaction mixture was directly chromatographed on silica gel [AcOEt-hexane-CHCl₃ (1:20:20)] to afford **60b** (4.2 mg, 45%) as a white solid; mp 216–217 °C (colorless plate from CHCl₃-hexane). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.08 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.47 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.23 (1H, td, *J* = 8.1, 1.4 Hz), 7.19 (1H, td, *J* = 7.6, 1.4 Hz), 6.51 (1H, s), 4.78 (2H, br), 3.55 (2H, br). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 151.12, 137.62, 137.33, 128.80, 124.27, 123.08, 120.03, 115.28, 110.30, 67.60, 29.38. IR (CHCl₃, cm⁻¹) 3688, 3034, 1736, 1601, 1566, 1456, 1427, 1395, 1329, 1196, 1121, 1098, 1013, 810. MS (EI): *m/z* = 374 (M⁺). HRMS (EI): *m/z* calcd for C₂₂H₁₈N₂O₄: 374.1267; found: 374.1258.



Bis-indole (60c). A solution of **55c** (19 mg, 0.08 mmol), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (26 mg, 0.08 mmol) in 1,2-dichlorobenzene (1.6 mL) was stirred at 130 °C. After stirring for 1 h, PtCl_2 (2.1 mg, 0.008 mmol) was added and the mixture was stirred for 1 h at 130 °C. The reaction mixture was directly chromatographed on silica gel [AcOEt -hexane- CHCl_3 (1:20:20)] to afford **60c** (5.7 mg, 31%) as a white solid. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.00 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.88 (1H, dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz), 6.37 (1H, s), 4.52 (2H, t, $J = 5.2$ Hz), 3.89 (3H, s), 3.23 (2H, dd, $J = 10.7, 6.5$ Hz), 2.22–2.17 (2H, m). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 157.6, 152.0, 138.5, 138.3, 122.9, 120.1, 112.5, 109.3, 100.4, 67.8, 55.7, 30.6, 29.2. IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 2963, 1724, 1614, 1574, 1489, 1441, 1400, 1368, 1323, 1277, 1196, 1238, 1167, 1098, 1034, 918, 810. MS (EI): $m/z = 462$ (M^+). HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$: 462.1791; found: 462.1784.

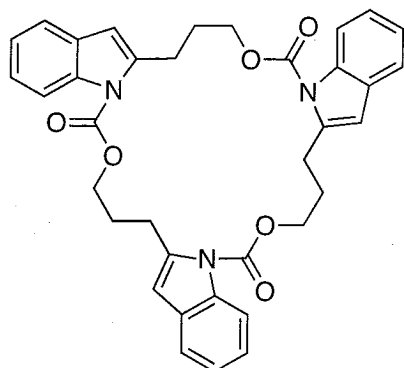


Bis-indole (60d). A solution of **55d** (19 mg, 0.08 mmol), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (26 mg, 0.08 mmol) in 1,2-dichlorobenzene (1.6 mL) was stirred at 130 °C. After stirring for 1 h, PtCl_2 (2.1 mg, 0.008 mmol) was added and the mixture was stirred for 1 h at 130 °C. The reaction mixture was directly chromatographed on silica gel [AcOEt - CHCl_3 (1:20)] to afford **60d** (8.8 mg, 50%) as a white solid. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.13 (1H, dd, $J = 10.7, 2.4$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 8.2, 5.5$ Hz), 7.00 (1H, td, $J = 8.9, 2.7$ Hz), 6.43 (1H, s), 4.54 (2H, t, $J = 5.2$ Hz), 3.26–3.23 (2H, m), 2.26–2.17 (2H, m). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 160.0, 151.6, 139.9, 125.4, 120.3, 120.2, 111.5, 111.3, 109.1, 103.7, 103.5, 99.9, 67.9, 30.4, 29.1. IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 3690, 1730, 1601, 1483, 1439, 1398, 1368, 1325, 1267, 1238, 1196, 1115, 1094, 926. MS (EI): $m/z = 438$ (M^+). HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$: 438.1391; found: 438.1391.



Bis-indole (60e). A solution of **55e** (11 mg, 0.05 mmol), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (16 mg, 0.05 mmol) in 1,2-dichlorobenzene (1 mL) was stirred at 130 °C. After stirring for 1 h, PtCl_2 (1.3 mg, 0.005 mmol) was added and the mixture was stirred for 1 h at 130 °C. The reaction mixture was directly chromatographed on silica gel [AcOEt - CHCl_3 (1:20)] to afford **60e** (5.7 mg, 52%) as a white solid.

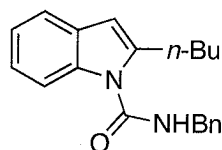
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.33 (1H, dd, $J = 9.6, 4.8$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J = 8.9, 2.7$ Hz), 7.02 (1H, td, $J = 9.1, 2.5$ Hz), 6.42 (1H, s), 4.54 (2H, t, $J = 5.2$ Hz), 3.27–3.24 (2H, m), 2.22 (2H, q, $J = 9.2$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 158.8, 151.6, 141.2, 133.8, 130.2, 130.1, 117.0, 117.0, 111.8, 111.6, 109.3, 109.3, 105.3, 67.9, 30.3, 29.2. IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 3690, 1728, 1601, 1474, 1449, 1400, 1368, 1327, 1238, 1196, 1117, 1032, 810. MS (EI): $m/z = 438$ (M^+). HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$: 438.1391; found: 438.1394.



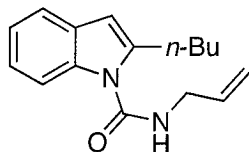
Trimeric indole (61). White solid; mp 242°C (white plate from hexane- CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.14 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.26–7.18 (2H, m), 6.39 (1H, s), 4.57 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.19 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.28–2.23 (2H, m). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 151.9, 140.1, 136.8, 129.2, 123.9, 123.1, 119.9, 115.7, 108.3, 66.7, 28.3, 26.9. IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 2926, 1730, 1456, 1400, 1325, 1198, 1119, 1094, 685. MS (EI): $m/z = 603$ (M^+). HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6$: 603.2369; found: 603.2374.

General procedure for tandem indole *N*-carboxamide formation from 2-alkynylbenzamide.

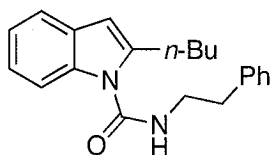
A solution of 2-alkynylbenzamide **37a** (0.05 mmol) and $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (0.06 mmol) in 1,2-dichlorobenzene (0.5 mL) was stirred at 70 °C for 2 h. Then, amine and PtCl_2 (0.005 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at the temperature listed in Table 8 and 9. The reaction mixture was directly chromatographed on silica gel to afford the indole.



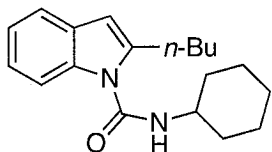
***N*-Benzyl-2-butyl-1*H*-indole-1-carboxamide (62a).** White solid; mp 88–89 °C (white needle from hexane-EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.55 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.49 (1H, dd, $J = 6.5, 2.4$ Hz), 7.41–7.37 (4H, m), 7.34–7.31 (1H, m), 7.16–7.11 (2H, m), 6.34 (1H, s), 5.96 (1H, br), 4.67 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 2.96 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 1.69–1.64 (2H, m), 1.44–1.38 (2H, m), 0.93 (3H, t, $J = 7.2$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 152.3, 142.0, 137.5, 135.4, 129.3, 129.0, 128.0, 122.5, 121.7, 120.3, 111.5, 104.5, 45.2, 31.0, 28.1, 22.5, 14.0. IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 3034, 3008, 2959, 2932, 2872, 1705, 1510, 1454, 1381, 1300, 1196, 779, 719. MS (EI): $m/z = 306$ (M^+). HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$: 306.1732; found: 306.1740.



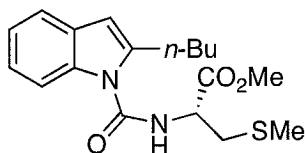
N-Allyl-2-butyl-1H-indole-1-carboxamide (62b). Yellow oil. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.61 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.21–7.14 (2H, m), 6.35 (1H, s), 6.03–5.97 (1H, m), 5.74 (1H, br), 5.35–5.32 (1H, m), 5.27–5.25 (1H, m), 4.13 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 2.96 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.72–1.67 (2H, m), 1.46–1.40 (2H, m), 0.95 (3H, t, $J = 7.2$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 152.2, 142.1, 135.4, 133.5, 129.3, 122.4, 121.7, 120.4, 117.5, 111.5, 104.4, 43.5, 31.0, 28.1, 22.5, 14.0. IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 3445, 3389, 3009, 2961, 2930, 2874, 2862, 2359, 2340, 1709, 1670, 1607, 1585, 1518, 1454, 1381, 1300, 1238, 1175, 1105, 1074, 991, 810, 687. MS (EI): $m/z = 256$ (M^+). HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$: 256.1576; found: 256.1572.



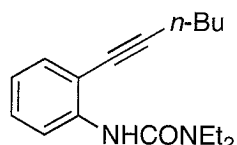
2-Butyl-N-phenethyl-1H-indole-1-carboxamide (62c). Pale yellow solid. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.46 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.36–7.33 (2H, m), 7.28–7.25 (3H, m), 7.22 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.10 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.05 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 6.30 (1H, s), 5.64 (1H, br), 3.79 (2H, q, $J = 6.4$ Hz), 3.02 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.89 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.68–1.63 (2H, m), 1.43–1.37 (2H, m), 0.94 (3H, t, $J = 7.2$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 152.2, 141.9, 138.3, 135.3, 129.1, 128.9, 128.8, 126.9, 122.23, 121.5, 120.12, 111.5, 104.3, 42.0, 35.3, 30.9, 28.0, 22.5, 14.0. IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 3435, 3036, 2959, 2932, 1705, 1508, 1454, 1381, 1302, 1238, 1194, 1128, 810, 691. MS (EI): $m/z = 320$ (M^+). HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$: 320.1889; found: 320.1881.



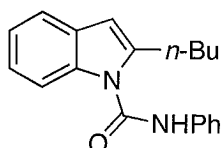
2-Butyl-N-cyclohexyl-1H-indole-1-carboxamide (62d). White solid. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.57 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.18 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.33 (1H, s), 5.57 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 3.95–3.90 (1H, m), 2.95 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.15–2.13 (2H, m), 1.81–1.77 (2H, m), 1.70–1.65 (3H, m), 1.49–1.39 (4H, m), 1.35–1.21 (3H, m), 0.94 (3H, t, $J = 7.2$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 151.3, 141.9, 135.4, 129.2, 122.3, 121.5, 120.3, 111.3, 104.0, 50.0, 33.2, 31.1, 28.0, 25.4, 24.8, 22.5, 13.9. IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 3426, 3007, 2934, 2859, 1703, 1506, 1454, 1381, 1321, 1294, 1192, 1152, 1128. MS (EI): $m/z = 298$ (M^+). HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$: 298.2045; found: 298.2038.



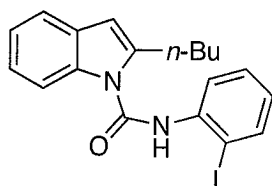
(R)-Methyl 2-(2-butyl-1H-indole-1-carboxamido)-3-(methylthio)propanoate (62e). Orange oil. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.89 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.26–7.23 (1H, m), 7.18 (1H, t, $J = 6.9$ Hz), 6.57 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.37 (1H, s), 4.98 (1H, td, $J = 6.0, 4.6$ Hz), 3.84 (3H, s), 3.20 (1H, dd, $J = 14.4, 4.6$ Hz), 3.10 (1H, dd, $J = 14.4, 6.0$ Hz), 2.98 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.15 (3H, s), 1.72–1.67 (2H, m), 1.46–1.40 (2H, m), 0.95 (3H, t, $J = 7.2$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 171.2, 151.8, 142.0, 135.6, 129.3, 122.9, 122.0, 120.3, 112.2, 105.2, 52.9, 36.5, 31.0, 28.2, 22.5, 16.2, 14.0. IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 3420, 3034, 3009, 2957, 2930, 2872, 1746, 1701, 1601, 1506, 1456, 1439, 1379, 1346, 1298, 1236, 1196, 1182, 1134, 1020, 833, 754. MS (EI): $m/z = 348$ (M^+). HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 348.1508; found: 348.1504.



1,1-Diethyl-3-(2-(hex-1-ynyl)phenyl)urea (63). Pale yellow oil. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.26 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.41 (1H, br), 7.33 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.25 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 6.89 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.41 (4H, q, $J = 7.3$ Hz), 2.47 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.63–1.59 (2H, m), 1.51–1.45 (2H, m), 1.26 (6H, t, $J = 7.2$ Hz), 0.95 (3H, t, $J = 7.2$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 154.1, 140.6, 131.3, 128.9, 121.3, 117.9, 111.6, 96.9, 76.5, 41.7, 30.9, 22.1, 19.3, 13.8, 13.6. IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 3412, 3007, 2967, 2934, 2874, 1659, 1580, 1524, 1520, 1489, 1447, 1400, 1383, 1364, 1304, 1261, 1163, 1098, 1080, 810, 671. MS (EI): $m/z = 272$ (M^+). HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$: 272.1889; found: 272.1880.

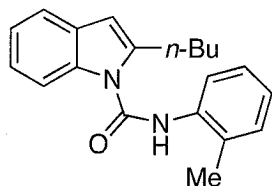


2-Butyl-N-phenyl-1H-indole-1-carboxamide (64a). White solid; mp 110–111 °C (white needle from CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.64 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.57 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.46 (1H, br), 7.42 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.24–7.18 (3H, m), 6.41 (1H, s), 3.01 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 1.75–1.70 (2H, m), 1.47–1.41 (2H, m), 0.95 (3H, t, $J = 7.2$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 149.5, 142.2, 137.1, 135.4, 129.4, 124.9, 122.8, 122.1, 120.6, 119.7, 111.4, 105.0, 31.0, 28.0, 22.5, 14.0. IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 3032, 3011, 2959, 2932, 2874, 1717, 1599, 1524, 1456, 1441, 1381, 1314, 1298, 1234, 1198, 808, 687. MS (EI): $m/z = 292$ (M^+). HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$: 292.1576; found: 292.1582.

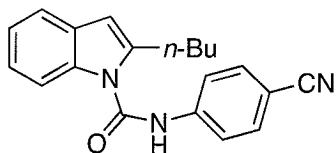


2-Butyl-N-(2-iodophenyl)-1H-indole-1-carboxamide (64b). White solid; mp 104–108 °C (white needle from hexane-EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.29 (1H, dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz), 7.92 (1H, br), 7.86

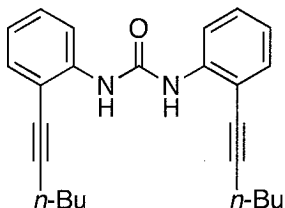
(2H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.45–7.42 (1H, m), 7.27–7.20 (2H, m), 6.92 (1H, td, $J = 7.6, 1.4$ Hz), 6.44 (1H, s), 3.04 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.77–1.72 (2H, m), 1.48–1.42 (2H, m), 0.96 (3H, t, $J = 7.6$ Hz). ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 149.6, 142.1, 139.3, 137.9, 135.4, 129.5, 129.4, 126.3, 122.9, 122.3, 121.4, 120.5, 112.3, 105.6, 89.5, 30.9, 28.3, 22.5, 14.0. IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 3032, 1714, 1585, 1518, 1454, 1431, 1234, 1198, 808, 799, 768, 743. MS (EI): $m/z = 418$ (M^+). HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$: 418.0542; found: 418.0533.



2-Butyl-N-*o*-tolyl-1H-indole-1-carboxamide (64c). Pale yellow solid. ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.87 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.32–7.15 (6H, m), 6.42 (1H, s), 3.02 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 2.34 (3H, s), 1.76–1.71 (2H, m), 1.47–1.41 (2H, m), 0.95 (3H, t, $J = 7.2$ Hz). ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 149.9, 142.3, 135.4, 135.1, 130.9, 129.4, 129.1, 127.1, 125.6, 122.7, 122.5, 122.0, 120.6, 111.4, 105.0, 31.0, 28.1, 22.5, 18.1, 13.9. IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 3009, 2959, 2932, 2872, 1717, 1589, 1521, 1489, 1454, 1381, 1304, 1250, 1186, 1123, 764, 691. MS (EI): $m/z = 306$ (M^+). HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$: 306.1732; found: 306.1739.

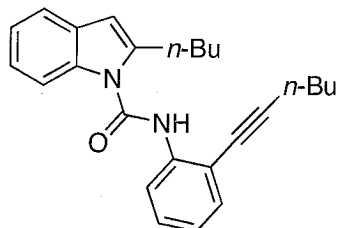


2-Butyl-N-(4-cyanophenyl)-1H-indole-1-carboxamide (64d). Pale yellow solid. ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.77 (1H, s), 7.70–7.66 (4H, m), 7.56 (2H, dd, $J = 15.8, 7.6$ Hz), 7.26–7.20 (2H, m), 6.42 (1H, s), 2.98 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.73–1.68 (2H, m), 1.47–1.41 (2H, m), 0.95 (3H, t, $J = 7.2$ Hz). ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 149.2, 142.2, 141.3, 135.2, 133.5, 129.6, 123.1, 122.5, 120.8, 119.3, 118.6, 111.5, 107.6, 105.8, 30.8, 28.0, 22.5, 13.9. IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 3410, 3036, 2961, 2932, 2874, 2228, 1721, 1609, 1589, 1564, 1520, 1514, 1456, 1408, 1377, 1317, 1300, 1240, 1194, 1179, 1119, 1074, 839, 687. MS (EI): $m/z = 317$ (M^+). HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$: 317.1528; found: 317.1536.

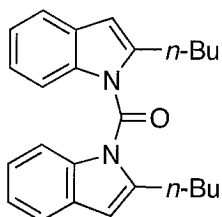


1,3-Bis(2-(hex-1-ynyl)phenyl)urea (67). White solid; mp 162–165 °C (white needle from hexane-EtOAc). ^1H -NMR (CDCl_3) δ 8.05 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.30 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.24 (1H, br), 7.00 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.39 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.58–1.53 (2H, m), 1.48–1.42 (2H, m), 0.94 (3H, t, $J = 7.2$ Hz). ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 152.0, 139.1, 132.0, 128.9, 123.0,

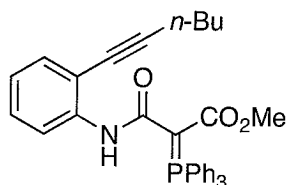
119.5, 113.8, 97.7, 76.1, 30.8, 22.1, 19.3, 13.6. IR (CHCl₃, cm⁻¹) 3391, 3007, 3961, 2934, 2874, 2862, 1690, 1605, 1580, 1518, 1317, 1300, 1194, 1105, 1042, 945. MS (EI): *m/z* = 372 (M⁺). HRMS (EI): *m/z* calcd for C₂₅H₂₈N₂O: 372.2202; found: 372.2200.



2-Butyl-N-(2-(hex-1-ynyl)phenyl)-1H-indole-1-carboxamide (68). Yellow oil. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.55 (1H, s), 8.45 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.86 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.54 (1H, d, *J* = 6.9 Hz), 7.43 (1H, dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz), 7.37 (1H, t, *J* = 7.9 Hz), 7.22–7.17 (2H, m), 7.08 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 6.42 (1H, s), 3.06 (2H, t, *J* = 7.9 Hz), 2.30 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.77–1.72 (2H, m), 1.49–1.36 (4H, m), 1.29–1.23 (2H, m), 0.96 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 0.78 (3H, t, *J* = 7.2 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 149.2, 142.4, 138.4, 135.3, 131.8, 129.4, 129.1, 123.6, 122.7, 122.1, 120.4, 118.3, 112.9, 111.8, 105.2, 98.7, 75.7, 30.9, 30.4, 28.2, 22.5, 22.0, 19.3, 14.0, 13.4. IR (CHCl₃, cm⁻¹) 3370, 3036, 3009, 2961, 2832, 2874, 2862, 2398, 1712, 1580, 1520, 1449, 1379, 1238, 1196, 1123, 928. MS (EI): *m/z* = 372 (M⁺). HRMS (EI): *m/z* calcd for C₂₅H₂₈N₂O: 372.2202; found: 372.2199.



Bis(2-butyl-1H-indol-1-yl)methanone (69). Yellow oil. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.49 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.13 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 6.99 (1H, t, *J* = 7.9 Hz), 6.70 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 6.52 (1H, s), 2.81–2.69 (2H, m), 1.68–1.63 (2H, m), 1.37–1.33 (2H, m), 0.87 (3H, t, *J* = 7.6 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 149.1, 141.8, 136.3, 129.3, 123.6, 122.9, 120.1, 112.6, 107.9, 31.0, 27.5, 22.4, 13.7. IR (CHCl₃, cm⁻¹) 3078, 2961, 2932, 2874, 2862, 1707, 1568, 1520, 1454, 1379, 1335, 1302, 1196, 810. MS (EI): *m/z* = 372 (M⁺). HRMS (EI): *m/z* calcd for C₂₅H₂₈N₂O: 372.2202; found: 372.2200.

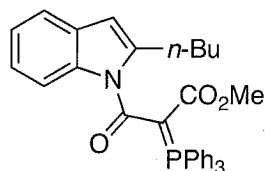


Carbamoyl ylide (70). A solution of 2-alkynylbenzamide **37a** (0.08 mmol) and PhI(OAc)₂ (0.096 mmol) in 1,2-dichloroethane (0.4 mL) was stirred at 70 °C for 1 h. Then, methyl (triphenylphosphoranylidene)acetate (0.096 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 70 °C for 45 min. The reaction mixture was directly chromatographed on silica gel

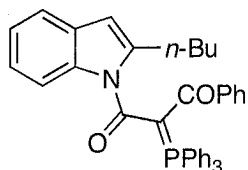
[AcOEt-hexane (1:3)] to afford **70** as a orange oil. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 11.39 (1H, s), 8.26 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.72 (6H, dd, *J* = 12.4, 7.6 Hz), 7.52 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.45 (6H, td, *J* = 7.6, 3.2 Hz), 7.32 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.05 (1H, t, *J* = 7.9 Hz), 6.80 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 3.10 (3H, s), 2.61 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.74–1.69 (2H, m), 1.54–1.48 (2H, m), 0.95 (3H, t, *J* = 7.2 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 169.6, 169.55, 168.4, 168.3, 142.2, 133.4, 133.3, 131.6, 131.6, 131.4, 128.5, 128.4, 128.1, 127.7, 127.0, 120.8, 119.1, 112.4, 97.1, 76.9, 57.8, 57.0, 49.2, 30.8, 22.2, 19.6, 13.8. IR (CHCl₃, cm⁻¹) 3009, 1634, 1595, 1568, 1518, 1441, 1325, 1198, 1107. MS (EI): *m/z* = 533 (M⁺). HRMS (EI): *m/z* calcd for C₃₄H₃₂NO₃P: 533.2120; found: 533.2124.

General procedure for tandem indole ylide formation from 2-alkynylbenzamide.

A solution of 2-alkynylbenzamide **37a** (0.08 mmol) and PhI(OAc)₂ (0.096 mmol) in 1,2-dichloroethane (0.4 mL) was stirred at 70 °C. After 1 h, phosphonium ylide (0.096 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 70 °C for 20 min. Then, amine and PtCl₂ (0.008 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at the temperature listed in Table 7. The reaction mixture was directly chromatographed on silica gel to afford the indole.

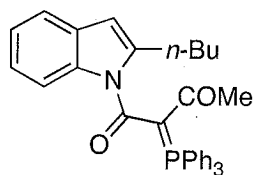


Indole ylide (71a). Orange oil. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.87 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.82 (6H, dd, *J* = 12.7, 7.2 Hz), 7.59–7.49 (9H, m), 7.45 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.11 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.05 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 6.29 (1H, s), 3.07–3.02 (1H, m), 3.02 (3H, s), 2.94–2.89 (1H, m), 1.70–1.63 (2H, m), 1.37–1.43 (2H, m), 0.92 (3H, t, *J* = 7.6 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 167.6, 167.5, 167.1, 167.0, 142.1, 137.2, 133.6, 133.5, 132.2, 132.2, 128.8, 128.7, 125.6, 125.0, 64.4, 63.6, 50.2, 30.9, 27.9, 22.5, 14.0. IR (CHCl₃, cm⁻¹) 3009, 1682, 1599, 1574, 1454, 1437, 1379, 1323, 1105. MS (EI): *m/z* = 533 (M⁺). HRMS (EI): *m/z* calcd for C₃₄H₃₂NO₃P: 533.2120; found: 533.2125.

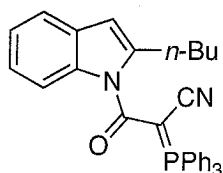


Indole ylide (71b). Brown solid. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.88 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.82–7.79 (6H, m), 7.58 (3H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.52–7.49 (6H, m), 7.13–7.05 (4H, m), 6.95 (2H, q, *J* = 7.3 Hz), 6.81 (2H, t, *J* = 6.9 Hz), 5.81 (1H, s), 2.99–2.94 (1H, m), 2.81–2.75 (1H, m), 1.64–1.54 (2H, m), 1.45–1.39 (2H, m), 0.95 (3H, t, *J* = 7.2 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 192.8, 192.8, 167.2, 167.1, 141.6, 141.5, 141.4, 136.8, 133.8, 133.7, 132.2, 132.2, 128.9, 128.9, 128.9, 128.8, 126.6, 126.3, 125.8, 125.2, 121.5, 120.7, 119.0, 113.4, 103.4, 79.0, 78.3, 30.3, 28.8, 22.7, 14.1. IR (CHCl₃, cm⁻¹) 3063, 3007, 2959, 2932, 2872, 1624, 1584, 1551, 1539, 1483, 1454, 1439, 1319, 1238, 1194, 1163, 1105, 999, 908,

856, 810. MS (EI): $m/z = 579$ (M^+). HRMS (EI): m/z calcd for $C_{39}H_{34}NO_2P$: 579.2327; found: 579.2330.



Indole ylide (71c). Brown solid. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ 8.07 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.73 (6H, dd, $J = 12.4, 7.6$ Hz), 7.56–7.45 (10H, m), 7.16–7.10 (2H, m), 6.35 (1H, s), 3.04–2.89 (2H, m), 1.72–1.61 (2H, m), 1.58 (3H, s), 1.47–1.39 (2H, m), 0.93 (3H, t, $J = 7.2$ Hz). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ 193.1, 193.0, 166.2, 166.1, 141.9, 137.0, 133.4, 133.3, 132.0, 131.9, 129.0, 128.8, 128.7, 126.0, 125.3, 122.1, 121.2, 119.8, 112.6, 104.4, 83.0, 82.3, 30.7, 28.2, 26.5, 26.4, 22.6, 14.0. IR ($CHCl_3$, cm^{-1}) 3032, 3010, 2961, 2932, 2872, 1624, 1547, 1483, 1452, 1437, 1368, 1317, 1198, 1107, 1026, 928, 808. MS (EI): $m/z = 517$ (M^+). HRMS (EI): m/z calcd for $C_{34}H_{32}NO_2P$: 517.2171; found: 517.2174.



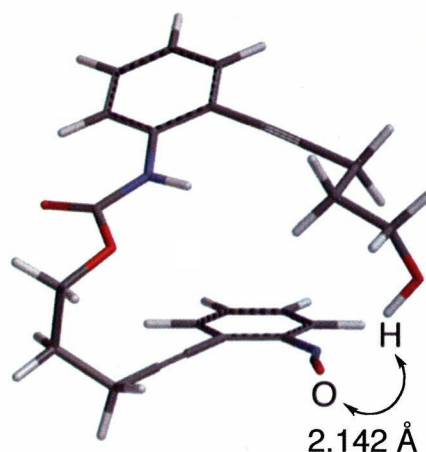
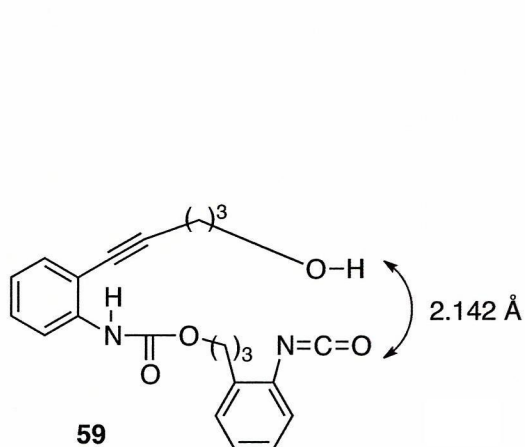
Indole ylide (71d). Brown solid. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7.79–7.76 (7H, m), 7.67 (3H, dd, $J = 8.2, 6.9$ Hz), 7.57 (6H, td, $J = 7.9, 3.2$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.21 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.10 (1H, t, $J = 6.9$ Hz), 6.33 (1H, s), 2.95 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.69–1.64 (2H, m), 1.42–1.36 (2H, m), 0.92 (3H, t, $J = 7.2$ Hz). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ 168.9, 168.8, 141.6, 135.9, 133.8, 133.7, 133.5, 133.5, 129.4, 129.3, 128.8, 122.9, 122.2, 121.8, 120.8, 120.1, 120.0, 119.7, 112.5, 104.1, 45.5, 44.6, 31.3, 27.7, 22.6, 13.9. IR ($CHCl_3$, cm^{-1}) 3063, 3007, 2959, 2932, 2872, 2183, 1610, 1582, 1485, 1454, 1439, 1379, 1329, 1194, 1109, 908. MS (EI): $m/z = 500$ (M^+). HRMS (EI): m/z calcd for $C_{33}H_{29}N_2OP$: 500.2018; found: 500.2007.

Representation of energy minimized structure, cartesian coordinates and computed total energy for compound 59.

All calculations were performed using Spartan '06 (Ver. 1.0.1 for Mac) on a quad-core Intel Xeon (2 x 3.2 GHz) running Mac OS 10.5.4. Equilibrium geometry of **59** was calculated by subsection of conformers that were located MMFF94s to geometry optimization at B3LYP/6-31G*. Computed total energy was -1338.171556 au where 1 au = 2625 kJ/mol = 627.5 kcal/mol = 27.21 eV.

Cartesian coordinates for compound **59**

No.	ATOM	Coordinates (Angstroms)			No.	ATOM	Coordinates (Angstroms)		
		X	Y	Z			X	Y	Z
1	H	-0.859964	-4.793369	-0.902366	27	O	-2.820794	1.116659	-2.368323
2	C	-1.499679	-3.957659	-1.170284	28	O	-0.645167	1.793529	-2.179447
3	C	-3.115268	-1.778299	-1.862445	29	C	-1.015395	3.144174	-2.520406
4	C	-0.913259	-2.689891	-1.326470	30	H	-0.109213	3.557846	-2.973837
5	C	-2.868055	-4.142887	-1.354006	31	H	-1.813692	3.118474	-3.267409
6	C	-3.667757	-3.049842	-1.699887	32	C	-1.443878	3.975773	-1.314509
7	C	-1.739816	-1.586470	-1.677342	33	H	-2.397767	3.605902	-0.924118
8	H	-3.304557	-5.129932	-1.229845	34	H	-1.623636	4.993086	-1.688216
9	H	-4.736552	-3.181145	-1.848054	35	C	-0.398914	4.052886	-0.172975
10	H	-3.735002	-0.932943	-2.131271	36	H	0.612354	4.137324	-0.595106
11	C	0.491146	-2.498210	-1.137434	37	H	-0.567816	4.978017	0.395929
12	C	1.677189	-2.275227	-0.982820	38	C	-0.448090	2.932319	0.767974
13	C	3.100552	-1.984287	-0.801108	39	C	-0.536741	2.040541	1.588674
14	H	3.697910	-2.842001	-1.141938	40	C	-0.667805	1.009614	2.565189
15	H	3.322462	-1.861821	0.266985	41	C	-0.942305	-0.997481	4.527616
16	C	3.551231	-0.713320	-1.554177	42	C	0.472311	0.396141	3.143133
17	H	2.890928	0.123175	-1.286908	43	C	-1.939576	0.581236	2.992699
18	H	3.442993	-0.867046	-2.636504	44	C	-2.078361	-0.410952	3.960125
19	C	5.000668	-0.326947	-1.245743	45	C	0.328071	-0.593700	4.120722
20	H	5.290004	0.535078	-1.866194	46	H	-2.816265	1.042866	2.548509
21	H	5.678064	-1.152295	-1.493882	47	H	-3.070838	-0.725311	4.270532
22	O	5.228569	-0.054369	0.134172	48	H	1.221829	-1.039172	4.546461
23	H	4.721688	0.735418	0.389854	49	H	-1.043664	-1.770666	5.284105
24	N	-1.103910	-0.343831	-1.823638	50	N	1.762334	0.757367	2.763384
25	H	-0.101903	-0.346119	-1.664888	51	C	2.409425	1.388524	1.970173
26	C	-1.648501	0.869747	-2.141696	52	O	3.183006	1.942464	1.262816



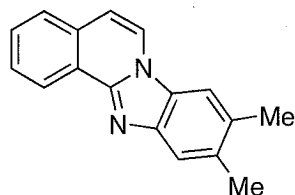
Crystal Data and Structure Refinement for Compounds 54c, 57a, 60a and 61.

parameter	54c	57a	60a	61
empirical formula	C ₂₃ H ₁₉ NO ₂	(C ₁₂ H ₁₁ N ₁ O ₂) x 2	C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O ₄	C ₃₆ H ₃₃ N ₃ O ₆ 0.5(C ₂ Cl ₂)
formula weight	341.41	201.22 x 2	402.45	651.14
crystal system	orthorhombic	monoclinic	monoclinic	monoclinic
space group	Pbca	P21/c	P21/a	P21/n
temperature (K)	296.1	296.1	296.1	293.1
<i>a</i> (Å)	14.106(16)	9.867(8)	15.149(12)	13.709(18)
<i>b</i> (Å)	15.139(11)	8.666(6)	5.442(6)	15.467(16)
<i>c</i> (Å)	16.168(13)	11.827(12)	24.33(2)	16.491(19)
α (deg)	90	90	90	90
β (deg)	90	94.43(4)	99.70(3)	109.67(4)
γ (deg)	90	90	90	90
<i>V</i> (Å ³)	3453(5)	1008.2(15)	1977(3)	3293(7)
<i>Z</i> , <i>D</i> _{calcd} (Mg m ⁻³)	8, 1.314	4, 1.326	4, 1.352	4, 1.313
μ (mm ⁻¹)	0.084	0.091	0.093	0.167
reflections collected/unique	31463/3946	9637/2293	17912/4457	29964/7503
unique reflections <i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)	10151	1290	5536	9670
(<i>R</i> _{int})	0.066	0.022	0.067	0.044
<i>wR</i> ₂ indices (all data)	0.0433	0.0689	0.0471	0.0644
<i>R</i> -factor (%)	3.59	4.96	3.61	5.06
CCDC deposit no.	745937	745938	745939	770817

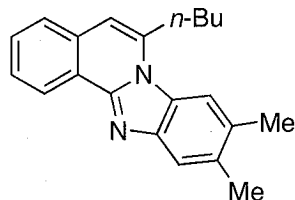
第二章に関する実験の部

General procedure for one-pot synthesis of compound **91** under microwave irradiation.

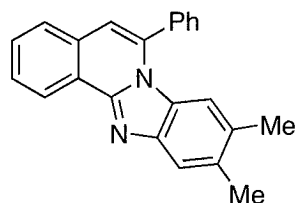
A solution of 2-bromobenzaldehyde (0.5 mmol), alkyne (0.55 mmol), *o*-phenylenediamine (0.55 mmol), Pd(OAc)₂ (0.01 mmol), and Bu₄NOAc (1.0 mmol) in DMF (100 μl) was heated to 120 °C in a sealed tube in a microwave reactor (200 W) for 30 min. H₂O was added to the reaction mixture and extracted with AcOEt (three times). The combined organic solution was washed with the saturated NaCl solution, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated at the reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with hexane : ethyl acetate (8 : 1) to give compound **91**.



9,10-Dimethylbenzimidazo[2,1-*a*]isoquinoline (91b). Pale yellow needles; mp 183–184 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.80 (1H, d, *J* = 6.9 Hz), 8.09 (1H, d, *J* = 6.9 Hz), 7.76–7.57 (5H, m), 7.03 (1H, d, *J* = 6.9 Hz), 2.47 (3H, s), 2.46 (3H, s). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 146.4, 141.9, 141.8, 134.1, 131.4, 131.4, 129.7, 128.4, 128.1, 127.0, 124.9, 123.5, 121.4, 119.6, 111.1, 109.9, 20.7. MS (EI): *m/z* = 246 (M⁺, 100). HRMS (EI): *m/z* calcd for C₁₇H₁₄N₂: 246.1157; found: 246.1161.

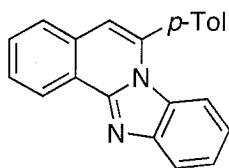


6-*n*-Butyl-9,10-dimethylbenzimidazo[2,1-*a*]isoquinoline (91e). Pale yellow needles; mp 165–166 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.79 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.79 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.62 (3H, m), 6.76 (1H, s), 3.31 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 2.47 (3H, s), 2.39 (3H, s), 1.91–1.87 (2H, m), 1.64–1.59 (2H, m), 1.06 (3H, t, *J* = 7.6 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 147.6, 138.9, 133.7, 131.6, 131.2, 129.8, 128.9, 127.2, 125.9, 124.9, 121.9, 119.5, 114.4, 109.7, 33.1, 29.5, 22.4, 21.1, 20.4, 14.0. MS (EI): *m/z* = 302 (M⁺, 100). HRMS (EI): *m/z* calcd for C₂₁H₂₂N₂: 302.1783; found: 302.1790.

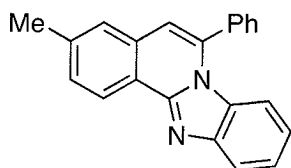


6-Phenyl-9,10-dimethylbenzimidazo[2,1-*a*]isoquinoline (91f). Pale yellow needles; mp 228–229 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.84 (1H, q, *J* = 8.9 Hz), 7.73–7.58 (9H, m), 6.86 (1H, s), 6.20 (1H, s), 2.37 (3H, s), 2.13 (3H, s). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 147.6, 142.8, 137.4, 134.8, 133.3, 131.3, 130.3,

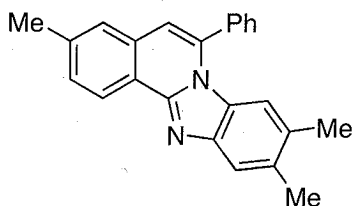
129.7, 129.7, 129.4, 129.1, 128.8, 127.7, 126.5, 124.9, 123.0, 119.5, 114.2, 112.0, 20.7, 20.4. MS (EI): $m/z = 322$ (M^+ , 100). HRMS (EI): m/z calcd for $C_{23}H_{18}N_2$: 322.1470; found: 322.1477.



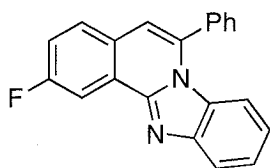
6-*p*-Tolylbenzimidazo[2,1-*a*]isoquinoline (91g). Pale yellow needles; mp 148–149 °C. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.88 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.98 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.71–7.66 (3H, m), 7.48 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.39 (3H, dd, $J = 7.2, 5.8$ Hz), 7.02 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 6.88 (1H, s), 6.56 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 2.54 (3H, s). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 148.3, 144.2, 139.9, 137.6, 131.7, 131.6, 130.0, 129.6, 129.2, 127.7, 126.6, 125.0, 124.1, 122.8, 121.1, 119.6, 114.2, 112.5, 21.5. MS (EI): $m/z = 308$ (M^+ , 100). HRMS (EI): m/z calcd for $C_{22}H_{16}N_2$: 308.1313; found: 308.1318.



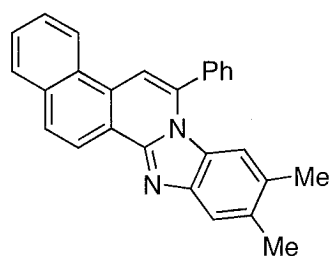
3-Methyl-6-phenylbenzimidazo[2,1-*a*]isoquinoline (91h). Pale yellow needles; mp 197–198 °C. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.77 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J = 6.6, 2.4$ Hz), 7.61–7.59 (4H, m), 7.52–7.50 (2H, m), 7.37 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 8.2, 6.9$ Hz), 6.85 (1H, s), 6.47 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 2.55 (3H, s). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 148.4, 144.2, 140.4, 137.4, 134.7, 131.7, 130.6, 129.8, 129.5, 129.4, 128.9, 126.4, 125.0, 124.0, 121.0, 120.5, 119.5, 114.0, 112.4, 21.8. MS (EI): $m/z = 308$ (M^+ , 100). HRMS (EI): m/z calcd for $C_{22}H_{16}N_2$: 308.1313; found: 308.1322.



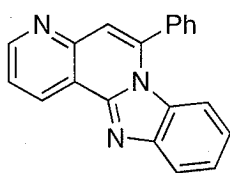
3,9,10-Trimethyl-6-phenylbenzimidazo[2,1-*a*]isoquinoline (91i). Pale yellow needles; mp 245–246 °C. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.72 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.70 (1H, s), 7.71–7.62 (1H, m), 7.61–7.57 (4H, m), 7.48 (1H, s), 7.47 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 6.80 (1H, s), 6.18 (1H, s), 2.53 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.12 (3H, s). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 147.8, 142.8, 140.0, 137.4, 134.8, 133.2, 131.5, 130.0, 129.6, 129.4, 129.3, 129.0, 128.8, 126.3, 124.8, 120.6, 119.3, 114.1, 111.9, 21.8, 20.7, 20.4. MS (EI): $m/z = 336$ (M^+ , 100). HRMS (EI): m/z calcd for $C_{24}H_{20}N_2$: 336.1626; found: 336.1626.



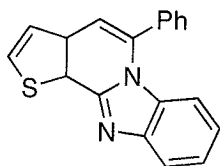
2-Fluoro-6-phenylbenzimidazo[2,1-*a*]isoquinoline (91j). Pale yellow needles; mp 186–187 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.53 (1H, d, *J* = 9.3 Hz), 7.98 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.71 (1H, dd, *J* = 4.6 Hz), 7.66–7.63 (1H, m), 7.62–7.58 (4H, m), 7.42–7.39 (2H, m), 7.02 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 6.89 (1H, s), 6.49 (1H, d, *J* = 8.9 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 162.8, 161.1, 147.5, 147.4, 144.1, 136.8, 134.4, 130.7, 130.0, 129.4, 129.0, 128.9, 128.1, 124.5, 124.4, 121.6, 119.8, 118.9, 118.7, 114.2, 111.8, 110.5, 110.4. MS (EI): *m/z* = 312 (*M*⁺, 100). HRMS (EI): *m/z* calcd for C₂₁H₁₃N₂F: 312.1063; found: 312.1062.



11,12-Dimethyl-8-phenylbenzimidazo[2,1-*a*]benzo[*f*]isoquinoline (91k). Pale yellow needles; mp 287–288 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.87 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 8.52 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 8.04 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.99 (1H, d, *J* = 6.9 Hz), 7.77 (1H, s), 7.71–7.63 (8H, m), 6.31 (1H, s), 2.39 (3H, s), 2.15 (3H, s). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 148.1, 143.3, 138.0, 135.1, 133.8, 133.7, 130.1, 129.9, 129.5, 129.0, 128.9, 128.8, 128.4, 128.3, 127.3, 127.0, 123.2, 122.2, 120.6, 119.5, 114.3, 107.5, 20.7, 20.5. MS (EI): *m/z* = 372 (*M*⁺, 100). HRMS (EI): *m/z* calcd for C₂₇H₂₀N₂: 372.1627; found: 372.1624.



6-Phenylbenzimidazo[2,1-*f*][1,6]naphthyridine (91l). Pale yellow needles; mp 227–228 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.14 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 8.98 (1H, d, *J* = 6.2 Hz), 7.99 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.69–7.58 (6H, m), 7.46–7.40 (1H, m), 7.18 (1H, s), 7.05 (1H, t, *J* = 7.9 Hz), 6.50 (1H, d, *J* = 8.2 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 152.5, 148.6, 147.4, 144.4, 141.3, 134.0, 132.8, 130.5, 130.3, 130.2, 129.1, 128.9, 124.6, 122.5, 121.9, 121.9, 119.8, 119.0, 114.2, 113.9. MS (EI): *m/z* = 295 (*M*⁺, 100). HRMS (EI): *m/z* calcd for C₂₀H₁₃N₃: 295.1109; found: 295.1100.



5-Phenylbenzimidazo[1,2-*a*]thieno[2,3-*c*]pyridine (91m). Pale yellow needles; mp 208–209 °C. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.94 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.66–7.57 (5H, m), 7.40 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.05 (1H, s), 6.97 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 6.49 (1H, d, $J = 8.2$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 145.8, 144.7, 138.7, 137.7, 134.6, 130.2, 130.0, 129.9, 129.4, 129.0, 125.9, 124.6, 124.5, 120.7, 119.5, 114.3, 108.7. MS (EI): $m/z = 300$ (M^+ , 100). HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}$: 300.0722; found: 300.0728.

学位論文の基礎となる原著

1. Noriko Okamoto, Keisuke Sakurai, Minoru Ishikura, Kei Takeda, Reiko Yanada

One-pot concise syntheses of benzimidazo[2,1-*a*]isoquinolines by a microwave-accelerated tandem process

Tetrahedron Letters, **2009**, *50*, 4167–4169.

2. Noriko Okamoto, Yoshihisa Miwa, Hideki Minami, Kei Takeda, Reiko Yanada

Concise One-pot Tandem Synthesis of Indoles and Isoquinolines from Amides

Angewandte Chemie International Edition, **2009**, *48*, 9693–9696.

3. Noriko Okamoto, Kei Takeda, Reiko Yanada

Platinum-Catalyzed, One-Pot Tandem Synthesis of Indoles and Isoquinolines via Sequential Rearrangement of Amides and Aminocyclization

The Journal of Organic Chemistry, **2010**, *75*, 7615–7625.

謝 辞

本研究に際し、終始御懇篤な御指導、御鞭撻を賜りました、武田 敬 教授に謹んで感謝致します。

本研究に関して適切な御指導、御討論をして頂きました、大塚 英昭 教授、鈴木 一郎 准教授、佐々木 道子 助教、池本 陽峰 助手に深く感謝致します。

本研究の実施にあたり、実験の御指導を賜り、研究の方針について有益な御助言を頂きました、広島国際大学薬学部有機薬化学教室 柳田 玲子 教授に心より感謝致します。

本論文の審査にあたり、有益な御助言を頂きました、太田 茂 教授、小池 透 教授、松浪 勝義 准教授に深く感謝致します。

本論文の作成に関して有益な御討論をして頂きました、および創薬合成化学研究室の皆様へ感謝致します。

実験に際して御協力頂きました、広島国際大学薬学部有機薬化学教室の皆様へ感謝致します。

X 線結晶構造解析を行って下さいました、広島国際大学薬学部物理化学教室 三輪 嘉尚 教授、南 英輝 助教に感謝致します。

質量分析を行って下さいました、摂南大学薬学部共同利用機器室 西 正敏 博士に感謝致します。