

平成 21 年 4 月 24 日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007~2008

課題番号：19590012

研究課題名 (和文) 遷移金属錯体を試薬あるいは触媒とする新反応の開発

研究課題名 (英文) Search for new synthetic reactions by the use of transition metal as a reagent and/or a catalyst

研究代表者 榛澤 雄二 (HANZAWA YUJI)

昭和薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：10096688

研究成果の概要：反応活性の低い有機ジルコノセン錯体を化合物合成のための重要な試薬として活用すべく、様々な触媒を用いて、炭素-炭素結合の新規構築法を開発した。特に、生理活性が期待される化合物への反応を触媒存在下に有機ジルコノセン錯体由来の各種置換基の導入を行い、光学活性複素環化合物の新規な構築法を開発した。また、ジルコニウム以外の他の遷移金属触媒を用いる環状化合物の効率のよい触媒的合成法を明らかにすることができた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,500,000	750,000	3,250,000
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：有機化学

1. 研究開始当初の背景

(1) ジルコノセン錯体を用いる反応開発。ジルコノセン錯体を用いる有機合成は天然物合成に限らず、素反応においても特色ある反応性を示すことが明らかにされ、申請者を含め、国内外を問わず多数の研究者により研究されていた。申請者は、一般にアルデヒド等に対する求核活性の低い、あるいはほとんど無い有機ジルコノセン錯体を求核種とするカルボニル化合物への求核反応に関して、遷移金属触媒 (パラジウム、ロジウム等) が有効であり、興味ある新反応の開発に成功し

ていた。特に、容易に合成可能で古くから知られているアシルジルコノセン錯体が、アシルアニオン供与体として働きアルデヒドと効率よく反応することを見出していた。さらに α,β -不飽和エノンとの反応ではパラジウム触媒を用い光学活性単座配位子の存在下反応させると、 α,β -エノン誘導体へのアシルアニオンの1,2-付加反応が進行し、光学活性な α -ヒドロキシケトン体が得られることを初めて明らかにしていた。この反応は、アシルジルコノセン錯体と遷移金属触媒とのトランスメタル化を経て反応が進行していると

考えている。応用としては ω -不飽和 α,β -エノンとの反応でビシクロ[3.3.0]化合物を与えることを明らかにした。一方、 α,β -エノン官能基を持たない ω -アルキニル不飽和化合物にはニッケル触媒が有効であり、アシルジルコノセン錯体が興味ある反応性を示した。また、同様に求核活性の低いビニルジルコノセン錯体はアルデヒド、イミン類と反応しないが、ロジウム触媒の添加により求核活性を示しアリルアルコールあるいはイミンを与えることを明らかにしてきた。以上の研究に関しては、申請者がいずれも先駆けて研究を行ってきたものであるが、ジルコニウム錯体の有機合成への利用に関する関心が高まり、遷移金属触媒存在下での求核試薬としてのジルコノセン錯体の利用が多数の研究者により活発に研究されるようになってきた。

(2) 遷移金属錯体を触媒とする新規環状化合物の合成

① 複素環化合物合成。遷移金属錯体を触媒とする炭素-炭素結合の形成を基盤とする新規反応の開発、およびそれら反応の不斉反応への展開は全世界的に活発に行われている分野である。また不斉反応ではないが、キノリン、イソキノリン、インドール骨格に代表される複素環誘導体化合物は医薬品等において生理活性が期待できる化合物の基本骨格に多数見られ、それら複素環骨格の効率のよい構築のための新たな手段の開発が以前にもまして注目を集めるようになってきた。さらに、天然物としても上記骨格を基本とする興味ある活性化化合物が単離され、置換基の選択的導入等数多くの問題が残されていた。申請者が実験計画時には、これまで合成に数段階を要し、かつ非常に過酷な反応条件を要した複素環化合物の骨格合成が、温和な条件で、一挙に一段階でしかも置換基の選択的導入が行えることが、遷移金属触媒を用いる反応を利用することにより可能になってきていることが報告されるようになってきた。

② アルキニル-カルボニルメタセシスを利用するインダノン合成。アルキニル-カルボニルメタセシス反応は化学量論量のルイス酸あるいは Brønsted 酸により進行し、atom economical に α,β -不飽和カルボニル化合物を与えることが近年報告され、種々の化合物合成に利用されるようになって来ている。

2. 研究の目的

1. (1) で記載した背景の下、新規炭素-炭素結合形成反応の開発を主眼に置き、遷移金属触媒を用い、求核性の非常に低い有機ジ

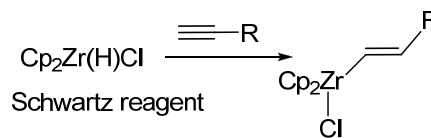
ルコノセン錯体を求核種とする、多官能基化された環状化合物のジアステレオ選択的またはエナンチオ選択的構築を目的とした。さらには、アシルあるいはビニルジルコノセン錯体を用い、芳香族複素環化合物へのアシル基あるいはビニル基の求核的直接的導入による生理活性化合物の合成のための素反応の開発、ジルコノセンを触媒とする他の有機金属試薬との反応も目的とした。

1. (2) で記載した遷移金属触媒を用いる各種環状化合物の基本骨格の温和な条件下での新規な構築法の開発、さらには生理活性が期待できる各種誘導体の立体選択的合成法の開発を目的とした。

3. 研究の方法

(1) 有機ジルコノセン錯体関連。

① 有機ジルコノセン錯体 (アルケニルジルコノセン錯体) の求核試薬としての反応性の活性化を向上させるべく、各種遷移金属錯体の触媒としての活性可能の確認を行った。求核種としては Schwartz 試薬とアルキン類とのハイドロジルコネーション反応により容易に得られるアルケニルジルコノセン錯体 (図参照) を用い、 α,β -不飽和カルボニル化合物への共役付加反応・分子内アルドール反応を経由する tandem 型反応による官能基化された炭素環状化合物の立体選択的な構築を基本反応として検討した。



② ①で示した tandem 型反応への不斉補助基の有効性を確認するために、各種不斉補助基の検討を行いそのジアステレオ選択性から有効な不斉補助基の検索を行った。

③ アシルジルコノセン錯体のアシルアニオン供与体としての反応を①、②で記載した反応を基に検討した。

④ 求核種としてのジルコノセン錯体の更なる有効性を確認するために生理活性の期待される複素環化合物への有機ジルコノセン錯体の求核反応を検討し、さらにエナンチオ選択反応へと展開すべく、各種既知不斉配位子の探索あるいは新規不斉配位子の開発を目指し、それら配位子の有効性を検討した。さらに、各種遷移金属触媒の有効性についても検討した。

(2) 遷移金属触媒を用いる環状化合物合成関連。

① 医薬品等の生理活性物質において複素

環としてインドールを基本骨格とする各種化合物の合成のための基礎的反応開発として、遷移金属触媒を用いる新規インドール骨格形成のための新反応探索のための条件の検討を行った。特に温和な条件下での反応の効率化を図った。さらに、原料の簡素化を図るため、インドール合成に必要な出発物の元になる素原料のみの単純な混合撹拌による一段階インドール骨格の形成を目指し、最適な触媒の探索を行った。

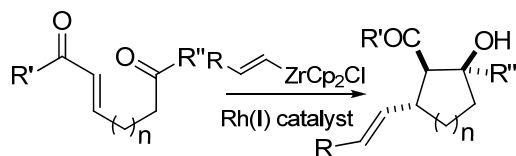
② 旧来の複素環骨格合成、特にイソキノリン骨格の形成には強酸、強熱条件下での Pictet-Spengler 反応が多用されていたが、界面活性剤型の酸を用い水中における反応の温和化、また窒素以外のヘテロ原子化合物への反応の適用を検討した。

③ 医薬品合成における重要中間体であるインダノン誘導体のアルキン-カルボニルメタセシス反応を利用するインダノン誘導体の一段階合成について各種触媒を探索して行った。

4. 研究成果

(1) ジルコノセン錯体を用いる反応

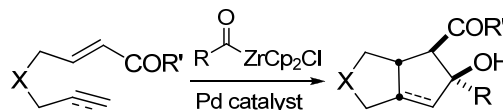
①アルケニルジルコノセン錯体を用い触媒としては一価ロジウム錯体が効率の良い触媒として働くことを明らかにした。アルケニル基の求核的反応を、さらに α,β -不飽和カルボニル化合物への共役付加反応・分子内アルドール反応を経由する tandem 型反応による官能基化された 5 員環炭素環状化合物の立体選択的合成に利用した。また、 α,β -不飽和カルボニル基を分子内両末端に有する化合物への同様な反応で tandem double Michael 反応を利用し 5~6 員環炭素環状化合物の立体選択的合成に成功した。これらの立体選択的炭素環状化合物構築への求核種としての有機ジルコノセン錯体の利用は初めてであり、その後、多くの研究者により応用されている。



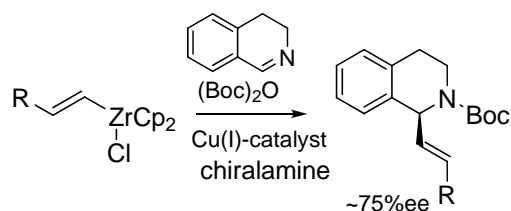
②光学活性 sultam その他ピロール誘導体を不斉補助基とする α,β -不飽和アミド化合物へのロジウムにより触媒されたアルケニルジルコノセン錯体の求核反応のジアステレオ選択的反応は高い選択性で進行するが、①で示した環形成反応においては、立体選択性は高かったが、不斉補助基におけるキラル中

心とのジアステレオ選択性は低いものであった。

③アシルジルコノセン錯体を求核種とする反応ではパラジウム触媒が効率よく作用し、 ω -位に不飽和結合を有する α,β -不飽和カルボニル化合物との反応で共役付加反応後に環化反応を経て得られると考えられる bicyclo [3.3.0]化合物の生成を明らかにした。



④生理活性が期待できる 1-置換テトラヒドロイソキノリン誘導体の構築に 3,4-ジヒドロイソキノリンのイミン部へのアルケニルジルコノセン錯体の求核反応を行った。種々触媒および反応条件を探索した結果、反応の効率のよい進行には触媒として一価銅錯体、さらにアシル化剤としてのクロロ炭酸エステルの一当量が必須であることを明らかにした。さらに、エナンチオ選択的の反応へと展開すべく銅触媒への光学活性配位子を検討し、現在の時点では光学活性ビスオキサゾール誘導体配位子を用いると 78% ee の光学純度で 1-アルケニルテトラヒドロイソキノリンが得られることを明らかにした。またキノリン、イソキノリン、ピリジンなどの芳香族複素環化合物へのアルケニルジルコノセン錯体の反応は銅触媒を用いなくても添加物としてのクロロ炭酸エステルのみで存在で効率よく進行することを明らかにした。

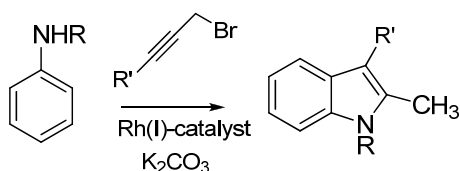


以上の不斉触媒反応はまだより高いレベルに引き上げる必要はあるが、アルケニルジルコノセン錯体のイミン化合物へのエナンチオ選択的の反応への利用を示したことは注目に値する結果である。

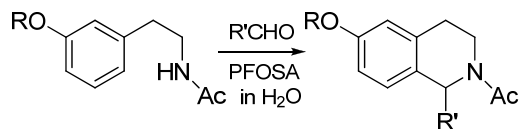
(2) 遷移金属錯体を触媒として用いる環状化合物の合成

①N-プロパルギルアニリン誘導体を一価ロジウムのカチオン錯体を触媒としてヘキサフルオロプロパノールを反応溶媒として反応させると 2,3-二置換インドール誘導体が効率よく得られた。本反応はアミノクライ

ゼン転位を経由する反応であり、その反応機構についても照明することが出来た。また、上記反応の更なる一般化および簡素化を検討した。原料としてのN-プロパルギルアニリン誘導体をあらかじめ合成することなくアルキルアニリン、プロパルギルハライドおよび無機塩存在下、一価ロジウムヒドリド錯体を触媒としヘキサフルオロイソプロパノール中にて反応を行うと一挙にインドール誘導体が生成することを明らかにした。さらに、反応系で生じる真の活性触媒種の構造を単離し、X-線結晶構造解析により明らかにした。その結果、触媒の作用および反応機構を明らかにすることが出来た。これらの知見は重要な複素環骨格であるインドールの新規かつ簡便な合成法を明らかにしたものであり、権威ある雑誌に掲載され世界の化学者から注目された。

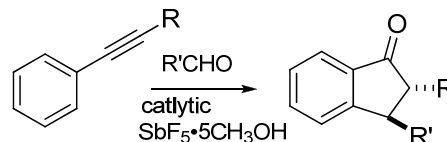


②1-置換テトラヒドロイソキノリンの合成には古くから Pictet-Spengler 反応が用いられてきていたが、強酸性条件下、過酷な反応条件を有している。界面活性剤型の Brønsted 酸を触媒として用い、さらにヘキサフルオロイソプロパノールの添加により、水系における反応の温和化、また窒素以外のヘテロ原子化合物への反応の適用を検討し、攪拌するのみで好収率で反応が進行し、各種 1-置換テトラヒドロイソキノリン誘導体が得られることを明らかにした。生理活性を有することが非常に期待できる 1-置換テトラヒドロイソキノリン誘導体の合成、さらにはそれら化合物のライブラリー構築に簡便な合成法を開発できた。



③フッ化アンチモン-アルコール錯体を触媒としフェニルアルキン誘導体とアルデヒド化合物から一段階でインドノン誘導体が合成できることを明らかにした。本反応は atom-economical な反応であり、環境調和型の反応として利用価値が高いことを示した。さらに、このインドノン形成が第一段階でアルキン-カルボニルメタセシスを経由し、続く Nazarov 環化反応を経る一段階反応である

ことを明らかにした。また効率のよい反応の進行にはフッ化アンチモンに対して 5 当量のメタノールが最も有効であり、その錯体の使用量は触媒量で使用可能であった。以上の反応は医薬品の重要な合成中間体としてのインドノン誘導体の簡便な合成法を明らかにしたものであり、本触媒系は他の環状化合物合成への可能性を有していると考えられ、今後新たな利用法が期待できる。



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 10 件)

1. A. Saito, S. Oda, H. Fukaya, Y. Hanzawa, Rhodium(I)-catalyzed synthesis of indoles: amino-Claisen rearrangement of propargyl aniline.

J. Org. Chem. 74, 1517-1524 (2009). 査読有

2. A. Saito, K. Imura, M. Hayashi, Y. Hanzawa,

Catalytic addition of alkenylzirconocene chloride to 3,4-dihydroisoquinoline and its enantioselective reaction.

Tetrahedron Lett. 50, 587-589 (2009). 査読有

3. A. Saito, M. Umakoshi, N. Yagyū, Y. Hanzawa,

Novel one-pot approach to synthesis of indanones through Sb(V)-catalyzed reaction of phenylalkynes with aldehydes.

Org. Lett., 10, 1783-1785 (2008). 査読有

4. Y. Hanzawa, Y. Oka, M. Yabe, Acylzirconocene chloride: Formation of carbocycles by palladium-catalyzed cascade reaction.

J. Organometallic Chem. 692, 4528-4534 (2007). 査読有

5. A. Saito, M. Hironaga, S. Oda, Y. Hanzawa,

Rh(I)-catalyzed intramolecular hetero[4+2] cycloaddition of ω-alkenyl-vinyl oximes.

Tetrahedron Lett. 48, 6852-6855 (2007). 査読有

6. Y. Hanzawa, Y. Takebe, A. Saito, A. Kakuuchi, H. Fukaya,
Rh(I)-catalyzed conjugate addition of alkenylzirconocene chloride: stereo-selective formation of carbocycles through cascade reaction.

Tetrahedron Lett. 48, 6471-6474 (2007). 査読有

7. A. Saito, A. Kanno, Y. Hanzawa,
Synthesis of 2,3-disubstituted indoles by a rhodium-catalyzed aromatic amino-Claisen rearrangement of N-propargyl anilines. Angew. Chem. Int. Ed. 46, 3931-3933. 査読有

8. A. Saito, M. Takayama, A. Yamazaki, J. Numaguchi, Y. Hanzawa,
Synthesis of tetrahydroisoquinolines and isochromans via Pictet-Spengler reactions catalyzed by Brønsted acid-surfactant-combined catalyst in aqueous media. Tetrahedron. 63, 4039-4047 (2007). 査読有

9. Y. Ikeuchi, T. Saitoh, T. Taguchi, Y. Hanzawa,
Generation and reaction of heteroaromatic zirconocene: synthetic application to polycyclic heterocycles. Tetrahedron Lett. 48, 2477-2480 (2007). 査読有

10. A. Saito, J. Numaguchi, Y. Hanzawa
Pictet-Spengler reactions catalyzed by Brønsted acid-surfactant-combined catalyst in water or aqueous media. Tetrahedron Lett. 48, 835-839 (2007). 査読有

[学会発表] (計 13 件)

1. 河西 潤.

アルキン-カルボニルメタセシス反応を利用する 1 段階 2,3-dihydro - quinoline-4-one の合成.

日本薬学会第 129 年会 2009 年 3 月 27 日, 京都.

2. 齊藤 亜紀夫.

ロジウム錯体を触媒とするアミノクライゼン転位反応における活性種の解析に関する研究.

日本薬学会第 129 年会 2009 年 3 月 28 日, 京都.

3. 飯村 康一.

ロジウム触媒を用いるプロパルギルアミン

誘導体と 1,3-ジケトン化合物からのピロール誘導体の合成.

日本薬学会第 129 年会 2009 年 3 月 28 日, 京都.

4. 河西 潤.

アルキン-カルボニルメタセシス反応を利用する 1 段階インダノン合成.

第 34 回反応と合成の進歩シンポジウム 2008 年 11 月 4 日, 京都.

5. 飯村 康一.

アルケニルジルコノセン錯体を求核試薬とする複素環化合物への付加反応.

第 34 回反応と合成の進歩シンポジウム 2008 年 11 月 5 日, 京都.

6. Akio Saito.

One-pot synthesis of 2,3-disubstituted indanones from phenylalkynes and aldehydes.

236th ACS National Meeting, Aug. 17, 2008, Philadelphia, USA.

7. Shoko Oda.

Rhodium-catalyzed synthesis of indole compounds from N-propargyl anilines or the related compounds.

Pan-Pacific International Partnership Conference on Pharmaceutical and Life Sciences. Feb. 23, 2008. Nagoya, Japan.

8. 齊藤 亜紀夫.

フェニルアルキンとアルデヒドとのカップリング-環化反応: 1 段階インダノン合成

第 6 回次世代を担う有機化学シンポジウム, 東京, 2008/5/30-31

9. 小田 祥子.

ロジウム触媒を用いたアミノクライゼン転位反応を基盤とするインドール合成.

日本薬学会第 128 年会 2008 年 3 月 26 日, 横浜.

10. 齊藤 亜紀夫.

ロジウム錯体を触媒とするインドール合成.

第 33 回反応の合成の進歩シンポジウム 2007 年 11 月 5 日, 長崎.

11. 林 未来. アルケニルジルコノセンクロリド錯体を用いる求核的アルケニル化.

第 51 回日本薬学会関東支部会, 2007, 10 月 16 日.

12. Akio Saito.

Synthesis of 2,3di- substituted Indoles by cationic rhodium- catalyzed aromatic

amino-Claisen rearrangement of
N-propargyl anilines.

14th IUPAC International Symposium on
Organometallic Chemistry Directed
Towards Organic Synthesis, Aug. 2, 2007.
Nara, Japan.

13. Yuji Hanzawa.

Transition metal-catalyzed reaction of
N-propargyl anilines: Synthesis of
heteroaromatic compounds.

234th ACS National Meeting, Aug. 19, 2007.
Boston, USA.

[その他]

ホームページ等

<http://www.shoyaku.ac.jp/labosite/hannou/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

榛澤 雄二 (HANZAWA YUJI)

昭和薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：10096688

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者