

平成 21 年 5 月 20 日現在

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2006～2008

課題番号：18390004

研究課題名 (和文) 金属を活用する新反応の開発と環境調和型連続反応への展開

研究課題名 (英文) Development of novel metal-mediated reaction and their application to domino cyclization

研究代表者

田中 徹明 (TANAKA TETSUAKI)

大阪大学・大学院薬学研究科・教授

研究者番号：40116059

研究成果の概要：

遷移金属やランタノイド金属の化学は新反応の宝庫として近年特に注目を集めている研究領域である。これらの金属は、典型金属には見られない特異な化学的性質を持ち、従来の手法では成し得なかった新規化学変換法や合成困難な物質の効率的かつ簡便な合成を次々に可能にしている。また、環境調和型の合成化学が求められる今日、触媒的な連続反応を開発することは極めて重要である。このような観点から、報告者らは、金属錯体の潜在特性を駆使した新規反応の開発に取り組み、平成 18～20 年度に以下に示す新規反応の開発に成功した。(1) アリールラジカルを用いる新規スピロ環形成反応、(2) アレンの連続環化反応による複素環の新規合成法、(3) エンアレン類の[2+2]熱環化反応による複素環の新規合成法、(4) 求核部位を有するアレニルプロモアルケンの一挙環化反応、(5) プロパルギルプロミドを用いるドミノ型二環性骨格構築法、(6) オキシムエーテルに対する Heck 型反応、(7) パラジウム触媒を用いた芳香環 C-H 活性化を含む連続的閉環反応による多環式複素環の一挙合成、(8) パラジウム触媒を用いた不斉転位反応。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	4,600,000	1,380,000	5,980,000
2007年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2008年度	2,300,000	690,000	2,990,000
総計	9,200,000	2,760,000	11,960,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：化学系薬学

キーワード：有機化学・環境対応・生理活性

1. 研究開始当初の背景

遷移金属やランタノイド金属の化学は新反応の宝庫として近年特に注目を集めている研究領域である。これらの金属は、典型金属には見られない特異な化学的性質を持ち、従来の手法では成し得なかった新規化学変換法や合成困難な物質の効率的かつ簡便な合成を次々に可能にしている。また、環境調和型の合成化学が求められる今日、触媒的な連続反応を開発することは極めて重要であ

る。

2. 研究の目的

本研究では、金属錯体の潜在特性を駆使した生物活性化合物の新規合成法の開発と連続反応への展開を目的としている。

3. 研究の方法

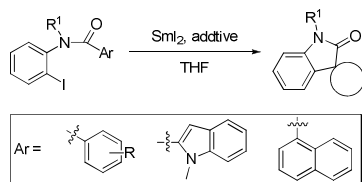
我々はこれまでにサマリウムやパラジウムを用いる新規反応の開発に成功してきた。

そこで本研究ではこれらの反応を生理活性物質の基本骨格である多環性複素環の合成法へと展開する。

4. 研究成果

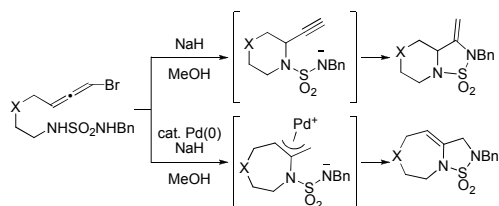
(1) アリールラジカルを用いる新規スピロ環形成反応の開発

適当なリンカーで芳香環を連結したハロベンゼン誘導体にヨウ化サマリウムを作用させることにより、スピロ環骨格が形成できることを見出した。本反応はヨウ化サマリウムによって生じるアリールラジカルの分子内ラジカル環化反応であり、リンカー部位としてはアミド結合またはエーテル結合、ラジカル受容体は、ベンゼン環だけでなく、インドール環やナフタレン環も適用可能であり、有用なスピロ環化合物の簡便な合成法になりうる点で有用である。



(2) アレンの連続環化反応による複素環の新規合成法の開発

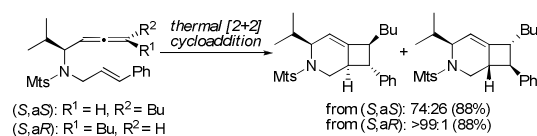
我々はブロモアレンがアリルジカチオン等価体として機能することを既に見出している。今回、分子内に二つの求核部位を有するブロモアレンを用いるタンデム型閉環反応を検討した。その結果、塩基性条件下、分子内にスルファミドを有するブロモアレンを基質として用いることにより、タンデム型反応が進行し、二環性化合物が一挙に得られる事を見出した。また、この際、パラジウム触媒の有無により、閉環反応の位置選択性を制御できることを明らかにした。



(3) エンアレン類の[2+2]熱環化反応による複素環の新規合成法の開発

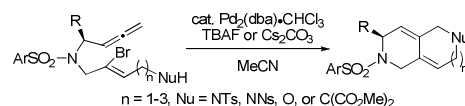
アレンと多重結合間の[2+2]型環化付加反応は古くから知られているが、アレンの外側のn電子を環化に利用した例は特殊なアレンを除いて知られていない。我々はエンアレン類をDMF中加熱するだけで、アレンの外側のn電子による[2+2]型環化反応が進行し、ビシクロ[4.2.0]骨格を有する二環性化合物が得られることを見出した。本反応は基質以外に試薬

、触媒を必要とせずに加熱のみで進行することから、環境調和、アトムエコノミーの観点からも非常に意義のある結果と言える。



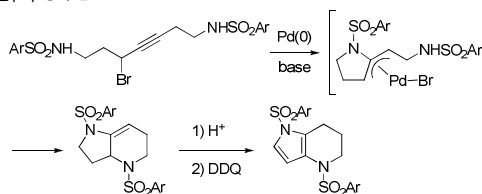
(4) 求核部位を有するアレンニルプロモアルケンの一挙環化反応

末端に求核部位を有するアレンニルプロモアルケンに塩基存在下、パラジウム触媒を作用させると、アレン部位とプロモアルケン部位のπ-アリル錯体形成を伴う一回目の環化と生じたπ-アリル錯体への求核部位の攻撃による2回目の環化が一挙に起こり、縮環型二環性複素環を収率良く合成できることを見出した。また、本反応は縮環型中員環やベンゾアゼピン骨格を有する三環性複素環の合成にも応用できることが明らかになった。



(5) プロパルギルプロミドを用いるドミノ型二環性骨格構築法の開発

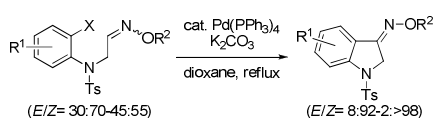
パラジウム触媒を用いて二つの求核種をプロパルギル誘導体に導入する反応は広く知られているが、分子内に二箇所の求核部位を有する基質を用いた二環性化合物の合成例は存在しない。我々は二箇所の求核部位を有するプロパルギルプロミドにパラジウム触媒を作用させることにより、プロパルギルプロミド部位がアリルジカチオン等価体として機能して二回の環化反応が一挙に進行し、ジアザビシクロ化合物が得られることを見出した。



(6) オキシムエーテルに対する Heck 型反応の開発

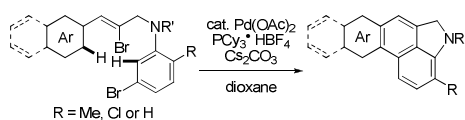
アルケンやアルキンを用いる Heck 反応は広く用いられているが、炭素-ヘテロ原子多重結合に対する一般性の高い Heck 型反応は知られていない。我々はオキシムエーテルを有するアリールハライドにパラジウム触媒を作用させると、炭素-窒素二重結合への Heck 型反応が進行し、(Z)-型のインドリンオキシムが高選択的に生成することを見出した。本反応は縮環型インドールやベンゾフラノン

誘導体の合成にも適用できる一般性の高い反応である。



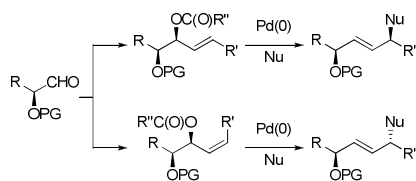
(7)パラジウム触媒を用いた芳香環 C-H 活性化を含む連続的閉環反応による多環式複素環の一挙合成

C-H結合活性化反応は原子効率の高い炭素-炭素結合形成反応として注目されているが、連続的なC-H結合の活性化に成功した例はほとんど知られていない。我々は sp^2 ハライドを分子内に2箇所有する基質にパラジウム触媒を作用させることにより、連続的なC-H活性化反応が段階的に進行し多環式複素環が一挙に得られることを見出した。さらに複素環やエーテル結合を有するアリールアルケニルブロミドを同様の反応に付すことにより、対応する多環式化合物を一挙に得ることに成功した。



(8)パラジウム触媒を用いた不斉転位反応の開発

我々は、 π -アリルパラジウム錯体への求核反応が立体特異的に進行する点に着目し、容易に得られるキラルな α -オキシアリルアルコールへの求核反応を検討した。その結果、保護された水酸基を位置制御に用いて不斉転位反応を行うことにより、有用な1,4-不斉化合物を立体選択的に作り分けられることを見いだした。



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9件)

(1) Hiroki Iwasaki, Toru Eguchi, Nozomi Tsutsui, Hiroaki Ohno, Tetsuaki Tanaka, Samarium(II)-Mediated Spirocyclization by Intramolecular Aryl Radical Addition onto an Aromatic Ring. *Journal of Organic Chemistry*, **73**, 7145-7152, 2008, 査読有り.

(2) Akinori Okano, Tsuyoshi Mizutani, Shinya Oishi, Tetsuaki Tanaka, Hiroaki Ohno, Nobutaka Fujii, Palladium-catalysed biscyclisation of allenic bromoalkenes through a zipper-mode cascade. *Chemical Communications*, 3534-3536, 2008, 査読有り.

(3) Hiroaki Ohno, Akinori Okano, Shohei Kosaka, Koji Tsukamoto, Miyo Ohata, Kotaro Ishihara, Hatsuo Maeda, Tetsuaki Tanaka, Nobutaka Fujii, Direct Construction of Bicyclic Heterocycles by Palladium-Catalyzed Domino Cyclization of Propargyl Bromides. *Organic Letters*, **10**, 1171-1174, 2008, 査読有り.

(4) Hiroaki Ohno, Akimasa Aso, Yoichi Kadoh, Nobutaka Fujii, Tetsuaki Tanaka, Heck-Type Cyclization of Oxime Ethers: Stereoselective Carbon-Carbon Bond Formation with Aryl Halides To Produce Heterocyclic Oximes. *Angewandte Chemie International Edition*, **46**, 6325-6328, 2007, 査読有り.

(5) Hiroaki Ohno, Mutsumi Iuchi, Nobutaka Fujii, Tetsuaki Tanaka, Zipper-Mode Double C-H Activation: Palladium-Catalyzed Direct Construction of Highly-Fused Heterocyclic Systems *Organic Letters*, **9**, 4813-4815, 2007, 査読有り.

(6) Hiroaki Ohno, Tsuyoshi Mizutani, Yoichi Kadoh, Akimasa Aso, Kumiko Miyamura, Nobutaka Fujii, Tetsuaki Tanaka, A Highly Regio- and Stereoselective Formation of Bicyclo[4.2.0]oct-5-ene Derivatives through Thermal Intramolecular [2 + 2] Cycloaddition of Allenes *Journal of Organic Chemistry*, **72**, 4378-4389, 2007, 査読有り.

(7) Hisao Hamaguchi, Shohei Kosaka, Nobutaka Fujii, Hiroaki Ohno, Tetsuaki Tanaka, Bromoallenes as Allyl Dication Equivalents in the Presence or Absence of Palladium(0): Direct Construction of Bicyclic Sulfamides Containing Five- to Eight-membered Ring by Tandem Cyclization of Bromoallenes. *Chemistry of European Journal*, **13**, 1692-1708, 2007, 査読有り.

(8) 大野浩章, 田中徹明, 芳香族 CH 結合活性化を伴う連続反応の新展開, *化学*, **61**, 66-67, 2006, 査読有り.

(9) Naoyoshi Maezaki, Masahiro Yano, Yuki Hirose, Yoshikazu Itoh, Tetsuaki Tanaka,

Stereodivergent synthesis of 1,4-bifunctional compounds by regio- and diastereoselective Pd-catalyzed allylic substitution reaction, *Tetrahedron*, **62**, 10361-10378, 2006, 査読有り.

〔学会発表〕(計 19 件)

- (1) 岡野晃典, 大石真也, 大野浩章, 藤井信孝, 水谷剛, 田中徹明, パラジウム触媒を用いたプロモエンアレンの連続的閉環反応による多環式複素環の一举構築, 第28回有機合成若手セミナー, 2008年11月12日, 大阪.
- (2) 岡野晃典, 大石真也, 大野浩章, 藤井信孝, 水谷剛, 田中徹明, パラジウム触媒を用いたプロモエンアレンの連続的閉環反応による多環式複素環の一举構築, 第34回反応と合成の進歩シンポジウム, 2008年11月4-5日, 京都.
- (3) Hiroki Iwasaki, Toru Eguchi, Nozomi Tsutsui, Hiroaki Ohno, Tetsuaki Tanaka, Sml₂-Induced Radical Spirocyclization Reaction Between Aromatic Rings, Green Sustainable Biological and Chemical Process, 2007年11月16日, 大阪.
- (4) Hiroaki Ohno, Shohei Kosaka, Akinori Okano, Kotaro Ishihara, Miyo Ohata, Nobutaka Fujii, Tetsuaki Tanaka, Direct Construction of Bicyclic Heterocycles by Pd(0)- Catalyzed Tandem Cyclization of Propargylic Bromides, Green Sustainable Biological and Chemical Process, 2007年11月16日, 大阪.
- (5) 大野浩章, 太田悠介, 大石真也, 藤井信孝, 井内睦美, 田中徹明, 連続結合形成反応による縮環型芳香族化合物の一举合成法の開発, 第33回反応と合成の進歩シンポジウム, 2007年11月5日, 長崎.
- (6) 岡野晃典, 大野浩章, 藤井信孝, 小坂昇平, 大畑実代, 石原小太郎, 田中徹明, 塚本効司, パラジウム触媒を用いたプロパルギルブロミドの連続的閉環反応による二環性複素環の一举構築, 第33回反応と合成の進歩シンポジウム, 2007年11月5日, 長崎.
- (7) 岩崎宏樹, 江口徹, 筒井望, 大野浩章, 田中徹明, ヨウ化サマリウムを用いた芳香環同士のラジカルカップリングによる新規スピロ環化反応の開発, 第37回複素環化学討論会, 2007年10月18日, 長野.
- (8) Hiroki Iwasaki, Toru Eguchi, Nozomi Tsutsui, Hiroaki Ohno, Tetsuaki Tanaka, Sml₂-Induced Radical Spirocyclization Reaction Between Aromatic Rings, 21st International Congress for Heterocyclic Chemistry, 2007年7月16日, Sydney,

Australia.

- (9) Shohei Kosaka, Akinori Okano, Kotaro Ishihara, Miyo Ohata, Nobutaka Fujii, Hiroaki Ohno, Tetsuaki Tanaka, Direct Construction of Bicyclic Heterocycles by Pd(0)- Catalyzed Tandem Cyclization of Propargylic Bromides, 21st International Congress for Heterocyclic Chemistry, 2007年7月16日, Sydney, Australia.
- (10) 岩崎宏樹, 江口徹, 筒井望, 大野浩章, 田中徹明, Development of the Novel Spirocyclization Reaction Based on the Radical Reaction between Aromatic Rings using Sml₂, 第26回有機合成若手セミナー, 2006年12月14日, 大阪.
- (11) 大野浩章, 麻生彬正, 加堂陽一, 田中徹明, オキシムエーテルを用いた炭素-窒素二重結合への新規 Heck 型環化反応, 第26回有機合成若手セミナー, 2006年12月14日, 大阪.
- (12) 大野浩章, 井内睦美, 山本美緒, 田中徹明, パラジウム触媒を用いた芳香環 C-H 活性化を含む連続的閉環反応による多環式複素環の一举合成, 第32回反応と合成の進歩シンポジウム, 2006年12月4-5日, 広島.
- (13) 大野浩章, 小坂昇平, 濱口壽雄, 田中徹明, プロモアレンのタンデム型閉環反応による二環性スルファミド類の一举構築, 第32回反応と合成の進歩シンポジウム, 2006年12月4-5日, 広島.
- (14) Hiroki Iwasaki, Toru Eguchi, Nozomi Tsutsui, Hiroaki Ohno, Tetsuaki Tanaka, Development of the Novel Spirocyclization Reaction Based on the Radical Reaction between Aromatic Rings using Sml₂, THE 3rd SEOUL-KYOTO-OSAKA JOINT SYMPOSIUM ON PHARMACEUTICAL SCIENCES FOR YOUNG SCIENTISTS, 2006年11月27-28日, Korea, Seoul.
- (15) Hiroaki Ohno, Shohei Kosaka, Hisao Hamaguchi, Tetsuaki Tanaka, Direct Construction of Bicyclic Sulfamides Containing Five- to Eight-membered Ring by Tandem Cyclization of Bromoallenes, THE 3rd SEOUL-KYOTO-OSAKA JOINT SYMPOSIUM ON PHARMACEUTICAL SCIENCES FOR YOUNG SCIENTISTS, 2006年11月27-28日, Korea, Seoul.
- (16) 大野浩章, 小坂昇平, 岡野晃典, 大畑実代, 石原小太郎, 田中徹明, パラジウム触媒

を用いたプロパルギルブロミドの連続的閉環反応による二環性複素環の挙構築, 第 56 回日本薬学会近畿支部大会, 2006 年 10 月 28 日, 京都.

(17) 大野浩章, 井内睦実, 山本美緒, 田中徹明, パラジウム触媒を用いた芳香環 C-H 活性化を含む連続的閉環反応による多環式複素環の挙合成, 第 56 回日本薬学会近畿支部大会, 2006 年 10 月 28 日, 京都.

(18) 大野浩章, 麻生彬正, 加堂陽一, 田中徹明, オキシムエーテルを用いた炭素-窒素二重結合への新規 Heck 型環化反応, 第 56 回日本薬学会近畿支部大会, 2006 年 10 月 28 日, 京都.

(19) 大野浩章, 小坂昇平, 濱口壽雄, 田中徹明, ブロモアレンのタンデム閉環反応による二環性スルファミドの挙構築, 第 56 回日本薬学会近畿支部大会, 2006 年 10 月 28 日, 京都.

[その他]

第 26 回有機合成若手セミナー (2006 年 12 月 14 日開催) での研究発表が評価され, 優秀研究発表賞を受賞した.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田中 徹明 (TANAKA TETSUAKI)
大阪大学・大学院薬学研究科・教授
研究者番号: 40116059

(2) 研究分担者

好光 健彦 (YOSHIMITSU TAKEHIKO)
大阪大学・大学院薬学研究科・准教授
研究者番号: 30301576

小島 直人 (KOJIMA NAOTO)
大阪大学・大学院薬学研究科・助教
研究者番号: 90420413

(3) 連携研究者

該当なし