

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 4 月 24 日現在

機関番号：32624

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590016

研究課題名（和文） ジルコノセン錯体を求核種とする新反応の開発

研究課題名（英文） New synthetic reactions using zirconocene complexes as nucleophiles

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（和文）：求核試薬としての反応活性の低いジルコノセン錯体を選択的炭素-炭素結合形成反応に利用すべく、各種触媒を用いて特色ある反応を見出した。特に、各種複素環化合物への反応を行い生理活性が期待される複素環誘導体の合成を温和な条件で達成し、炭素置換基導入における位置選択性に関する反応溶媒の影響を明らかにした。また光学活性配位子を用いた触媒反応により、ジルコノセン錯体も有効な不斉反応における求核試薬となることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：Search for the new reactivity of zirconocene chloride complexes as nucleophiles under transition metal-catalyzed conditions brought about the efficient carbon-carbon bond formation even in an enantioselective reaction. Particularly, the reaction with heterocycles such as quinolone, isoquinoline and pyridine derivatives afforded regioselectively Reissert-type products which are expected to be biologically active.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,500,000	750,000	3,250,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
2012年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

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

ジルコノセン錯体を用いる反応開発。

ジルコノセン錯体は主にポリマー合成の助触媒として使用されてきていたが、近年申請者の研究室をはじめ世界各国の研究者により有機合成における反応活性種あるいは効率の良い触媒として利用されてくるようになってきた。有機ジルコノセン錯体は一般にグリニヤール試薬などと異なり、求核活性

が低くアルデヒドなどのカルボニル炭素への反応活性を示さない。申請者は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はパラジウム、ロジウム等の触媒が有効であることを明らかにしてきている。特に、古くから知られ簡単に合成可能な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アルデヒド化合物との反応で明らかにしてきていた。さ

らに $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン誘導体との反応ではパラジウム触媒-単座ホスフィン配位子存在下においてアシルアニオンが1,2-付加することを示しさらに不斉反応へと展開し、初めてアシルアニオンのカルボニル炭素へのエナンチオ選択的反応を明らかにした。また、アシルジルコノセン錯体の反応は他の不飽和化合物（イミン等）との反応においても有効な反応性を示し、 $\beta$ -アミノケトン体を与えること、さらには本反応がブレンステッド酸でも効率良く進行することを明らかにしている。一方、アルケニルジルコノセン錯体も有効な求核的アルケニル基導入試薬として役立つことを申請者の研究室を含め多くの研究者により明らかにされつつあり、今後有機合成の求核試薬として選択的炭素置換基の導入試薬としてのますますの利用が期待されている。

## 2. 研究の目的

最も基本的かつ重要な炭素-炭素結合形成のための新反応の開発を目的として、有機合成反応にこれまであまり利用されてこなかった各種有機ジルコノセン錯体を求核試薬として用いる反応を検討し、有機合成への応用展開することを目的とした。また、上記反応に必要と考えられる遷移金属触媒の探索および不斉配位子の検討により不斉合成反応へと応用し、生理活性の期待できる光学活性複素環化合物誘導体の特色ある効率的な構築を目指した。

## 3. 研究の方法

有機ジルコノセン錯体（アルケニルジルコノセン錯体およびアシルジルコノセン錯体）の求核試薬としての活性をさらに向上させるべく各種遷移金属錯体の触媒としての探索を行った。その際、反応としては複素環に対するライセルト型反応を中心に反応について検討した。また、3,4-ジヒドロイソキノリンとの反応におけるエナンチオ選択的な反応についても検討した。一方、ライセルト型反応と異なる複素環の活性化としてアセチレン誘導体を用いジルコノセン錯体の求核反応を検討した。以上の反応においてヘキサフルオロイソプロパノールが溶媒として非常に有効である場合があり、時として遷移金属触媒を用いることなく有機ジルコノセン錯体が複素環化合物と反応する。これらの反応機構解明のための実験として重水素化合物を用いた実験を行った。さらに、以上の有機ジルコノセン錯体の求核反応からの展開として、不斉反応のための不斉配位子のスクリーニングを行い最も効率の良い不斉配位子の探索を行った。さらに、ジルコニウム錯体を用いる反応開発過程で我々が見出した超原子価ヨウ素試薬を用いるオキサゾー

ル誘導体の環構築について検討した。これら複素環化合物は生理活性化合物の中心骨格を形成するものであり、直接ジルコノセン錯体を利用はしていないが、本申請研究の過程で見出した注目すべき結果として検討した。

## 4. 研究成果

(1) 求核反応活性の低い有機ジルコノセン錯体（アルケニル、アルケニルおよびアシル-ジルコノセンクロリド錯体）を用い、複素環化合物への求核試薬としての反応を行った。特にアルケニルジルコノセン錯体を求核種とするキノリン等芳香族複素環化合物への位置選択的ライセルト型付加反応を利用する求核反応を各種複素環誘導体に展開し、それら反応における位置選択性に対する反応溶媒、さらには用いる金属触媒により位置選択性が異なることを明らかにした。これらは、生理活性が期待できる複素環への炭素置換基の効率的な新たな導入法を可能にするものであり、キノリンあるいはピリジン骨格を有する誘導体の新たな構築法として意義あるものである。

(2) 反応の一環として環状イミン化合物としての3,4-ジヒドロイソキノリンへのアルケニルジルコノセン錯体の付加反応を検討し、エナンチオ選択的反応展開に応用できることを明らかにした。これら不斉反応では一価銅触媒が有効であり、不斉配位子としては種々光学活性配位子を検討した結果ビスイソオキサゾール誘導体が無効であることを明らかにした。得られた光学活性1-置換テトラヒドロイソキノリン誘導体はパーキンソン病解明のために重要な役割を果たすものであり、これら化合物の光学活性体の新たな合成法として意義あるものである。

(3) アシルジルコノセン錯体を求核種とする複素環化合物との反応の一環として、1と同様のライセルト型反応による求核的アシル化を目的としてキノリンとの反応を行い、アルケニルジルコノセン錯体を用いる場合と同様な結果を得た。一方、イソキノリンとアシルジルコノセン錯体との反応では、ライセルト型の反応に必要とされるアシル化剤を用いることなく反応が進行し、しかも触媒としてブレンステッド酸としてヘキサフルオロイソプロパノールを用いるのみで1,2-ジヒドロ-N-アシル化体が生成することを見出した。この反応におけるN-アシル基はアシルジルコノセン錯体由来であり、非常に特殊な反応を経由していると考えられた。この反応について重水素を含むヘキサフルオロイソプロパノールを用いて実験を行った結果、分子内アシル基の1,2-転移反応を含んでいることを明らかにした。今後、芳香族複素環への炭素置換基の新たな導入法として重要な知見を与えるものである。

(4) 上記 1.-3.における反応の検討において超原子価ヨウ素試薬が不飽和結合の活性化剤として非常に有効であり,新規な複素環であるイソキサゾール骨格の構築に有効であることを明らかにした.さらには各種プロパルギル化合物と遷移金属触媒との反応による複素環骨格の構築が効率良くなされ,中でも金触媒の使用による多置換ピロール類の合成法を見出した.これらの反応結果は今回の助成対象の研究内容とは直接関係ないが,生理活性が期待できる複素環骨格の構築に有機ジルコニウム錯体と組み合わせることにより,今後更なる遷移金属錯体としてのジルコニウム錯体の合成試薬としての有用性が明らかになるものと考えられる.

#### 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 8 件)

1. A. Saito, N. Hyodo, Y. Hanzawa  
Synthesis of Highly Substituted Oxazoles through Iodine(III)-Mediated Reactions of Ketones with Nitriles. *Molecules* 17(9), 11046-11055 (2012). 査読有  
DOI: 10.3390/molecules170911046
2. A. Saito, K. Sudo, K. Iimura, M. Hayashi, Y. Hanzawa  
Reissert-like Alkenylation of Azaaromatic Compounds with Alkenylzirconocene Chloride Complexes. *Heterocycles* 86(1), 267-280 (2012). 査読有  
DOI: 10.3987/COM-12-S(N)
3. A. Saito, T. Anzai, A. Matsumoto, Y. Hanzawa  
PIFA-Mediated Oxidative Cycloisomerization of 2-Propargyl-1,3-Dicarbonyl Compounds: Divergent Synthesis of Furfuryl Alcohols and Furfurals. *Tetrahedron Lett.*, 52(36), 4658-4661 (2011). 査読有  
DOI: 10.1016/j.tetlet.2011.06.117
4. A. Saito, Y. Enomoto, Y. Hanzawa  
Pd-catalyzed Cycloisomerization-Allylation of 4-Alkynones: Synthesis of 5-Homoallylfuran derivatives. *Tetrahedron Lett.*, 52(33), 4299-4302 (2011). 査読有  
DOI: 10.1016/j.tetlet.2011.06.037
5. A. Saito, T. Konishi, Y. Hanzawa  
Synthesis of Pyrroles by Gold(I)-Catalyzed Amino-Claisen Rearrangement of N-Propargyl Enaminone Derivatives.

*Org. Lett.* 12(2), 372-374 (2010). 査読有

DOI: 10.1021/ol1902716n

6. A. Saito, K. Iimura, Y. Hanzawa  
Synthesis of Oxazoles through Pd-catalyzed Cycloisomerization-Allylation of N-Propargylamides with Allyl Carbonates. *Tetrahedron Lett.* 51(11), 1471-1474 (2010). 査読有  
DOI: 10.1016/j.tetlet.2010.01.018
7. A. Saito, A. Matsumoto, Y. Hanzawa  
PIDA-Mediated Synthesis of Oxazoles through Oxidative Cycloisomerization of Propargylamides. *Tetrahedron Lett.* 51(17), 2247-2250 (2010). 査読有  
DOI: 10.1016/j.tetlet.2010.02.096
8. A. Saito, J. Kasai, T. Konishi, Y. Hanzawa  
Tandem Synthesis of 2,3-Dihydro-4-iminoquinolines via Three-Component Alkyne-Imine Metathesis. *J. Org. Chem.* 75(20), 6980-6982 (2010). 査読有  
DOI: 10.1021/jo1013993

[学会発表] (計 24 件)

1. 日本薬学会 第133年会 2013年3月30日 (横浜) 齊藤亜紀夫, 山下直樹, 榛澤雄二  
アシルジルコニウムクロリド錯体を用いるピロロ[2,1- $\alpha$ ]イソキノリン合成
2. 日本薬学会 第133年会 2013年3月30日 (横浜) 合屋雄太, 榛澤雄二, 齊藤亜紀夫  
プロパルギルアミン誘導体とカルボニル化合物からの触媒的ピロール合成
3. 日本薬学会 第133年会 2013年3月30日 (横浜) 神原結衣, 榛澤雄二, 齊藤亜紀夫  
アシルジルコニウムクロリド錯体を求核種とするReissert型アシル化反応
4. 日本薬学会 第132年会 2012年3月29日 (札幌) 櫻井光, 須藤耕平, 齊藤亜紀夫, 榛澤雄二  
アシルジルコニウムクロリド錯体を求核種とするReissert型アシル化反応
5. 日本薬学会 第132年会 2012年3月29日 (札幌) 植松勇樹, 須藤耕平, 齊藤亜紀夫, 榛澤雄二  
Bronsted酸存在下アシルジルコニウムクロリド錯体と含窒素複素環化合物との反応
6. 日本薬学会 第132年会 2012年3月29日 (札幌) 谷口彰啓, 齊藤亜紀夫, 榛澤雄二  
三価ヨウ素試薬を用いるアルキン化合物とニトリル化合物との酸化カップリング

- グ反応
7. 日本薬学会 第132年会 2012年3月29日 (札幌)  
兵頭菜緒, 齊藤亜紀夫, 榛澤雄二  
三価ヨウ素試薬を用いるケトン化合物とニトリル化合物からの1段階オキサゾール合成法
  8. 第38回反応と合成の進歩シンポジウム 2012年11月6日 (東京)  
齊藤亜紀夫, 谷口彰啓, 兵頭菜緒, 榛澤雄二  
三価ヨウ素試薬を用いるアルキンとニトリルからの分子間オキサゾール合成法
  9. The 12th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry: IKCOC-12 2012年11月13日 (Kyoto, Japan)  
A. Saito, A. Taniguchi, N. Hyodo, Y. Hanzawa  
Iodine(III)-Mediated [2+2+1] cycloaddition of Alkynes, Nitriles and Oxygen Atoms
  10. 日本薬学会 第131年会 2011年3月29日 (静岡)  
齊藤亜紀夫, 須藤耕平, 榛澤雄二  
有機ジルコニウム試薬を用いる Reissert 型反応
  11. 日本薬学会 第131年会 2011年3月29日 (静岡)  
榎本洋平, 齊藤亜紀夫, 榛澤雄二  
Pd 触媒による環化-アリル化反応を経由するフラン合成
  12. 日本薬学会 第131年会 2011年3月30日 (静岡)  
松本亜佐美, 齊藤亜紀夫, 榛澤雄二  
PIDA を用いるプロパルギルアミド誘導体の酸化的環化反応
  13. 16th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS 16). (Shanghai, China) 2011年7月24日,  
A. Saito, K. Sudo, H. Sakurai, Y. Hanzawa  
Reissert-type Acylation with Acyl-zirconocene Chloride Complex
  14. 第58回有機金属化学討論会 2011年9月7日 (名古屋)  
齊藤亜紀夫, 須藤耕平, 桜井光, 榛澤雄二  
アシルジルコニウム錯体を用いる含窒素芳香環化合物への求核的アシル化反応
  15. 第41回複素環化学討論会 2011年10月21日 (熊本)  
齊藤亜紀夫, 松本亜佐美, 安西利幸, 榛澤雄二  
酸化的環化反応を利用する複素環合成
  16. 第37回反応と合成の進歩シンポジウム 2011年11月7日 (徳島)  
齊藤亜紀夫, 松本亜佐美, 安西俊幸, 榛澤雄二  
超原子価ヨウ素試薬を用いるアルキニル化合物の酸化的環化反応
  17. 日本薬学会 第130年会 2010年3月28日 (岡山)  
齊藤亜紀夫, 小西知世, 榛澤雄二  
カチオン性金(I)錯体を触媒とするN-プロパルギル-β-エナミノン誘導体からの多置換ピロール合成
  18. 日本薬学会 第130年会 2010年3月28日 (岡山)  
河西潤, 齊藤亜紀夫, 榛澤雄二  
alkynylaniline誘導体とイミンからのジヒドロキノリン骨格構築法
  19. 日本薬学会 第130年会 2010年3月29日 (岡山)  
飯村康一, 齊藤亜紀夫, 榛澤雄二  
プロパルギルアミド誘導体とアリル炭酸エステル誘導体からのオキサゾール合成: アリル基の導入法
  20. 240th ACS National Meeting & Exposition. (Boston, MA, USA) 2010年8月23日  
A. Saito, T. Konishi, Y. Hanzawa  
Synthesis of pyrroles and furans via Au(I)-catalyzed Claisen rearrangement
  21. 第57回有機金属化学討論会 2010年9月17日 (八王子)  
齊藤亜紀夫, 小西知世, 榛澤雄二  
金(I)触媒を用いるクライゼン転位反応を経由する複素環合成
  22. 第54回日本薬学会関東支部大会 2010年10月2日 (八王子)  
齊藤亜紀夫, 松本亜佐美, 安西俊幸, 榛澤雄二  
酸化的環化反応を利用する複素環合成
  23. 第36回反応と合成の進歩シンポジウム 2010年11月1日 (名古屋)  
齊藤亜紀夫, 河西潤, 小西知世, 榛澤雄二  
アルキン-イミンメタセシス反応を経由する iminoquinoline 合成
  24. 第60回有機合成化学協会関東支部シンポジウム 2010年12月5日 (新潟)  
齊藤亜紀夫, 林 未来, 須藤耕平, 榛澤雄二  
有機ジルコニウム錯体を求核種とする含窒素複素環化合物との反応
- [図書] (計1件)  
A. Saito, Y. Hanzawa  
Chap. 24, Metathesis reactions in drug and natural product synthesis in "Stereoselective Synthesis of Drugs"

*and Natural Products*”, V. Andrushko  
and N. Andrushko Eds, Wiley-VCH, 2013.  
ISBN 978-1-118-03217-6

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