

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 27 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25410049

研究課題名(和文) Mn(III)に特化した新奇ラジカルビルディングブロックの開発と複素環化合物合成

研究課題名(英文) Development of novel radical building blocks specialized in the Mn(III) oxidation system and the synthesis of heterocycles

研究代表者

西野 宏 (Nishino, Hiroshi)

熊本大学・自然科学研究科・教授

研究者番号：50145281

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：従来の炭素ラジカルよりも増炭された炭素ラジカルビルディングブロックとして設計された3-ビニルペンタンジオンや3-シクロヘキシリデンメチルペンタンジオンを合成し、それらを用いたMn(III)特有の酸化ラジカル環化反応を調べた。その結果、高温条件下の反応では新規な含酸素複素環化合物である多置換アセトキシジヒドロフラン類やスピロジヒドロフラン類が得られた。一方、同様の反応を室温条件下で行うと、1,2-ジオキシノール類やスピロジヒドロジオキシノール類が得られた。これにより、1,3-ジカルボニル化合物の3位に共役系側鎖を持つ化合物は炭素ラジカルビルディングブロックとして有効であることがわかった。

研究成果の概要(英文)：3-Vinyl-1,3-pentanediones and 3-cyclohexylidene-1,3-pentanediones as a new radical building block binded with conjugated side chain were newly prepared and the typical Mn(III)-based oxidative radical cyclization was investigated. As a result, when the reaction was carried out at elevated temperature under argon, poly-substituted 4-acetoxy-4,5-dihydrofurans and spirodihydrofurans such as an oxygen-heterocycles, were newly produced. While the reaction was conducted at room temperature in air, 3,6-dihydro-1,2-dioxin-3-ols and spirodihydrodioxinols were preferentially produced. Thereby, it turned out that the 1,3-dicarbonyl compounds having the conjugated side chain at the 3-position were effective as a new carbon radical building block in the Mn(III) oxidation reactions.

研究分野：有機化学

キーワード：炭素ラジカルビルディングブロック 多置換アセトキシジヒドロフラン類 スピロジヒドロフラン類 1,2-ジオキシノール類 環状テトラケトンビルディングブロック スピロ化合物 ポリキナン型複素環化合物 インドール縮環化合物

## 1. 研究開始当初の背景

**(1) 研究の学術的背景**

金属酸化剤を使う炭素ラジカルの発生法で、Mn(III)は極めて有効である。特に、**酢酸マンガン(III)は酸素中心三核錯体(I)**で、1,3-ジカルボニル化合物と反応系中で容易に配位子交換反応を起こし、相当する**エノラート錯体A**を生成する。この新たに生成されたエノラート錯体Aは極性溶媒中で配位子の一電子酸化を起こして**炭素ラジカルB**を生成する(Heiba, E. I.; Dessau, R. M. *J. Org. Chem.* 1974, 39, 3456)。申請者はこのことにいち早く着目し、電子豊富なアルケン類や芳香族化合物との反応を研究し(Nishino, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1983, 56, 474)、今日までに多数の**新奇化合物**を合成してきた(Nishino, H. *Bioactive Heterocycles 1*, Springer: Berlin, 2006, pp 39-76)。また、E. J. Corey (1984)や B. B. Snider (1985-2012)らは、この酸化的ラジカル反応による炭素-炭素結合形成をカギ反応とする天然物の全合成に応用した。この反応の特徴は電子不足な1,3-ジカルボニルラジカルBが形式的に生成され、この炭素ラジカルBが電子豊富な基質を攻撃することで炭素-炭素結合を形成し、置換反応、付加反応、環化反応や転位反応を起こす。そこで本研究では、この1,3-ジカルボニルラジカルBの共役系を延ばせば、**新たな炭素ラジカルビルディングブロックCが構築されるのではないか**という着想に至った。新たに生成された炭素ラジカルCは分子内および分子間付加環化反応を起こすことが予想され、**官能基化された複素環化合物の合成**が期待される。また、申請者は電子不足なMn(III)-エノラート錯体と電子豊富なアルケン類や芳香族化合物との間でdonor-acceptor型反応中間体(EDA錯体)を経由して一電子移動(SET)が起こることを見出し、*Synthesis* 2011, 1365-1374)、芳香環を含む分子内ビルディングブロックに応用すると、多様な複素環化合物Eの合成が可能であると着想した。

**(2) 研究期間内に何をどこまで明らかにしようとしたか**

共役系を含む1,3-ジカルボニル化合物を合成し、Mn(III)を用いた酸化反応にかけ、新たな**炭素ラジカルビルディングブロック**形成の有無を調べる。環化反応が起これば、複素環化合物の生成が期待される。また、アルケン類や芳香族化合物と反応すれば、**増炭された化合物**が得られると期待される。従って、反応生成物を詳しく調べることで、この**新奇炭素ラジカルビルディングブロック**の有用性を評価する。EDA錯体Dを経由する反応として、**マロン酸誘導体G**の反応から**ジヒドロキノリノン類H**(収率97%)が得られることを報告した(*Tetrahedron* 2009, 65, 9448-9459)。EDA錯体Dを形成すると思われる様々な出発

原料IやJの合成が可能であるので、それらについて本申請反応を調べ、様々な複素環化合物合成の可能性を探る。得られた複素環化合物は通常の化学変換を行い、さらに**官能基化された化合物**へと変換する合成ルートの開発まで行いたい。

**(3) 当該分野における本研究の学術的な特色・独創的な点及び予想される結果と意義**

**炭素ラジカル**を生成する酸化剤としてはCu(II), Fe(III), Ce(IV), Pb(IV), Co(III), Mo(V)など、多数知られている。しかし、本反応はEDA錯体を経る極めてMn(III)に**特化した反応**であり、他の酸化剤では起こらないようなラジカル反応が予想され(*Chem. Lett.* 2011, 40, 1349-1351) 通常反応では得られないような特異な骨格構築(*Eur. J. Org. Chem.* 2008, 2404-2416)が期待される。この反応から得られる独特な基本骨格を持った**複素環化合物**は様々な生理活性や物性が期待され、医薬品や材料の開発につながると思われ、本研究をさらに発展させることは有機化学上、意義が大きい。

## 2. 研究の目的

Mn(III)特有の炭素ラジカル発生法に着目し、従来から知られている炭素ラジカルよりも**増炭された新奇炭素ラジカルビルディングブロックの構築**を検討し、それをを用いたアルケン類との反応による**新奇複素環化合物の合成**を目指す。また、炭素ラジカルビルディングブロックと芳香族化合物を組み合わせた酸化反応からインドール誘導体、キノリン誘導体、イソキノリン誘導体、ジヒドロオキサジノン誘導体およびアザスピロ化合物などの**官能基化された複素環化合物の合成**を検討し、Mn(III)特有の酸化的ラジカル反応の**有用性を評価**する。さらに、合成された新奇複素環化合物について、抗マalaria活性試験、抗菌活性試験、殺虫試験、除草試験などを行い、**生理活性の有無**を調べる。

## 3. 研究の方法

(1) 共役系を延長した1,3-ジカルボニル化合物の合成を行う。また、共役系に芳香環を取り込んだ1,3-ジカルボニル化合物の合成を行う。

(2) 得られた出発原料に対して、分子内付加反応を検討し、**増炭された炭素ラジカルビルディングブロック**を評価する。

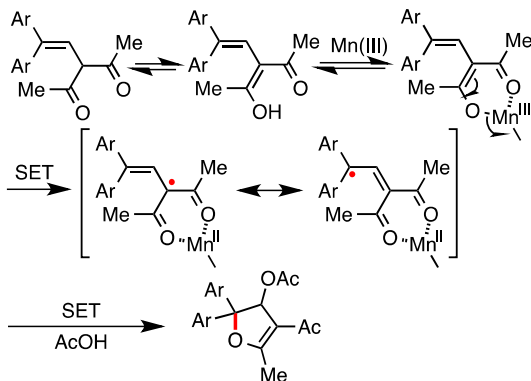
(3) 得られた出発原料に対して、アルケン類との分子間反応を検討し、**炭素ラジカルビルディングブロック**の合成素子としての評価と**新奇複素環化合物の合成**を行う。

(4) 芳香環を取り込んだ1,3-ジカルボニル化合物との反応を検証し、**複素環化合物の合成**を行う。得られた新奇複素環化合物の**生物活性スクリーニング**を実施する。

#### 4. 研究成果

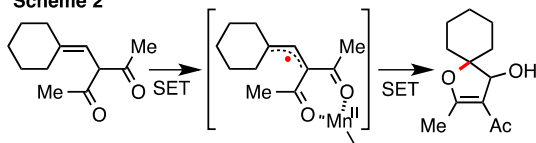
(1)共役系を延長した 3-ビニル-1,3-ジカルボニル化合物の Mn(III)による酸化では、ラジカル中心の延長が起こり、多置換ジヒドロフラン類を生成することがわかった(Scheme 1)。

Scheme 1



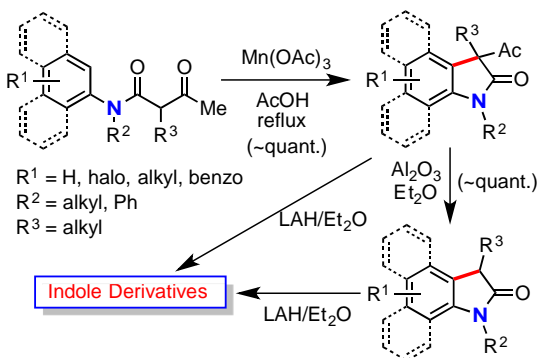
シクロヘキシリデン-1,3-ジカルボニル化合物でも同様の現象が確認され、スピロジヒドロフラン類が得られた(Scheme 2)。

Scheme 2



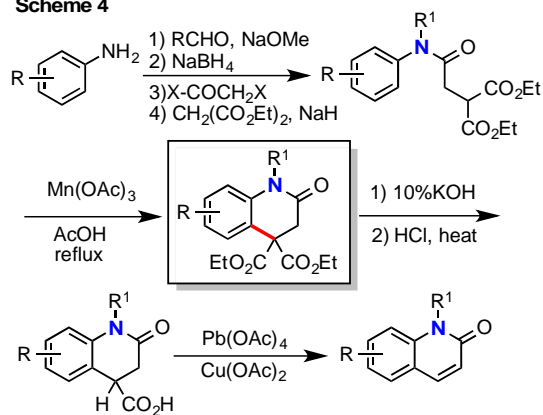
アニリン類とジケテンから容易に合成された芳香環を取り込んだ 1,3-ジカルボニル化合物である *N*-アリアル-3-オキソブタンアミド類の酸化反応を検証し、相当するインドリノン類の合成を達成し、さらにインドール誘導體へと変換することに成功した(Scheme 3)。

Scheme 3



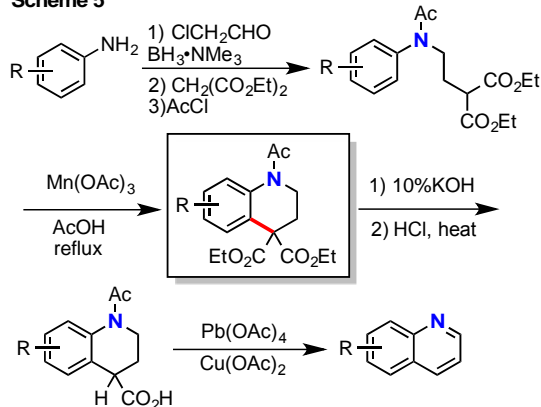
また、アニリンから誘導した 2-(*N*-アルキル-*N*-アリアルアミノ)マロネート類の同様の反応からジヒドロキノリンジカルボキシレート類の合成に成功し、さらに次ヒドロキノリンまで変換できた(Scheme 4)。さらに、アニリン類から 3 段階で合成した(*N*-アセチル-*N*-アリアルアミノ)エチルマロネート類の同様の反応から、ジヒドロキノリンジカルボキ

Scheme 4



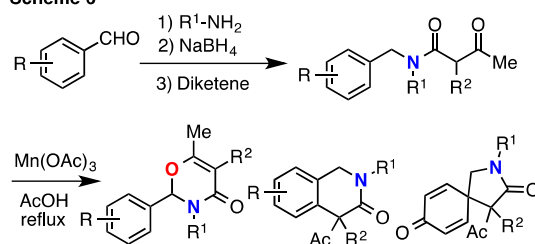
シレート類が得られることを見出した。これはさらに脱炭酸 - 酸化の脱炭酸を経てキノリンまで誘導できた(Scheme 5)。

Scheme 5



ベンズアルデヒド類の還元アミノ化、続くジケテンとの反応から誘導した *N*-ベンジル-3-オキソブタンオレート類を Mn(III)酸化にかけたところ、目的としたイソキノリン誘導體、ジヒドロオキサジノン誘導體およびアザスピロ化合物を得ることに成功した(Scheme 6)。

Scheme 6



本研究で合成された増炭された新奇炭素ラジカルビルディングブロックを用いた酢酸マンガニ(III)による反応では、官能基化された新規複素環化合物を多数合成することができ、この研究が複素環化合物の合成に有用であることが証明された。本研究で得られた新規複素環化合物について抗菌活性試験、殺虫試験、除草試験などを行った。しかしながら、ある程度の活性を示す化合物もあったが、二次スクリーニングまでには至らなかった。

た。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計5件)

Md. Aminul Haque and Hiroshi Nishino,\*  
Mn(III)-Catalyzed Aerobic Oxidation of  
3-Alkyl-4-hydroxy-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-ones  
in the Presence of 1,1-Diarylethenes.  
Synthesis of Stable 8-Aza-1-hydroxy-2,3-  
dioxabicyclo[4.3.0]nonan-7-one  
Framework,  
*J. Heterocycl. Chem.* **2014**, *51*(3), 579-585.  
DOI: 10.1002/jhet.1840、査読有

Hiroshi Nishino,\* Ryoukou Kumabe,  
Ryoichi Hamada, and Mehtap Yakut,  
Mn(III)-based reaction of alkenes with  
quinolinones. Formation of  
peroxyquinolinones and quinoline-related  
derivatives  
*Tetrahedron* **2014**, *70*, 1437-1450.  
DOI information:  
10.1016/j.tet.2014.01.013、査読有

Nobutaka Kikue, Tetsuya Takahashi, and  
Hiroshi Nishino,\*  
Mn(III)-Based Oxidative Cyclization of  
*N*-Aryl-3-oxobutanamides. Facile  
Synthesis and Transformation of  
Substituted Oxindoles  
*Heterocycles* **2015**, *90*(1), 540-562.  
DOI: 10.3987/COM-14-S(K)57、査読有

Risa Matsumoto and Hiroshi Nishino,\*  
Advanced Synthesis of Dihydrofurans.  
Effect of Formic Acid on the Mn(III)-Based  
Oxidation,  
*Synth. Commun.* **2015**, *45*(15), 1807-1816.  
DOI:10.1080/00397911.2015.1049618、査読有

Nguyen Van Ha\* and Hiroshi Nishino,  
Formation of Endoperoxides from  
Mn(III)-Induced Reaction of  
1,1-Diarylethenes, Diketene and Ethanol  
*Vietnam J. Chem.* **2015**, *53*(2), 210-214.  
DOI: 10.15625/0866-7144.2015-00117、査読有

〔学会発表〕(計60件)

本田藍子・西野 宏、アリルアルコール類  
を用いたスピロインデン類および2*H*-クロメ  
ン類の合成、第50回化学関連支部合同大会  
外国人研究者交流国際シンポジウム、2013  
年(平成25年)7月6日、北九州国際会議  
場、講演予稿集、p 170 (2013)。

森川 雅弘・西野 宏、マンガン(III)に  
基づく酸化的環化反応をカギ反応とする複

素環化合物の合成、第43回複素環化学討論  
会、2013年(平成25年)10月17~19日、  
長良川国際会議場(岐阜市)、講演要旨集、  
p173-174 (2013)。

時重恵太・西野 宏、炭素鎖の両末端にア  
ザピシクロ環を結合したダンベル型化合物  
の合成研究、2013年日本化学会中国四国大会、  
2013年11月16~17日、広島大学、講演要旨  
集、p 153 (2013)。

久野和樹・西野 宏、新奇ラジカルビルデ  
イングブロックを用いた酢酸マンガン(III)  
による酸化反応、2013年日本化学会中国四国  
大会、2013年11月16~17日、広島大学、講  
演要旨集、p 175 (2013)。

Pierre Mkounga,\* Blandine Marlyse  
Ouahouo, Hayato Ishikawa, Gabriele Sass,  
Hiroshi Nishino, and Augustin Ephrem  
Nkengfack, New bioactive triterpenoids  
derivatives from African mistletoe  
*Globemituladinklagei* (Engler) Van Tieghem  
and *Tapinanthusbangwensis* (Engl. et K.  
krause) Denser, 第31回メディシナルケミ  
ストリーシンポジウム、2013年11月20~22  
日、広島アステールプラザ。

Hiroshi Nishino, Mn(III)-Based  
Oxidative Radical Cyclization. Synthesis  
from Small Ring to Large Ring,  
*International Kick-Off Symposium For  
ISMBCB*, Kumamoto University, Japan,  
December 2, 2013, Abstracts, p 6 (2013)。

羽田野 俊介・西野 宏、1, -アルカジ  
エン類とマロン酸誘導体の Mn(III)に基づく  
酸化的ドミノ環化反応、第1回キラル分子科  
学研究会、2014年3月23~24日、熊本大学  
くすのき会館。

松本千明・西野 宏、Mn(III)に基づく分  
子内付加反応によるジヒドロフラン環を縮  
環した新規シクロファン類の合成、日本化学  
会第94春季年会、2014(平成26)年3月27  
30日、名古屋大学、講演予稿集 CD-ROM、**1A3-51**  
(2014)。

松本梨沙・西野 宏、Mn(III)に基づくカ  
ゴ型化合物やトリポダント類の合成、日本化  
学会第94春季年会、2014(平成26)年3月  
27 30日、名古屋大学、講演予稿集 CD-ROM、  
**1A3-52** (2014)。

松本 千明・西野 宏、Mn(III)に基づく  
分子内付加反応を用いた新規ナフタレンコ  
ア型大環状化合物の合成、第44回複素環化  
学討論会、2014年(平成26年)9月10~12  
日、札幌市民ホール、講演要旨集、p 311-312  
(2014)。

齊 沁・西野 宏、*N*-Aryl-3-oxobutanamide 類と enaminone 類の酢酸マンガ(III)に基づく反応を利用した官能基化された pyrrolin-4-one 類の合成および反応、2014 年日本化学会中国四国支部大会、2014 年 11 月 8～9 日、山口大学、講演予稿集、**2E10**、p. 113 (2014).

萩原大地・西野 宏、(メトキシナフチル)ブタンジオン類の酢酸マンガ(III)による酸化反応、第 47 回酸化反応討論会、2014 年 11 月 14～15 日、市民会館崇城大学ホール、講演予稿集、p. 74-76 (2014).

AKAZAKI, Chiaki; NISHINO, Hiroshi, Synthesis of Benzocarbazole Derivatives Using Oxidative Radical Reaction with Mn(III)-Enolate Complex as a Key Reaction and Development to the New Organic EL Materials, 日本化学会第 95 春季年会、2015 (平成 27) 年 3 月 26～29 日、日本大学船橋キャンパス、Abstracts, CD-ROM, **2G2-01** (2015).

AKAZAKI, Chiaki; NISHINO, Hiroshi, Synthesis of New Benzocarbazole Derivatives as an Organic EL Material Using Mn(III)-Based Oxidative Radical Reaction, *The 10th International Student Conference on Advanced Science and Technology* (ICAST) 2015, Surabaya, Indonesia, September 17th-18th, 2015.

Shun Kawabata and Hiroshi Nishino, Reaction of 3-Acetyl-1-phenyl-2-pentene-1,4-dione with Indole and the Related Reactions, *The 10th International Student Conference on Advanced Science and Technology* (ICAST) 2015, Surabaya, Indonesia, September

井上 健・西野 宏、インドール-2-カルボン酸とアルケン類を用いた Mn(III)酸化による 4,9-dihydropyrano[3,4-*b*]indol-1(3*H*)-one 類の合成、2015 年日本化学会中国四国支部大会、2015 年 11 月 7～8 日、岡山大学、講演要旨集、p171 (2015).

本田藍子・林 秀輝・井邊裕介・小林 慎・酒井伸吾・佐々木淳一・西野 宏、環状 - ヒドロキシケトン類および関連化合物の環拡大反応に関する研究、第 45 回複素環化学討論会、2015 年 11 月 19～21 日、早稲田大学国際会議場、講演要旨集、p 237-238 (2015).

AKAZAKI, Chiaki; NISHINO, Hiroshi, Study on the Efficient and Convenient Synthesis of Benzocarbazole Derivatives Using Oxidative Radical Reaction and

Evaluation of Organic EL Property, *PacificChem 2015*, Decmber 15th-20th, 2015, Hawaii, Abstracts, **1884** (2015).

和田 凌成・西野 宏、酢酸マンガ(III)酸化系におけるギ酸の添加効果、日本化学会第 96 春季年会、2016 (平成 28) 年 3 月 24～27 日、同志社大学京田辺キャンパス、講演予稿集 CD-ROM、**1F6-28** (2016).

その他、41 件。

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等  
<http://www.nishino-labo.jp>

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者  
西野 宏 (NISHINO Hiroshi)  
熊本大学大学院自然科学研究科理学専攻  
化学講座・教授  
研究者番号：5 0 1 4 5 2 8 1

(2) 研究分担者  
( )

研究者番号：

(3) 連携研究者  
( )

研究者番号：