

氏 名 (本籍)	いな 稲	もと 本	きよ 浄	ふみ 文
学位の種類	博 士 (薬 学)			
学位記番号	薬 第 504 号			
学位授与年月日	平成 18 年 1 月 18 日			
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当			

学位論文題目

効率的複素環構築法の開発を指向した新規遷移金属触媒反応の  
開拓

論文審査委員	(主 査) 教 授	坂 本 尚 夫
	教 授	山 口 雅 彦
	教 授	岩 淵 好 治

# 論文内容要旨

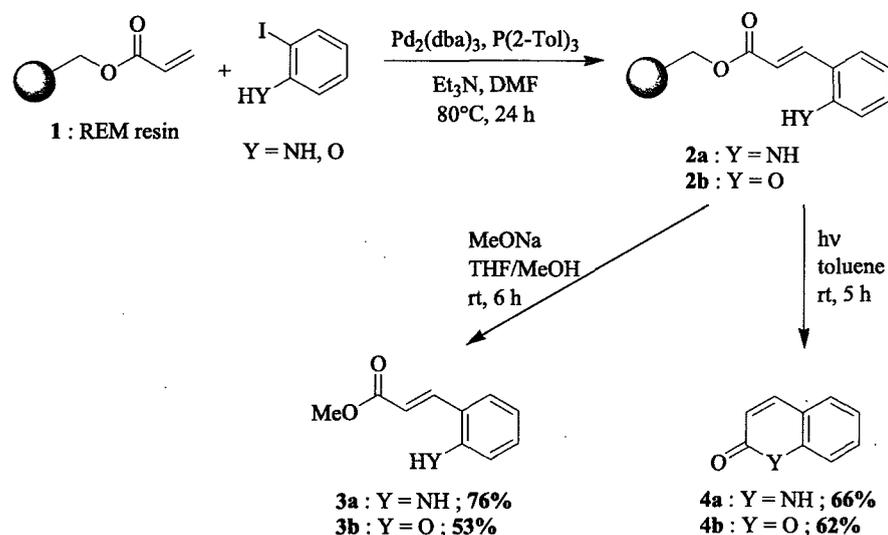
生理活性化合物は、天然物および化学合成品のいずれの場合においても、複素環骨格を有していることが多く、その効率的構築法の開発は、古くから有機化学分野における重要な研究テーマのひとつとして位置づけられてきた。また、種々の複素環化合物が幅広い薬理的性質を持っているばかりでなく、それらを誘導体化することでより強い生理活性が得られることもあり、高いレベルでの「多様性を可能にする合成法」の確立は、特に新規医薬品開発においては現在でも大きな注目を集めるものである。

著者はこれまで、近年発展のめざましい遷移金属触媒反応の中でも特に「パラジウム」および「ニッケル」触媒反応を用いて、新規素反応の開発を含めた効率的複素環構築法の開拓を行ってきた。それぞれの研究結果の概要について以下に述べる。

## 1. 固相合成法を利用した複素環化合物合成

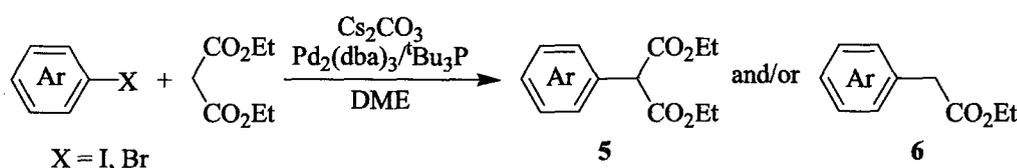
固相上での新規な複素環化合物合成法の開発を目的として、著者ははじめに、パラジウム触媒 Heck 反応と続く環化反応を用いた縮合複素環化合物合成を検討した。合成戦略としては、アクリル酸を担持した REM レジン **1** に対して 2 位に求核性原子を持つ芳香族ハロゲン化物を用いた Heck 反応を行い、ついで光照射による *cyclorelease* を利用した環化反応により 2-(1*H*)-quinolinone (**4a**) および coumarin (**4b**) を得る、というものである。検討の結果、REM レジン **1** と 2-iodoaniline または 2-iodophenol との Heck 反応の後得られるレジン **2** を、toluene 中、400 W 高圧水銀ランプで照射することにより、アルケンの光異性化とそれに続く環化反応を利用した *cyclorelease* を行い、2-(1*H*)-quinolinone (**4a**) および coumarin (**4b**) をそれぞれ 66% および 62% の収率で得た (Scheme 1)。この *cyclorelease* により生成する化合物の純度は非常に高く、レジンを濾別した後、反応溶媒を留去するだけで、ほぼ単一の化合物が得られる。操作の簡便性や最終生成物の純度の確保といった点からも、この新規な複素環化合物構築法は、非常に有用なものである。

Scheme 1. Photoinduced *Cyclorelease* for Condensed Heteroarene Synthesis



また、固相上での活性メチレン化合物を用いた複素環化合物合成の基礎検討の過程で、著者は、芳香族ハロゲン化合物と活性メチレン化合物のパラジウム触媒クロスカップリング反応において、特にマロン酸エステルを基質に用いた場合、反応条件をコントロールすることにより、クロスカップリング反応による生成物 **5** と、さらにそれが系内で脱アルコキシカルボニル化した生成物 **6** を区別して合成できることを見いだした (Scheme 2)。特に芳香族ハロゲン化合物に触媒的に一段階で酢酸単位を導入する手法はこれまで確立されていなかったことから、この脱アルコキシカルボニル化を伴うクロスカップリング反応は非常に意義深いものである。

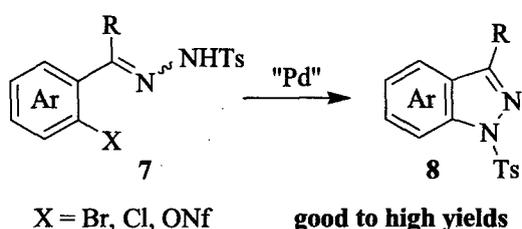
**Scheme 2. Pd-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Aryl Halides with Active Methylenes and Subsequent Dealkoxycarbonylation**



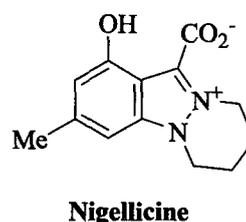
**2. 分子内パラジウム触媒アミノ化反応を用いたインダゾール環構築法**

インダゾール類は多様な生理活性を示すことが知られている化合物群であるが、特に 3 位置換インダゾール類の効率的合成法はこれまで知られていなかった。著者は、種々の 2-ハロフェニルケトンから容易に調製できるヒドラゾン誘導体 **7** の分子内パラジウム触媒アミノ化反応により、幅広い置換基を有する 3 位置換インダゾール類 **8** の合成が可能であると考え、実験を行った。その結果、種々の芳香族臭化物、塩化物およびスルホネートの分子内アミノ化反応が非常に穏和な条件下進行し、良好な収率で 3 位置換インダゾールを合成することができた (Scheme 3)。官能基共存性の高い、非常に実用的な反応系を構築できたと考えている。さらに、この閉環反応を鍵とする、インダゾール骨格を有する天然物である nigellicine の合成も行った (Figure 1)。

**Scheme 3. 3-Substituted Indazoles Synthesis**



**Figure 1. Nigellicine Synthesis**

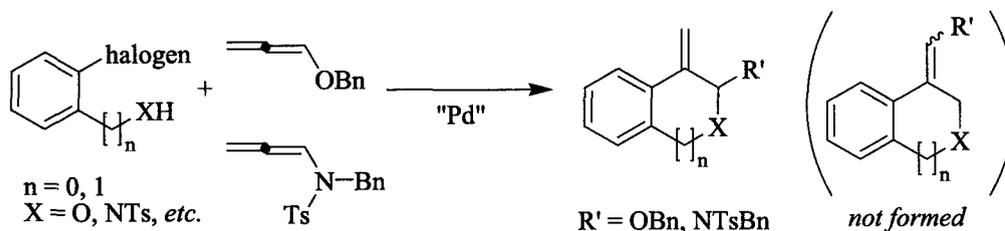


**3. アレンを用いたパラジウム触媒環化反応**

パラジウム触媒環化反応は、炭素環化合物および複素環化合物を構築するための非常に有用な手法であり、その中でもアレンの carbopalladation と続く  $\pi$ -アリルパラジウム中間体の生成、さらに分子内でのヘテロ原子またはカルボアニオンによる求核反応を経る環状化合物構築は特に有用である。著者はこの環化反応にヘテロ原子置換アレンを用いることにより、高位置選択的に官能基化された複素環化

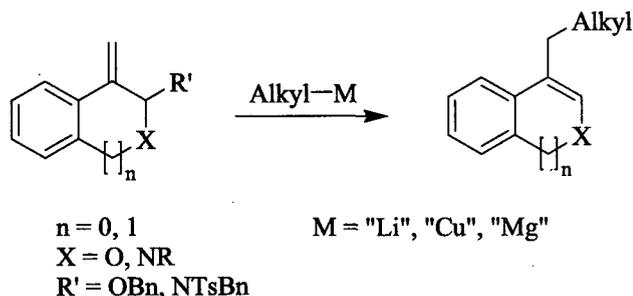
化合物が構築できることを見いだした。酸素原子置換アレン 9 または窒素原子置換アレン 10 を用いて反応を行ったが、5 員環および 6 員環形成反応いずれの場合においても単一の環化生成体のみが得られた (Scheme 4)。

**Scheme 4. Pd-Catalyzed Annulation Reaction of Heteroatom-Substituted Allenes**



また、上記の環化反応により得られる生成物の合成化学的応用を検討している過程で、著者は、導入できる置換基に制限はあるものの、アルキル金属試薬が、エキソメチレン部位にこれまで前例のない  $S_N2'$  型の置換反応を起こし、容易にアルキル側鎖が導入できることも見いだした (Scheme 5)。

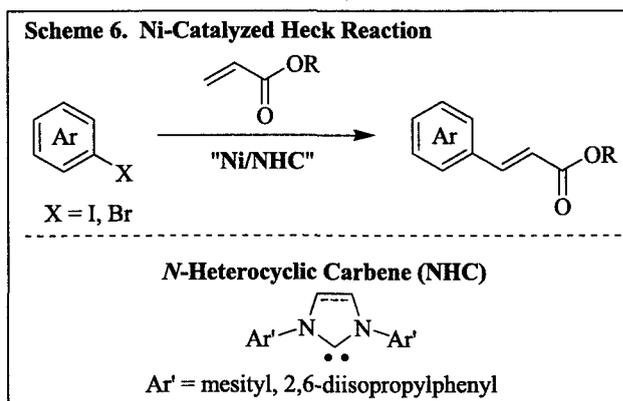
**Scheme 5. Unprecedented  $S_N2'$ -Type Reaction of Alkyl Metal Reagents**



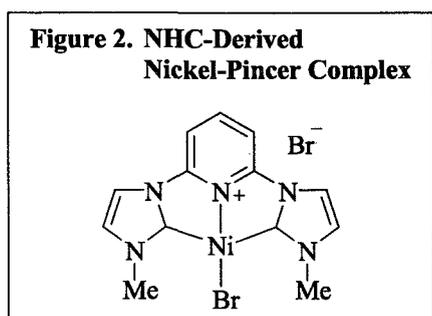
#### 4. ニッケル触媒 Heck 反応の開拓

遷移金属触媒を用いる "炭素-炭素結合生成反応" は、基本的ではあるが非常に重要な分子構築手段のひとつとして位置づけられており、その中のひとつにパラジウム触媒 Heck 反応がある。これまでに様々な高活性触媒系が報告されているが、それらは厳密な無水条件が必要であったり、比較的高価なリガンドを用いているなど、改善の余地も残されている。著者は、より安価かつ安定な触媒系の探索を検討している過程で、

これまで進行が困難であるとされてきた、ニッケル触媒による Heck 反応が、*N*-heterocyclic carbene (NHC) をリガンドとすることで円滑に進行することを見いだした。種々の芳香族ヨウ化物および臭化物の反応が、還元剤の存在なしに進行し、おおむね良好な収率で目的生成物を与えた (Scheme 6)。加えて著者は、



NHC 由来 pincer 型ニッケル錯体 (Figure 2) も調製し、これが上述の NHC を用いた触媒系と同様に Heck 反応において活性であることを見出した。



## 審査結果の要旨

論文提出者は、近年発展のめざましい遷移金属触媒反応の中で、パラジウム及びニッケル触媒反応を用いて、新規素反応の開発を含めた効率的複素環構築法の開拓を行い、その研究の経緯と成果を本論文として纏めている。

はじめに、固相上での新規な複素環化合物合成法の開発を目的として、パラジウム触媒 Heck 反応に続く環化反応を用いた縮合複素環化合物合成を検討し、アクリル酸を担持した REM レジンに対して 2 位に求核性原子を持つ芳香族ハロゲン化物を用いた Heck 反応を行い、次いで光照射による cyclorelease を利用した環化反応と簡便な操作によって、非常に純度の高い 2(1*H*)-quinolinone 及び coumarin を効率よく合成している。

また、固相上での活性メチレン化合物を用いた複素環化合物合成の基礎検討の過程で、芳香族ハロゲン化物と活性メチレン化合物とのパラジウム触媒クロスカップリング反応において、マロン酸エステルを基質に用いた場合、反応条件をコントロールすることにより、クロスカップリング反応による生成物とこの生成物が系内で脱アルコキシカルボニル化した生成物を区別して合成できることを見だし、芳香族ハロゲン化物に触媒的に一段階で酢酸単位を導入する手法を確立した。

続いて、多様な生理活性を示すことが知られているインダゾールの効率的合成法を検討し、2-ハロフェニルケトンから容易に調製できるヒドラゾンの分子内パラジウム触媒アミノ化反応により、幅広い置換基を有する 3-置換インダゾールの合成に成功している。すなわち、種々の芳香族臭化物、塩化物およびスルホネートの分子内アミノ化反応が非常に穏和な条件下進行し、良好な収率で 3-置換インダゾールを生成する。この閉環反応を鍵とするインダゾール骨格を有する天然物である nigellicine の合成にも成功した。

さらに、パラジウム触媒環化反応を用いて、ヘテロ原子置換アレンの carbopalladation と続く  $\pi$ -アリルパラジウム中間体の生成、さらに分子内でのヘテロ原子またはカルボアニオンによる求核反応を組み合わせにより、高位置選択的に官能基化された複素環化合物が構築できることを見出した。

また、パラジウム触媒を用いる炭素-炭素結合生成反応の一つである Heck 反応をより安価かつ安定なニッケル触媒系で実施可能とする知見を発見した。すなわち、ニッケル触媒系では進行が困難であるとされてきた Heck 反応が、*N*-heterocyclic carbene (NHC) をリガンドとすることで円滑に進行することを見出した。種々の芳香族ヨウ化物及び臭化物を基質とする反応が還元剤の存在なしに進行し、おおむね良好な収率で目的生成物を生成した。加えて、NHC 由来 pincer 型ニッケル錯体を調製し、これが NHC を用いた触媒系と同様に Heck 反応において活性であることを見出した。

このように、本論文はパラジウム及びニッケル触媒クロスカップリング反応を用いる効率的な複素環構築法の開拓と共に、新たなリガンドの調製を含む新規素反応の開発についても記載し、医薬品創製の基礎研究に資する内容であり、博士(薬学)の学位論文として合格と認められる。