

分子置換型環化付加反応を用いた革新的複素環合成法の開発

Synthesis of Heterocyclic Compounds from Heterocyclic Compounds

京都大学大学院工学研究科材料化学専攻 助教 倉橋 拓也

Department of Material Chemistry, Graduate School of Engineering, Kyoto University,

Takuya Kurahashi

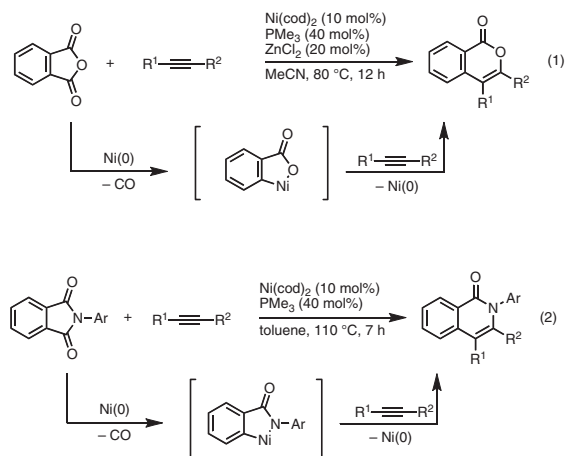
1. 緒言

複素環化合物は、有機機能性材料や医薬品などの多岐にわたる有用物質に含まれる主要骨格である。その理由が複素環構造の多様性に由来するとも言える。したがって、複素環合成法の継続した開発は現代社会を物質面から支えるためにも必要不可欠である。環構造を一挙に構築でき、さらに位置および立体の各選択性に関して高いレベルでの制御が可能な遷移金属触媒を用いた複素環合成法の開発は、長年にわたって多くの化学者の関心を集める重要な研究領域となってきた。ところが、構造・置換様式など複素環が有する潜在的多様性に比べれば、従前の合成法を用いて合成が可能な複素環化合物は未だ限られていると言える。この様な状況を鑑み、既存の反応形式の範疇にない環化付加反応の開発を試みた。すなわち、合成入手容易な複素環化合物の一部から分子を脱離させて、かわりに違う分子で置き換える、分子置換型環化付加反応を開発し、従来法では不可能であった置換様式あるいは構造を有する複素環化合物群の合成法の開発に取り組んだ。これまでに検討した結果の詳細について報告する。

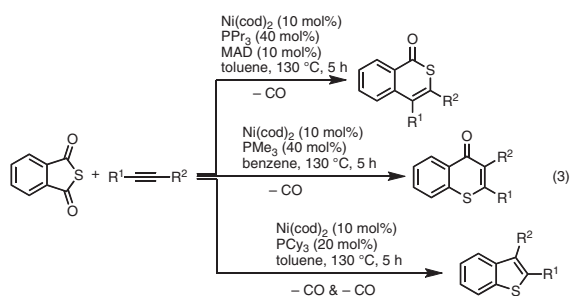
2. 脱カルボニル環化付加反応

ニッケルを触媒として用いることにより、五員環酸無水物のニッケル金属錯体への酸化的付加および脱カルボニルにより五員環ヘテロニッケラサイクルが生成することに着目した。実際に、この鍵反応を触媒反応に組み込むことで、炭素—炭素不飽和化合物との反応により、六員環複素環化合物が単工程で得られることを見出

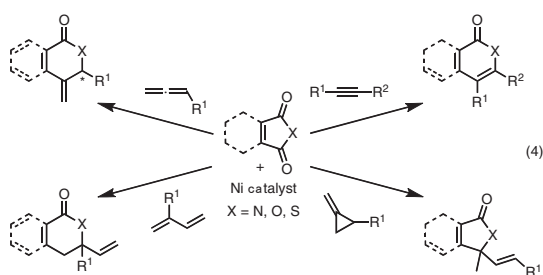
した(式1)。これは、複素環化合物のカルボニル基を一酸化炭素分子として脱離させ、かわりに炭素—炭素結合に置き換えて、新たに複素環を合成する分子置換型環化付加反応であり、従来の有機合成にはない新しい反応形式による複素環合成法である。開発した反応を用いれば、無水フタル酸とアルキンとを反応させることによりベンゾ縮環複素環化合物であるイソクマリンが得られることを明らかにした。なお、従来法による[2+2+2]環化付加反応を用いた合成法では、ベンザインと二酸化炭素、アルキンを組み合わせる必要があるため未だ達成されていない。



また、アミド基の炭素—窒素結合が、カルボニル基を手がかりにしたニッケルへの酸化的付加により切断できることを見出し、この反応素過程を分子置換型環化付加反応に組み込むことに成功した。例えば、フタルイミドとアルキンを用いた場合、カルボニル基をアルキンで置換する形式の環化付加反応により、イソキノロンが得られることを明らかにした(式2)。本反応は、これまでに前例のない炭素—窒素結合の切断および炭素—炭素不飽和結合の挿入による、カルボアミノ化を鍵とする反応である。複素環新規合成法としてのみならず、遷移金属触媒による不活性結合の新しい活性化法としての応用が期待できる。



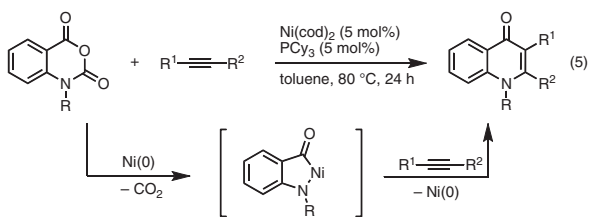
さらに、脱カルボニルを用いた分子置換型環化付加反応では、反応条件を選択することにより、脱離させるカルボニル基の数と、炭素—炭素結合が置換・挿入する位置を制御できる事を明らかにした。例えば、無水チオフタル酸とアルキンの脱カルボニルを利用した分子置換型環化付加反応では、反応条件を選択することにより一種類の原料複素環化合物から三種類の異なる構造を有する複素環が選択的に合成できることがわかった(式3)。



脱カルボニルを利用した分子置換型環化付加反応には、アルキンのみならずジエンやアレンなど様々な炭素—炭素不飽和化合物を用いることができ、立体・位置選択的複素環合成に応用が可能である(式4)。例えば、アレンを用いた無水フタル酸との反応では、光学活性リン配位子を用いることにより分子置換型不斉環化付加が進行することを見出した。さらに、炭素—炭素不飽和化合物として、メチレンシクロプロパンを用いた場合には、脱カルボニル環化付加反応においてC1合成素子として利用できることを新たに見出した。遷移金属触媒反応において、メチレンシクロプロパンは様々な分子骨格を構築するための有用な合成素子として多用されてきた。しかし、そのほとんどがメチレンシクロプロパンをC3合成素子として利用する反応であり、本研究のようにC1合成素子として利用した前例はない。本研究では、メチレンシクロプロパンをC1合成素子、すなわち二置換カルベン等価体として利用できる事を示した。

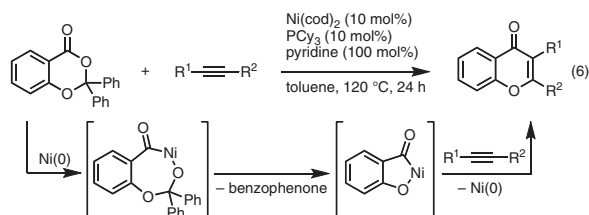
3. 脱炭酸環化付加反応

六員環複素環化合物のニッケル錯体への酸化的付加および脱炭酸を用いて、炭素—炭素不飽和化合物との環化付加反応に応用することもできる。つまり、六員環複素環化合物のニッケル錯体への酸化的付加および脱炭酸を用いて、五員環ヘテロニッケラサイクルを調製することにより、炭素—炭素不飽和化合物との環化付加反応に応用できることを示した。例えば、イサト酸無水物とアルキンを用いた場合には、抗菌作用などの生理活性を示す医薬品合成中間体として多用されているキノロン誘導体が単工程で得られる(式5)。鍵反応である脱炭酸は、脱カルボニルとは異なりニッケル錯体からの解離が容易であるため、比較的穏やかな条件でも進行する。したがって、脱炭酸を利用した分子置換型環化反応は高い位置および官能基選択性が実現でき、その有効性とさらなる可能性を有していると言える。

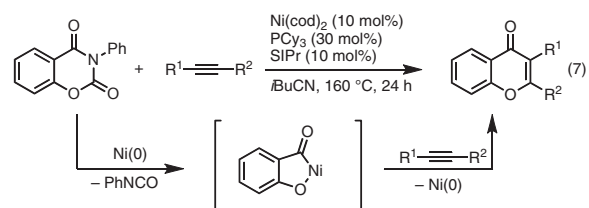


4. β-酸素脱離を利用した環化付加反応

分子置換型環化付加反応は、β-酸素脱離を反応素過程に組み込むことにより、脱カルボニルや脱炭酸のみならずケトンや脱離させて、かわりに炭素—炭素結合に置換する反応にも適応できる。例えば、サリチル酸とベンゾフェノンの脱水反応により合成したサリチルケタールをニッケル触媒存在下でアルキンと反応させると、ニッケル錯体への酸化的付加およびβ-酸素脱離によりベンゾフェノンが脱離して、アルキンが挿入することで、クロモンが高位置選択的かつ高収率で得られる (式6)。

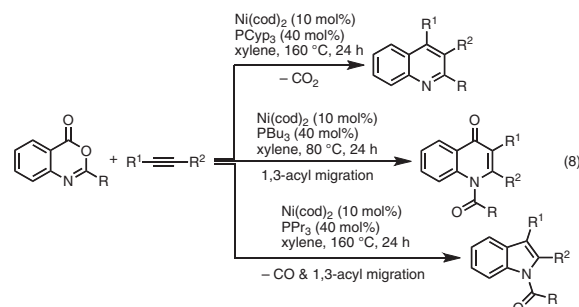


また、ケトンのみならずイソシアネートを脱離基として用いた分子置換型環化付加反応により、同様にクロモンが収率良く得られることも見出した (式7)。この反応では、SIPr カルベン触媒の添加によって目的環化付加体の収率が向上する。分子置換型環化付加反応の進行に伴って生成するイソシアネートを SIPr カルベン触媒によって三量化させてニッケル触媒に対して不活性化することにより、副反応であるアルキンとイソシアネートによる [2+2+2] 環化付加反応を抑制している。

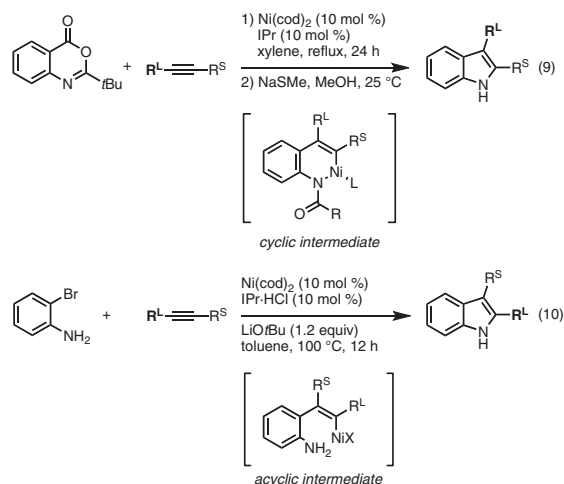


5. 新規インドール合成法の開発

アントラニル酸から単工程で調製できるベンゾオキサジノン誘導体を用いた分子置換型環化付加反応による含窒素複素環化合物の合成を試みた (式8)。その結果、ニッケル錯体への酸化的付加の位置、脱離・転位形式を制御することにより、キノリンや、キノロン、インドールが選択的に合成できる事を見出した。一般に、パラジウム触媒を用いた *o*-ハロアニリンとアルキンによる Larock インドール合成では、立体的に嵩高い置換基がインドールの2位に置換したインドールが主生成物として得られる。一方、開発した分子置換型環化付加反応を用いれば、

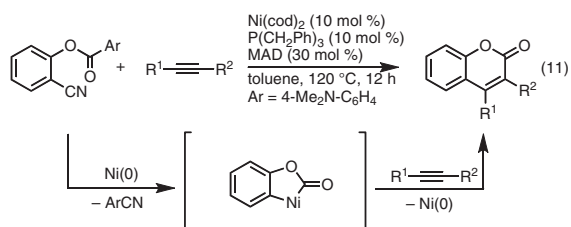


Larock インドール合成により得られるインドールとは逆の位置異性体を選択的に合成できることがわかった。また、Larock 型反応にニッケル触媒を用いた場合でも、分子置換型環化付加反応とは位置選択性が逆転することを確認した (式9、式10)。この位置選択性の逆転は、分子置換型環化付加反応では環状ニッケル錯体にアルキンが挿入するのに対して、Larock 型反応では非環状ニッケル錯体にアルキンが挿入することに由来しているのではないかと考えている。



6. 炭素-炭素の結合切断を伴った環化付加反応

分子置換型環化付加反応を研究開発している過程で、炭素—ニトリル結合と炭素—カルボニル結合の二つの炭素—炭素 σ 結合の切断を伴った新規環化付加反応を見出した。すなわち、2位にアリールカルボキシ基を有するベンゾニトリルをニッケル触媒存在下、アルキンと反応させることにより、クマリンが高収率で得られることがわかった (式 11)。助触媒として立体的に嵩高いルイス酸である MAD を用いた場合にのみ、効率的に環化付加反応が進行した。MAD の代わりに AlMe_3 や BPh_3 を用いた場合には全く目的物が得られなかった。今後、詳細な反応機構の解析を行っていきたい。



7. まとめ

本研究では分子置換型環化付加反応による複素環化合物の合成法を開発した。今後の応用展開として、従来法では合成が困難な複素環化合物の分子置換型環化反応による簡便合成を見込んでいる。また、開発した反応生成物の中には生理活性物質合成における有用な中間体も含まれており、今後は有用物質などの効率的合成も検討したい。

8. 謝辞

本研究を遂行するにあたり近畿地方発明センターから研究開発助成金を賜りましたことを心より感謝申し上げます。ご指導を賜りました松原誠二郎教授に深く感謝いたしております。また研究を推進してくれた学生諸氏に厚く御礼申し上げます。