

学生番号 G14-402

氏名 南 英輝

題目 不飽和結合の特性を活用する新規タンデム反応の開発

英文題目 Development of novel tandem reaction utilizing characteristics of unsaturated bond

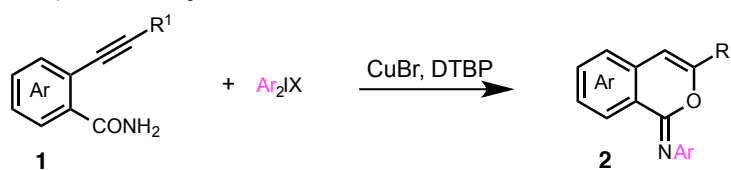
1. 背景

含窒素および含酸素複素環骨格は、天然物や合成医薬品など多くの生物活性化合物に見られる重要な骨格であり、適切に官能基化された複素環化合物を効率良く合成する方法の開発は薬学において極めて重要である。複素環骨格構築法の1つに、遷移金属触媒により活性化された炭素-炭素不飽和結合に対するヘテロ原子の分子内環化付加反応がある。この反応の特徴としては、①基質の調製が容易、②原子効率が低い、③位置選択的合成が可能、④反応条件が緩和などが挙げられる。また、超原子価有機ヨウ素化合物は有機遷移金属化合物とよく似た反応性を有し、ヘテロ原子や不飽和結合のアリール化をはじめとして近年活発に研究がなされている。そこで筆者は不飽和結合を有する芳香族化合物としてフェニルアセチレン誘導体に着目し、ジアリールヨードニウム塩によるアリール化をトリガーとする新規タンデム反応による複素環化合物の合成に着手した。

2. 本論

1) 2-アルキニルベンズアミド体を用いる新規タンデム反応の開発

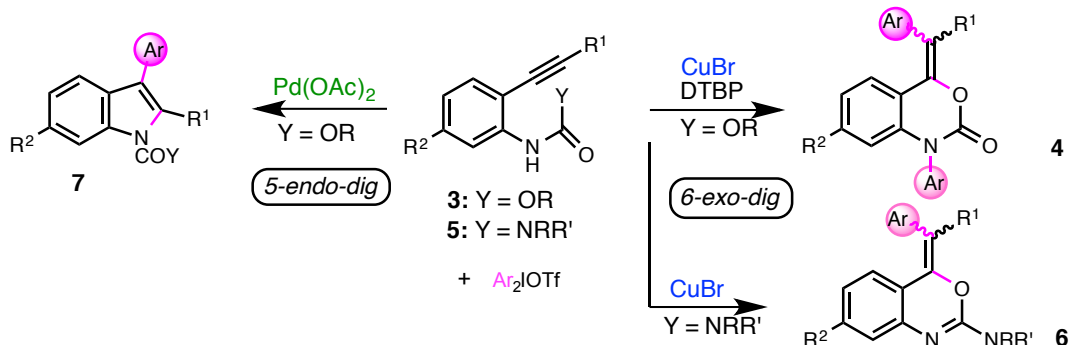
合成容易で安定、長期保存可能な 2-アルキニルベンズアミド体 **1** を原料とし、ジアリールヨードニウム塩との反応を検討した。CuBr 触媒存在下、塩基として 2,6-ジ-*tert*-ブチルピリジン (DTBP) を用いると、アミド窒素のアリール化とともに 6-*endo-dig* 環化が連続的に進行し、イミノイソクマリン体 **2** が良好な収率で得られた。アリール化の対象としては窒素原子以外にアミド酸素やアルキニル不飽和結合、芳香環が考えられるが、本反応では *N*-アリール化が優先的に進行した。また環化反応に関しては、5-*exo-dig* 環化よりも 6-*endo-dig* 環化が優先した結果、位置選択的に反応が進行し、イミノイソクマリン体 **2** が得られたと考えられる。



2) 2-アルキニルフェニルカルバメート体、2-アルキニルフェニルウレア体を用いる新規タンデム反応の開発

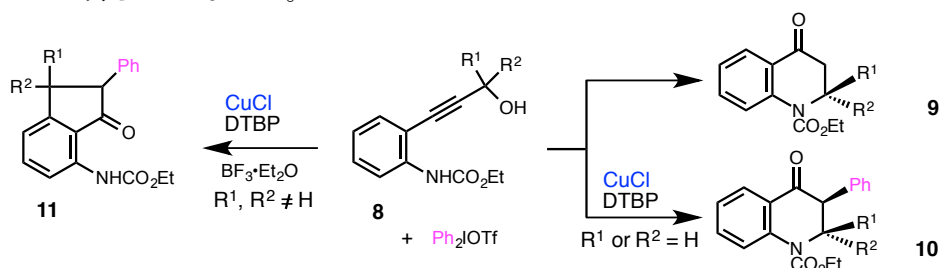
ベンズアミド体 **1** ではアルキニル基のオルト位に電子求引性のアミド基が結合しているため三重結合の電子密度が低下し、三重結合炭素のアリール化が進行しなかったと推測された。そこでオルト位に電子供与性のカルバメート基やウレア基が結合した化合物に対して反応を検討した。CuBr 触媒と DTBP 塩基存在下、カルバメート体 **3** とアリールヨードニウム塩の反応では、カルバメート窒素とアルキン炭素がアリール化され、同時に 6-*exo-dig* 環化が進行し、乳がん治療薬タモキシフェンなどに見られる合成に多段階を要する四置換アルケン構造を有するオキサジン-2-オン体 **4** をワンポットで得ることに成功した。ウレア体 **5** とアリールヨードニウム塩の反応の場合、DTBP 塩基を加えない方が反応が円滑に進行し、最終的にアルキン炭素のみがアリール化されたオキサジン-2-アミン体 **6** が生成した。本反応で得られた化合物の立体配置は X 線結晶構造解析およ

び NMR 解析により決定した。カルバメート体 **3** の反応の触媒として CuBr の代わりに Pd(OAc)₂ を使い、DTBP を加えずに反応を行うと環化の位置選択性が 5-endo-dig 環化に変化して、インドール体 **7** が得られることを見出した。



3) 2-プロパルギルフェニルカルバメート体を用いる新規タンデム反応の開発

次にアルキニル基としてプロパルギルアルコール基が結合したカルバメート体 **8** の反応を検討した。0.1 当量のジフェニルヨードニウム塩との反応では、系内で生成したと考えられる少量の酸による Meyer-Schuster 転位/Michael 付加反応が連続的に進行し、2,3-ジヒドロ-4-キノロン体 **9** が得られた。二級プロパルギルアルコール体を原料とし、2 当量のジフェニルヨードニウム塩と CuCl 触媒、DTBP 塩基共存下反応を行うと、カルボニル基の α 位がフェニル化された 2,3-ジヒドロ-4-キノロン体 **10** が *trans* 選択的に得られた。一方、三級プロパルギルアルコール体を用いると α,β -不飽和ケトン中間体に Michael 付加反応が進行せず、反応系に BF₃ · Et₂O を追加して過酷な条件下で反応を継続することにより Friedel-Crafts アルキル化が進行し、2,3-ジヒドロインドノン体 **11** が生成することが明らかとなった。



3. 結論

フェニルアセチレン誘導体のオルト位に電子求引性基を有するベンズアミド体 **1** および電子供与性基を有するカルバメート体 **3** 並びにウレア体 **5** を原料として、ジアリールヨードニウム塩との反応を検討した。三重結合の電子密度が低下しているアミド体 **1** の場合、窒素原子のみがアリール化されたが、三重結合の電子密度がアミド体 **1** より高いカルバメート体 **3** 及びウレア体 **5** の場合には、三重結合炭素もアリール化されることが明らかとなった。オルト位置換基の電子供与能の差異により、類似原料から種々の複素環化合物を合成することができた。またプロパルギルフェニルカルバメート体 **8** を原料とした場合、カルボニル基の α 位炭素のアリール化が進行することを見いだすことができた。上述した反応は、アリール化の触媒である銅イオンあるいはパラジウムイオンが同時に環化反応の触媒でもあり、不飽和結合の特性と遷移金属の多触媒能を利用した新規タンデム反応による様々な複素環化合物の合成法を確立することに成功した。