

京都大学	博士（薬科学）	氏名	岡野 晃典
論文題目	パラジウム触媒を用いたアレン及びアルキンへの連続環化反応による二環性複素環構築法の開発		

触媒的連続環化反応の開発は、反応試薬・溶媒・廃棄物の削減をはじめとする環境負荷軽減と化学変換の効率化の観点から、極めて重要な研究課題である。著者は連続環化を引き起こす反応基質としてアレンとプロパルギル化合物に着目し、新規触媒的連続環化反応による縮環型複素環構築法の確立を目的として、本研究に着手した。

1. パラジウム触媒を用いたアレニックブロモアルケンの連続環化反応による多環式複素環の一挙構築

アレンにアリールまたはアルケニルハライドとパラジウム触媒を作用させると、カルボパラデーションにより π -アリル錯体を生成し、さまざまな求核剤と反応することが広く知られている。これまでに、求核部位を有するアルケニルハライドを用いた分子間カルボパラデーションを経由した環化反応の例がいくつか見出されているが、連続分子内反応を用いた二環式骨格の構築に成功した例は報告されていなかった。著者はアレニックブロモアルケン **1** に対して、塩基性条件下において触媒量の $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ を作用させると、縮環型二環性複素環 **2** が収率良く生成することを見出した (**Scheme 1**)。さらに著者は、本反応が縮環型中員環やベンゾアゼピン骨格を有する三環性複素環の合成にも広く適用できることを明らかにした。

$n = 1-3, R = \text{H, Me, } ^i\text{Pr}$
 $\text{Nu} = \text{NTs, NNs, O, or C(CO}_2\text{Me)}_2$

Scheme 1. Palladium(0)-Catalyzed Domino Cyclizations of Allenic Bromoalkenes

2. パラジウム触媒を用いたプロパルギルブロミドの連続環化反応による二環性複素環の一挙構築

プロパルギル化合物はパラジウム触媒存在下において、二分子の求核剤と反応することが広く知られている。二つの反応部位を有する求核種との反応を利用した環化反応も数例報告されているが、いずれも外部求核体による分子間反応を経由した反応であり、連続分子内反応に関する知見は皆無であった。最近著者の所属グループは、ブロモアレンがアリルジカチオン等価体として機能する性質を見出し、本反応性を利用した含窒素中員環や多環式スルファミドの効率的合成法の開発に成功している。この

$n = 1, 2$
 $R^1, R^2 = \text{Me, (4-Me)C}_6\text{H}_4, (2\text{-NO}_2)\text{C}_6\text{H}_4$

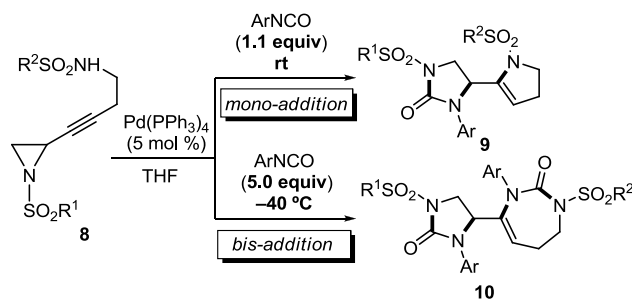
Scheme 2. Direct Construction of Fused or Linked Heterocycles in the Presence of a Palladium(0) Catalyst

Scheme 3. Formation of Fused Heterocycles with 2-Alkynylazetidine **6** via Ring-Expand Reaction in the Presence of a Palladium(0) Catalyst

ような背景下、著者は両末端に求核部位を有するブロモアレンを用いた新規連続環化反応の開発を計画した。予備的検討において三置換型ブロモアレンの効率的な合成が困難であることが明らかとなったことから、ブロモアレンの等価体であるプロパルギルブロミドを用いて連続環化反応の検討を行った。スルホンアミド求核部位を有するプロパルギルブロミド **3** に対して塩基性条件下、触媒量の $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ を作用させると二環性複素環 **4, 5** が良好な収率で生成することを見出した (**Scheme 2**)。さらに著者は、アルキン末端に求核部位を有する 2-アルキニルアセチジン **6** をアリルジカチオン等価体として利用して、環拡大―連続環化反応による二環性複素環 **7** の合成に成功した (**Scheme 3**)。

3. パラジウム触媒とイソシアネートを用いた 2-アルキニルアジリジンの環拡大―連続環化反応による連結型複素環の構築

最後に著者は、環拡大―連続環化反応の有用性に着目し、2-アルキニルアジリジンとイソシアネートを用いた新規連続環化反応の開発を計画した。著者の所属グループではこれまでに、2-エチニルアジリジンがパラジウム触媒とインジウムにより極性転換を引き起こし、アルデヒドへの付加により 2-エチニル-1,3-アミノアルコールを立体選択的に生成することを報告している。最近では、金触媒やヨウ素を用いたピロールの効率的合成法も見出されているが、2-アルキニルアジリジンを用いた連続環化反応に成功した例は報告されていなかった。著者は、*N*-Boc-glycinal から容易に調製できる 2-アルキニルアジリジン **8** に対して触媒量の $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 存在下、アリールイソシアネートとを室温で反応させると、連結型複素環 **9** が収率良く得られることを見出した。さらに、過剰量のイソシアネートを用いて低温下において本反応を行うと、2 分子のイソシアネートが導入された **10** を選択的に与えることを明らかにした (**Scheme 4**)。



Scheme 4. Domino Cyclizations of 2-Alkynylaziridines **8** with Aryl Isocyanates in the Presence of a Palladium(0) Catalyst

(論文審査の結果の要旨)

複雑な複素環骨格を有する生物活性化合物の合成は、通常多段階の変換を必要とするため、実用的な連続結合形成反応の開発が期待されている。遷移金属触媒を用いた連続環化反応は、高度に縮環した複素環を効率的に構築できる有用な手法として近年注目を集めている。著者は、パラジウム触媒を用いた連続環化反応による二環性複素環の効率的構築法の開発を目的として本研究に着手し、以下の成果を得た。

最初に著者は、累積二重結合と軸不斉を有し、環状化合物の有用な前駆体として知られるアレンに着目した。アレンは、アリールまたはアルケニルパラジウムハライドのカルボパラデーションにより π -アリル錯体を形成し、さまざまな求核剤と反応することが知られている。これまでに、本反応性を利用した複素環構築反応が多数報告されているが、いずれも分子間カルボパラデーションを経由した反応を利用したものであり、連続分子内反応に関する知見は皆無であった。著者は、分子内に求核部位を有するアレニックブロモアルケンを用いた連続環化反応の検討を行った結果、塩基性条件下において触媒量のパラジウムを作用させると、目的の連続環化が進行して縮環型二環性複素環が収率良く得られることを見出した。さらに、本反応が七員環および八員環を有する縮環型中員環やベンゾアゼピン骨格を有する三環性複素環にも幅広く適応できることを明らかにした。

次に著者は、プロパルギル化合物を用いた連続環化反応による二環性複素環の一挙構築反応を計画した。プロパルギル化合物はパラジウム触媒存在下において、二分子の求核剤と反応することが広く知られている。これまでにプロパルギル化合物と求核剤の分子間反応を経由した反応が見出されているが、分子内連続反応に成功した例は知られていなかった。本研究において著者は、両末端に求核部位を有するプロパルギルブロミドを用いた連続環化反応の検討を行った。その結果、適切なテザー炭素と求核剤を有する基質に対して、塩基性条件下において触媒量のパラジウムを作用させると、連結型または縮環型二環性複素環が収率良く得られることを見出した。さらに、2-アルキニルアゼチジンがアリルジカチオン等価体として機能することを期待して検討を行ったところ、期待通り環拡大―連続環化反応が進行し、プロパルギルブロミドと同様の二環性複素環を収率良く得ることに成功した。

さらに、著者は環拡大―連続環化反応に着目してさらなる展開を行った。2-アルキニルアジリジンは含窒素複素環化合物の有用な合成中間体として広く知られているが、2-アルキニルアジリジンをアリルジカチオンとして用いた反応はこれまで報告されていなかった。著者はアルキン末端に求核部位を有する 2-アルキニルアジリジンを用いた環拡大―連続環化反応の検討を行い、適切な反応条件を選択することで、一分子または二分子のイソシアネートが挿入された連結型二環性複素環が選択的かつ高収率で得られることを見出した。

以上、著者はパラジウム触媒によるアレンとプロパルギル化合物を用いた連続環化反応による二環性複素環の効率的合成法の開発に成功した。

本論文に記載された内容は、従来の方法では構築が困難であった高度縮環複素環骨格の効率的合成法における有用な知見を与えるだけではなく、複素環骨格をテンプレートとした創薬研究への展開に有用な方法論を提供するものと期待される。

よって本論文は博士（薬科学）の学位論文として価値あるものと認める。
さらに、平成22年2月23日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 平成 年 月 日以降