

芳香族複素環化合物の合成研究

原山 尚

Synthetic Studies on Aromatic Heterocyclic Compounds

Takashi HARAYAMA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Okayama University, 1-1-1 Tsushima-naka, Okayama 700-8530, Japan

(Received April 3, 2006)

This review covers the concise synthesis of simple coumarin with salicyl aldehydes and Wittig reagent, and a convenient synthesis of polycyclic aromatic heterocyclic compounds using the aryl-aryl coupling reaction of aryl benzamides and aryl benzoates with a Pd reagent is presented. In the first section, the reactions of salicyl aldehydes with OMe, OH, Br, CO₂Me, and NO₂ groups with carbethoxymethylenetriphenylphosphorane are described. Specifically, the reaction of 3-nitrosalicylaldehyde with amines gave benzoxazoles in moderate yield. In the second section, the syntheses of benzo [c] phenanthridine alkaloids, quinazoline alkaloids, and graphisilactones in the Pd-mediated biaryl coupling reaction are described. Moreover, the synthesis of benzonaphthazepine and pyrrolophenanthridine alkaloids utilizing regioselective C-H activation with intramolecular coordination of a benzylamine to Pd is described, and the effects of oxygen substituents in the benzoyl part of benzamides on the coupling position in its biaryl coupling reaction are presented. An effective Pd reagent for the coupling reaction of aryl tolylate and arene was developed.

Key words—coumarin synthesis; aryl-aryl coupling reaction; palladium; amine coordination; oxygen substituent effect

1. はじめに

1963年4月、筆者は大阪大学薬学研究科に入学し、薬化学教室の犬伏康夫先生の下で、「ヒカゲノカズラ科ホソバトウゲシバの塩基性成分の研究」のテーマを頂いた。Serratinineを始めとする、いわゆる serratinine 系塩基の構造を明らかにすることができた。¹⁻⁵⁾その後、1967年4月、犬伏教授の京都大学薬学部への転任に伴い、有機薬化学教室へ移り、そこで serratinine 及び 8-deoxyserratinine 系塩基を始めとする天然有機化合物の合成研究に従事した。⁶⁾ Scheme 1 に示すごとく、これらはすべて脂肪族化合物であり、研究内容も成分研究から合成研究へと移っていった。ついで、米田文郎教授の下で、pyrimidine 系塩基の酸化と修復の研究に従事し、生物有機化学の研究にも少し、手を染める機会を得

た。⁷⁾その後、千葉大学薬学部へ移り、石井 永教授の薬品製造学教室で、ミカン科植物の成分研究並びに合成研究を行う機会を得た。^{8,9)}これらはすべて、芳香族複素環化合物であり、研究内容も芳香族系の化合物へとシフトしていった。1992年4月より、筆者は岡山大学薬学部で、合成薬品製造学研究室を主宰する機会を得た。本総説では、岡山大学での研究テーマの内、「クマリン環合成及び天然物合成への応用」及び「パラジウム反応剤によるビアリールカップリング反応を用いた縮合多環芳香族複素環化合物の合成研究」を中心に述べさせて頂く。

2. クマリン環合成及び天然物合成への応用

2-1. クマリン環形成に対する置換基の影響¹⁸⁻²¹⁾

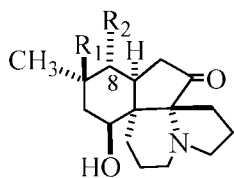
3,4-無置換の単純クマリン環の合成研究は千葉時代から既に手掛けていたものであるが、石井先生との共同研究として、岡山でも引き続き手掛けることとした。単純クマリン環の合成研究は古くより行われており、有名な Perkin 反応、Knoevenagel 反応、Pchmann 反応を始め、多くの方法が知られている。^{10,11)}最近も新しい合成法の報告¹²⁻¹⁴⁾も散見されるものの、研究開始時点の既知の方法には、欠点

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 (〒700-8530 岡山市津島中 1-1-1)

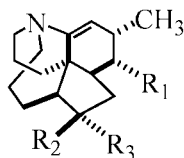
現住所：徳島文理大学香川薬学部 (〒769-2193 香川県さぬき市志度 1314-1)

e-mail: harayama@kph.bunri-u.ac.jp

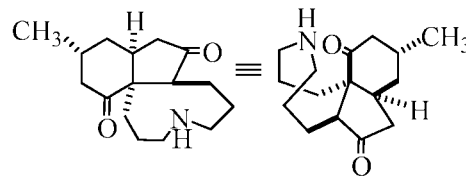
本総説は、平成 17 年度退官にあたり在職中の業績を中心に記述されたものである。



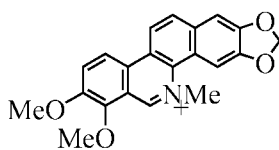
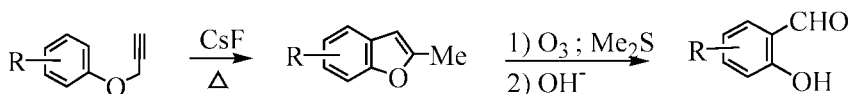
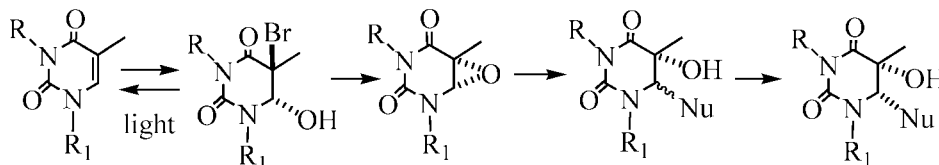
serratinine : $R_1=H, R_2=OH$
 serratine : $R_1=OH, R_2=H$
 serratanidine : $R_1=R_2=OH$,
 8-deoxyserratinine : $R_1=R_2=H$



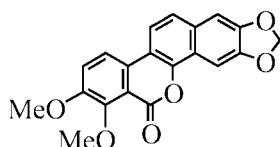
fawcettidine : $R_1=H, R_2+R_3=O$
 serratinidine : $R_1=OH, R_2=H,$
 $R_3=NHAc$



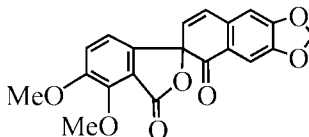
fawcettimine



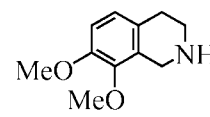
chelerythrine (11)



arnottin I (30)



Arnottin II



lemaireocereine

Scheme 1.

もあり、より簡便で直載的な方法を検討することにした。手法的には、単純クマリン環を、サリチルアルデヒド類と Wittig 試薬 ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$) より一挙に構築せんとするものである。この方法論の原典は既に Mali らによって報告されていたものであるが、無溶媒中 210—215°C で加熱するという苛酷な条件であり、その一般性についての系統的な研究はほとんど行われていなかった (run 1 in Table 1).^{15,16)} そこで、天然物にはクマリン環の 7 位に酸素官能基を有するものが多いことを考慮しながら、まず、4-methoxysalicylaldehyde (1b) と Wittig 試薬を用いて、反応温度及び溶媒について検討した (Table 1)。すなわち、クマリン環形成のためには、高温 (200°C 程度) が必要であり、ジエチルアニリン (Et_2NPh) 還流下に反応を行えば、高収率で目的とするクマリン環が一挙に生成することを見出した。塩酸により、 Et_2NPh を除去することが必要になるが、分離精製は Mali らのもとの方法に比べ格段に容易であることが判明した。ところで、サ

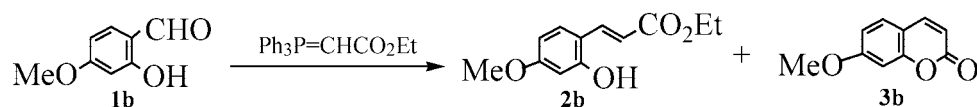
リチルアルデヒド類を原料にしようと考えた理由の 1 つに、筆者が千葉へ赴任したとき、既に石井先生の研究室では、aryl propargyl ether を CsF 存在下加熱すれば、2-methylbenzofuran 体を生成することを明らかにしていたからである。その後、ベンゾフランは O_3 酸化等により、比較的収率よくサリチルアルデヒド体に変換できることを見出した (Scheme 1).¹⁷⁾ このことは、他の方法も合わせ用いれば、多種多様なサリチルアルデヒド体を調整することが可能であることを意味している。ついで、サリチルアルデヒド上の置換基の種類や位置のクマリン環形成



原山 尚

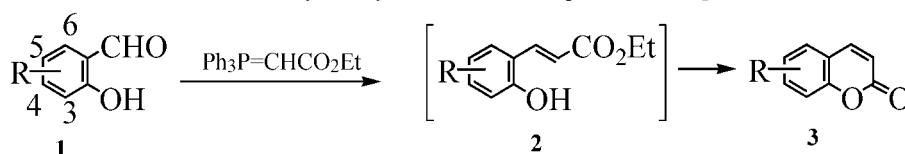
徳島文理大学香川薬学部教授。1941 年兵庫県生まれ。大阪大学薬学部卒業、同薬学研究科修士課程修了。京都大学薬学研究科博士課程修了。1968 年日本学術振興会奨励研究生。1970 年京都大学薬学部助手 (犬伏康夫研究室)、1988 年千葉大学薬学部助教授 (石井 永研究室)、1992 年岡山大学薬学部教授、

2006 年定年退職。1976 年より 1 年間ピッツバーグ大学化学科に留学。2006 年より現職。

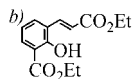
Table 1. Reaction of 4-Methoxysalicylaldehyde (**1b**) with Carbethoxymethylenephosphorane at Various Temperature

Run	Solvent	Temperature	Time	Yield (%)	
				2b	3b
1	—	210—215°C	3 h	0	71
2	Benzene	r.t.	1 h	93	5
3	Benzene	r.t.	4 h	87	5
4	Benzene	Reflux	4 h	91	7
5	Pyridine	Reflux	4 h	89	9
6 ^{a)}	Xylene	Reflux (140°C)	4 h	43	42
7	Et ₂ NPh	Reflux (217°C)	15 min	0	95

^{a)} Heating of **2b** in Et₂NPh at 140°C for 4 h gave **3b** in 42% yield with the recovery of **2b** in 36% yield.

Table 2. Reaction of Salicylaldehydes (**1**) with Phosphorane in Et₂NPh under Reflux

R	OMe		OH		Br		CO ₂ Me	
	Reaction time	2 : 3	Reaction time	2 : 3	Reaction time	2 : 3	Reaction time	2 : 3
3-	6 h	11 : 81	40 min	0 : 45	3 h	0 : 55 (3) ^{a)}	6 h	22 : 0 (46) ^{b)}
4-	15 min	0 : 95	15 min	0 : 70	3.5 h	0 : 75	6 h	0 : 70
5-	2.5 h	0 : 93	2 h	0 : 70	3 h	0 : 65 (3) ^{a)}	2.5 h	0 : 77
6-	20 min	0 : 90	20 min	0 : 81	15 min	0 : 81	20 min	0 : 96

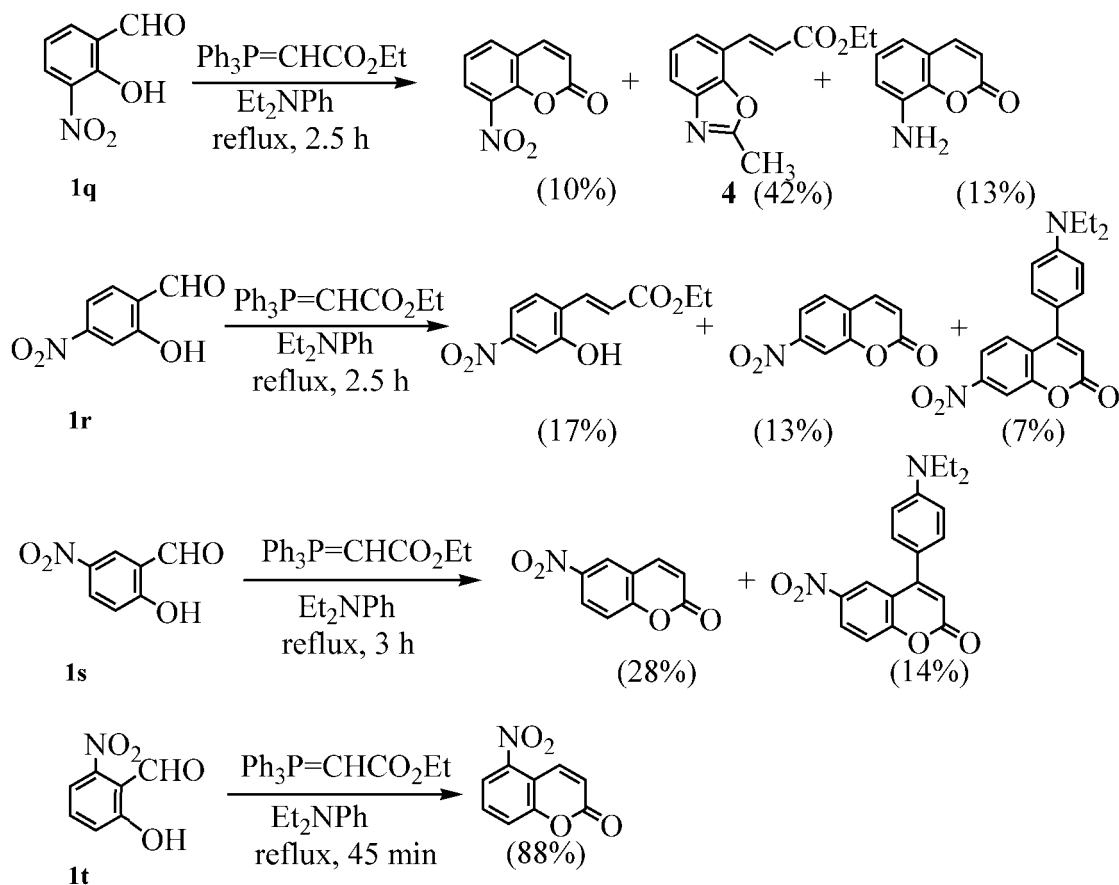


への影響等について系統的に検討することとした。電子供与基として MeO 基及び OH 基，電子求引基として Br 基，CO₂Me 基及び NO₂ 基を有するサリチルアルデヒドについて検討した (Table 2 及び Scheme 2)。その結果をまとめると，おおよそ次のようである。¹⁸⁻²⁰⁾

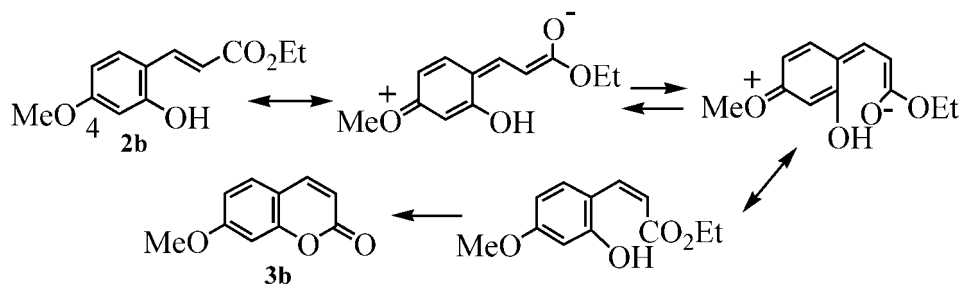
- 3 位の置換基のうち，MeO 基，CO₂Me 基や NO₂ 基は立体障害のため，クマリン環形成を不利にする。
- 4 位の置換基のうち，電子供与性基はクマリン生成を促進し，求引性基は遅延させる。
- 5 位の置換基の電子的性質はクマリン生成速度にほとんど影響を与えない。

d) 6 位の置換基は，置換基の性質に関係なく短時間かつ高収率でクマリンを生成する。

特に 4-MeO 基は他の位置の MeO 基と比較し，クマリン環生成が非常に容易であった (4-OH 基も同様)。この結果は，cinnamate の carbonyl 基と methoxy 基の共鳴により，*trans* から *cis* への異性化が容易に起こり，クマリン環を形成し易くなっていると考えている (Scheme 3)。また，水酸基や 3 位に置換基が存在する場合は再現性や収率に問題があったが，のちに安藤試薬 [(PhO)₂P(O)CH₂CO₂Et] などを用いることにより，改善することができた。²¹⁾



Scheme 2.

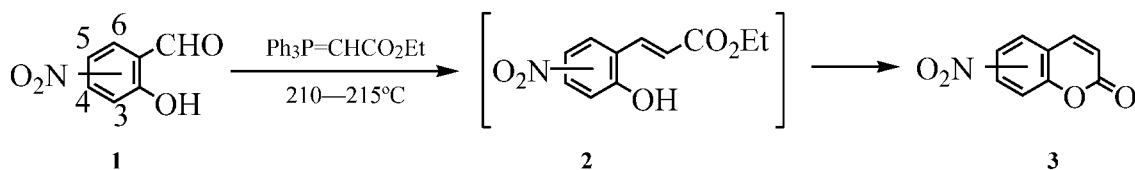


Scheme 3.

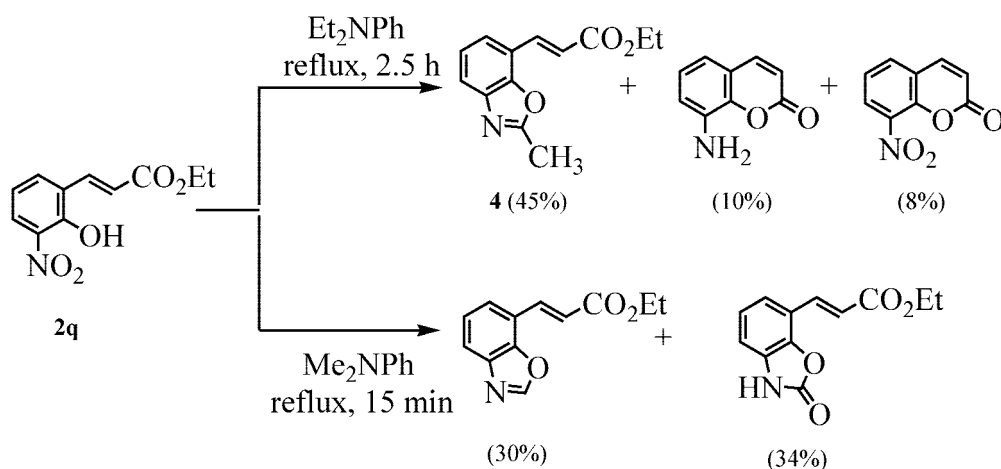
2-2. *o*-Nitrophenol 類とアミン類との反応²²⁾

ところで、前述の各種官能基の反応性を検討していた際、大変興味のあることには 3-nitrosalicylaldehyde (**1q**) の場合、主生成体として benzoxazole 体 (**4**) を生成することを見出した。²⁰⁾ Ph_2O 中の反応では生成しないことから、benzoxazole 環形成のための C_2 -unit は溶媒 (Et_2NPh) の Et 基から由来していることは明らかであり (Table 3)、このことは Me_2NPh 中の反応の結果からも支持された (Scheme

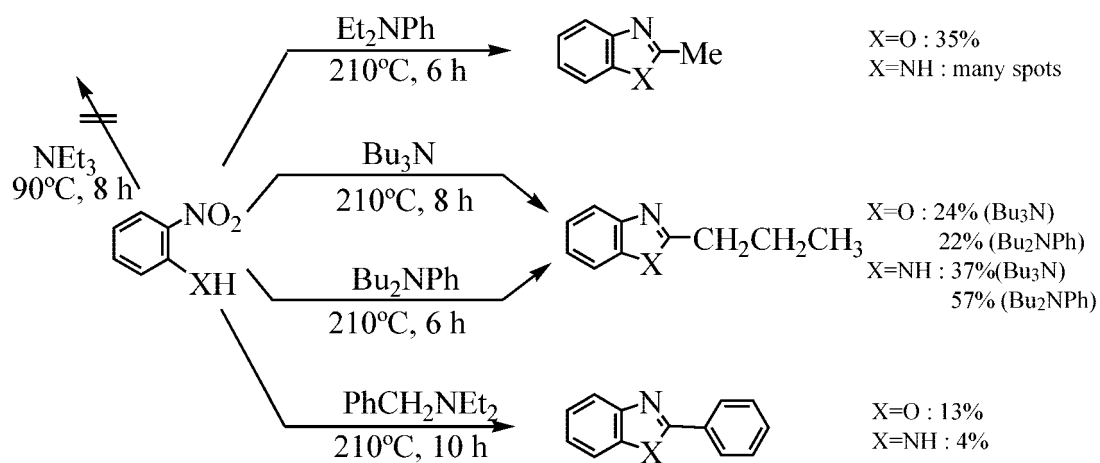
4)。さらに *o*-nitrophenol と Et_2NPh を還流下に反応させたところ、2-methylbenzoxazole を生成した。その他、数種のアミン類との反応を検討し、反応温度が重要であることが明らかとなった。また、*o*-nitroaniline との反応でも 2-methylbenzimidazole を与えた (Scheme 5)。²²⁾ 反応機構は、完全には明解になっていないが、ラジカル開始剤又は消去剤によって影響を受けないことから、少なくともラジカル機構ではないこと、さらに Me_2NPh 中での反応

Table 3. Reaction of Salicylaldehydes (**1q**–**t**) with Phosphorane in Ph₂O

Substrate (1)	Time	2	3
3-NO ₂ (1q)	6 h	52	24
4-NO ₂ (1r)	6 h	20	44
5-NO ₂ (1s)	6 h	12	77
6-NO ₂ (1t)	1 h	0	86



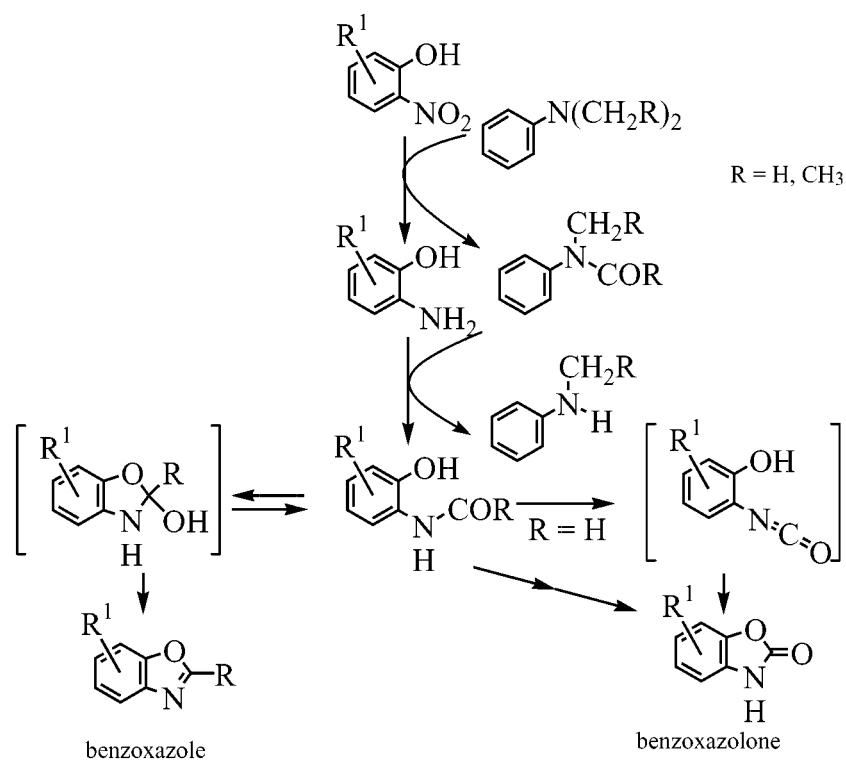
Scheme 4.



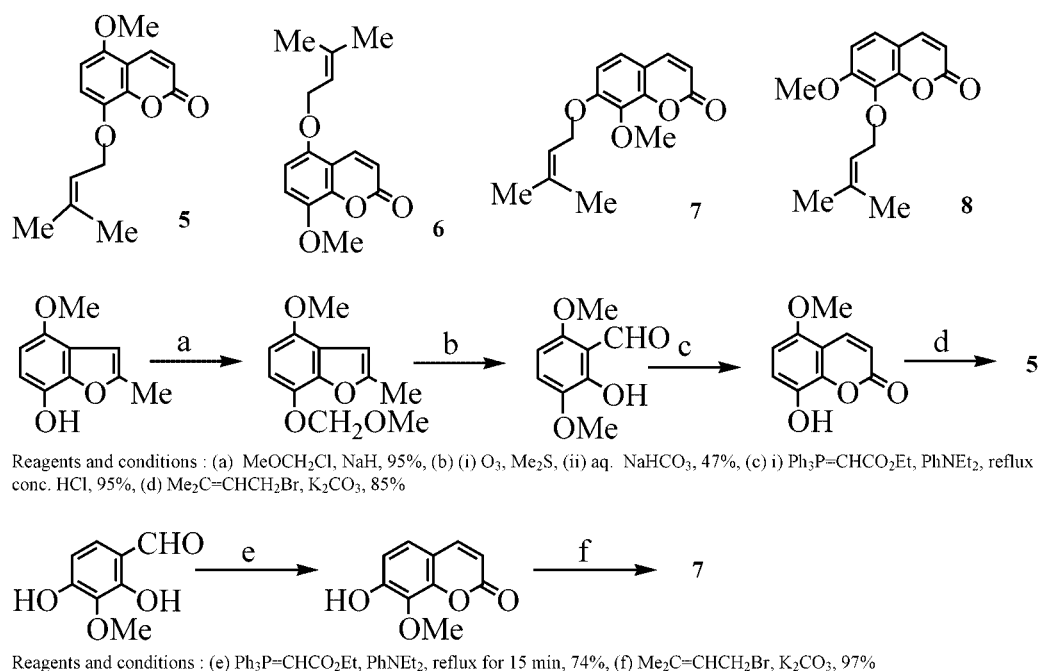
Scheme 5.

の結果から、Scheme 6 に示すように、溶媒のアミンのアルキル基はニトロ基で酸化されて *N*-acyl 基となり、一方、ニトロ基は還元されアミンとなり、反応が進行したと推定している。

2-3. クマリン類の合成研究²³⁻²⁶⁾ 天然には 7 位に酸素官能基が存在するクマリンが多く存在している。まず前述の、4 位に酸素官能基を有するサリチルアルデヒド類と Wittig 試薬 ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$)



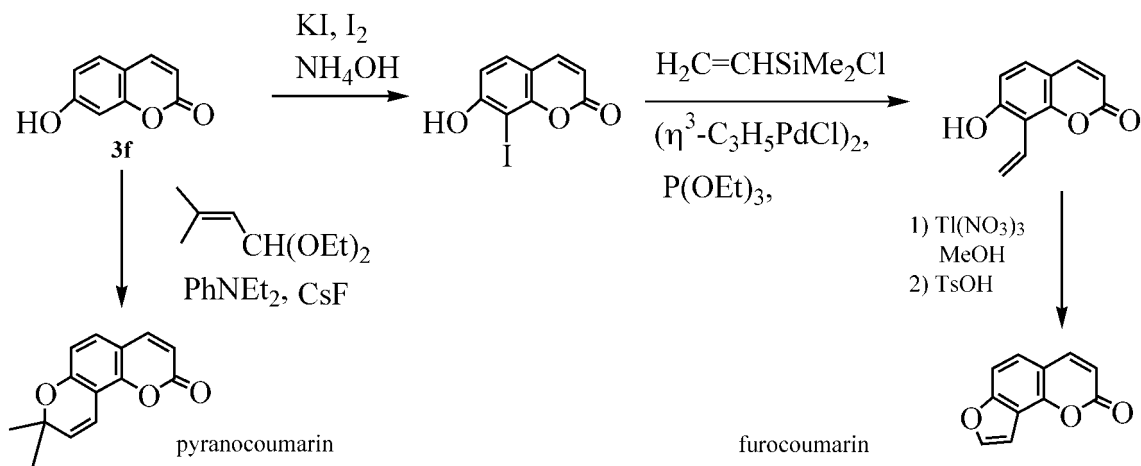
Scheme 6.



Scheme 7. Synthesis of Compounds (5 and 7)

との反応を用いて、Döpkeらにより構造式 (5) が提出されていた天然クマリンの合成を試み、最終的にその構造式は 7 式であることを明らかにした (Scheme 7).^{23,24)} また、ヒドロキシクマリン類か

ら、フラノクマリン,²⁵⁾ ピラノクマリン²⁶⁾ の簡便な合成法の開発も検討した。7-hydroxycoumarin (3f) の変換例を Scheme 8 に示す。



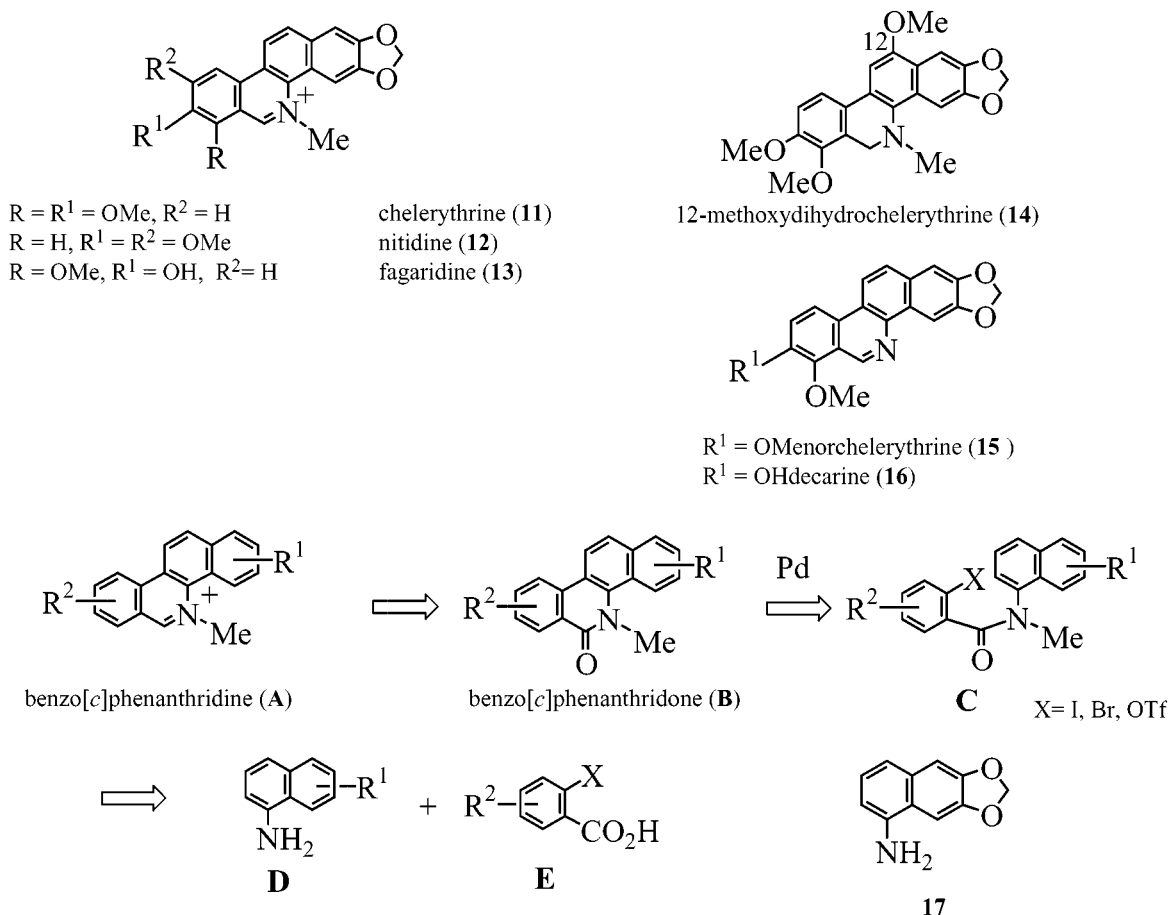
Scheme 8.

3. パラジウム反応剤によるビアリールカップリング反応を用いた縮合多環芳香族複素環化合物の合成研究

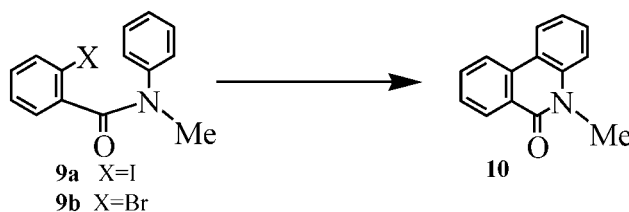
3-1. ベンゾ[c]フェナンスリジン塩基の合成研究 ベンゾ[c]フェナンスリジン塩基は抗腫瘍作用、抗ウイルス作用及びトポイソメラーゼ 1 阻害作用を始めとする種々の生物活性を有することが知られている。²⁷⁻³⁴⁾ 構造活性相関に関する研究は数多く報告されていたが、その合成法に関しては、天然物からの変換によるか、あるいは直線型合成 (linear synthesis) が主なものであった。³⁵⁻³⁷⁾ 多様な生物活性の点からも、引き続き新しい合成³⁸⁻⁴⁴⁾ が報告されているが、収束型合成 (convergent synthesis) を開発できれば、様々な位置に多種多様な官能基を有するベンゾ[c]フェナンスリジン化合物が合成可能となる。その場合、ベンゼン環とベンゼン環 (ビアリールカップリング反応) を結合させることが必要であるが、 sp^2 炭素同士の結合形成ということから、Heck 反応と同様に、パラジウムの使用を考えた。ここで、反応は触媒量で進行する可能性があるという利点を持っている。さらに、アミドのビアリールカップリング反応を用いることができれば、その原料となるアミドはアミンとカルボン酸から容易に合成可能である (Scheme 9)。アミドを用いるビアリールカップリング反応として二宮一内藤先生らのアミドの光環化反応が知られていたが、収率の点、その他で改良すべき点があり、⁴⁵⁾ その他の方法にも簡便さ、収率の点で問題があった。なお、パラジウムによるビアリールカップリング反応

を用いる天然物合成は研究開始当時の 1993 年頃には、まだ、報告例も多くなかったので、まず本方法論の基礎的なことから検討を開始した。

3-1-1. 2-Halo-N-methyl-N-phenylbenzamide (9) の Pd 反応剤によるカップリング反応⁴⁸⁾ 既に Ames らは bromo amide (9b) について、Pd によるカップリング反応を検討しているが、⁴⁶⁾ 系統的な精査はなされていなかったため、より反応性を高めた iodo amide (9a) を用いて、閉環反応の条件を再検討した。その際、用いる Pd(OAc)_2 は柴崎らの方法により精製したのを用いた。⁴⁷⁾ その結果を Table 4 にまとめた。触媒量の Pd(OAc)_2 で反応は進行し、脱離基がハロゲンの場合、塩基としては有機塩基より Ag_2CO_3 が優れていた。溶媒に関しては大差はなかったが、将来天然物合成を目的とする際、原料のアミドの分子量が大きくなったときの溶解性が低下することを考慮に入れ、今後は DMF を溶媒として用い、還流下 (浴温約 200°C) で反応を行うことにした。また、Br が脱離基の場合は、リンリガンドは P(o-tol)_3 がより有効であった。さらに、興味があることには、脱離基がヨードの場合は、リンリガンドがなくても、高収率で反応が進行した (run 10 及び 11 in Table 4)。⁴⁸⁾ こうして、ビアリールカップリング反応の基本的な反応条件を確立することができたので、続いてベンゾ[c]フェナンスリジン塩基の合成に着手した。Scheme 9 に示した合成戦略を用いて、chelerythrine (11),⁴⁹⁾ nitiidine (12),⁵⁰⁾ fagaridine (13),⁵¹⁾ 12-methoxydihydrochelerythrine (14),⁴⁹⁾ norchelerythrine (15)⁵²⁾ 及



Scheme 9.

Table 4. Coupling Reaction of 2-Halo-*N*-methyl-*N*-phenylbenzamide (9)^a

Run	Pd(OAc) ₂ (eq.)	Ligand	Base	Solvent	Temp.	Time	Yield (%)	
							10	9
1	0.05	PPh ₃	Ag ₂ CO ₃	DMF	Reflux	40 min	79	—
2	0.2	PPh ₃	Ag ₂ CO ₃	DMF	Reflux	15 min	93	—
3	0.2	P(<i>o</i> -tol) ₃	Ag ₂ CO ₃	DMF	Reflux	15 min	93	—
4	0.2	PPh ₃	Ag ₂ CO ₃	DMF	30–35°C	35 h	85	—
5	0.2	PPh ₃	Ag ₂ CO ₃	Xylene	30–35°C	23 h	93	—
9a 6	0.2	PPh ₃	Ag ₂ CO ₃	Benzene	Reflux	10 min	98	—
7	0.2	PPh ₃	Ag ₂ CO ₃	CH ₃ CN	Reflux	15 min	95	—
8	0.2	PPh ₃	^t Pr ₂ NEt	DMF	Reflux	4.5 h	21	7
9	0.2	PPh ₃	^t Pr ₂ NEt	Benzene	Reflux	6 h	45	14
10	0.2	—	Ag ₂ CO ₃	DMF	Reflux	20 min	90	—
11	0.2	—	AcONa	DMF	Reflux	25 min	96	—
9b 12	1.0	PPh ₃	Ag ₂ CO ₃	DMF	Reflux	60 h	75	7
13	0.2	P(<i>o</i> -tol) ₃	Ag ₂ CO ₃	DMF	Reflux	1.5 h	99	—

^a All reactions were carried out using Pd(OAc)₂ and ligand in a ratio of 1 : 2 and 2 mol equivalents of base.

び decarine (16)⁵¹⁾ の合成に成功したが、ここではその中から、11 及び 16 の合成について紹介したい。

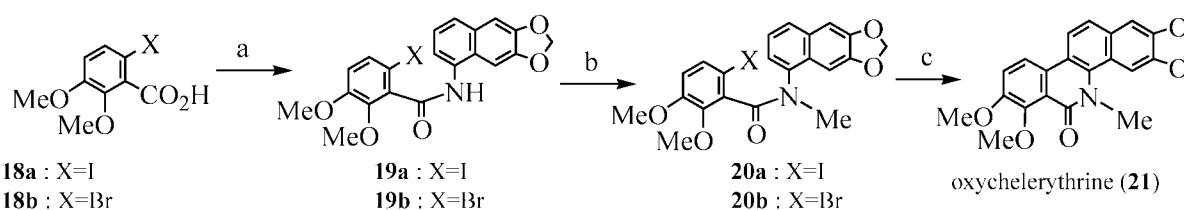
(1) Chelerythrine (11) の合成⁴⁹⁾ Scheme 9 の合成戦略に従い、11 の合成原料となるアミド (20) は対応するナフチルアミン (17) 及びカルボン酸 (18) から 2 工程で合成した。20 の Pd によるカップリング反応において、ヨード体 (20a) はブロム体 (20b) より反応性が高く、短時間で閉環体 oxychelerythrine (21) を与えた (Table 5)。既に、21 から chelerythrine (11) への変換方法は確立されている (Scheme 10)⁵³⁾

(2) Decarine (16) の合成⁵¹⁾ フェノール性水酸基を持つ 3 級塩基の decarine (16) 合成に当たり、フェノール性水酸基の保護基として isopropyl

Table 5. Coupling Reaction of 6-Halo-2,3-dimethoxy-*N*-methyl-*N*-(6,7-methylenedioxy-1-naphthyl) benzamide (20) to Oxychelerythrine (21) in DMF under Reflux^{a)}

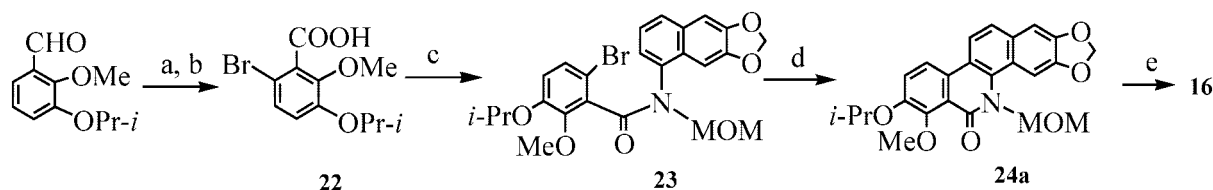
Run	Pd(OAc) ₂ (eq.)	Ligand	Base	Time	Yield (%)
20a	1	PPh ₃	Ag ₂ CO ₃	20 min	85
	2	P(<i>o</i> -tol) ₃	Ag ₂ CO ₃	20 min	94
20b	3	PPh ₃	Ag ₂ CO ₃	2 h	79
	4	P(<i>o</i> -tol) ₃	Ag ₂ CO ₃	3 h	96

^{a)} All reactions were carried out using Pd(OAc)₂ and ligand in a ratio of 1 : 2 and 2 mol equivalents of base.



Scheme 10. Synthesis of Oxychelerythrine (21)

Reagents and conditions: (a) (i) (COCl)₂, CH₂Cl₂, reflux, (ii) 6,7-methylenedioxy-1-naphthylamine (17), CH₂Cl₂, Et₃N, 58% from 18a, 77% from 18b, (b) MeI, NaH, DMF, rt, 96% from 19a, 93% from 19b, (c) Pd reagent, see Table 5.



Scheme 11. Synthesis of Decarine (16)

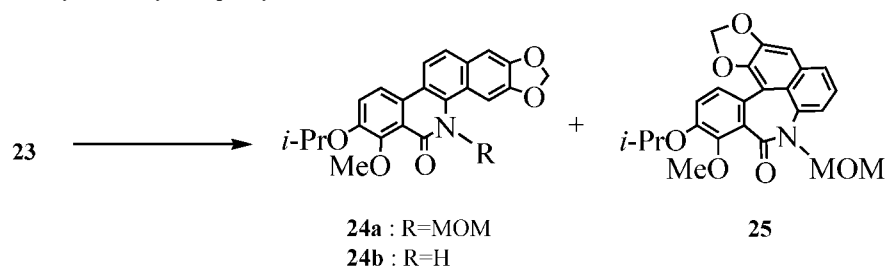
Reagents and conditions: (a) NaClO₂, 31% H₂O₂, NaH₂PO₄, aq. MeCN, 10°C, 89%, (b) 0.7N aq. NaOH, dibromodimethylhydantoin, rt, 80%, (c) (i) (COCl)₂, CH₂Cl₂, reflux, (ii) 6,7-methylenedioxy-1-naphthylamine (17), CH₂Cl₂, Et₃N, rt, 78%, (iii) MeOCH₂Cl, NaH, DMF, rt, 75%, (d) Pd reagent, see Table 6, (e) (i) LiAlH₄, THF, rt, (ii) conc-HCl, reflux, 84%.

基、アミドの窒素の保護基として methoxymethyl (MOM) 基を選択した。カップリング反応の原料となるアミド体 (23) は 3-isopropoxy-2-methoxybenzaldehyde から 3 工程で合成した (Scheme 11)。

Pd 反応剤によるカップリング反応の結果を Table 6 に示した。リンリガンドとして P(*o*-tol)₃ を用いたとき、収率よく閉環体 (24a) を生成したが、常に少量の脱 MOM 体 (24b) と 7 員環を有する naphthobenzoazepinone 体 (25) を生じた (3-4-1. 参照) ついで、24a を LiAlH₄ 還元後、濃塩酸で処理して、decarine (16) を得た。

3-1-2. Aryl Triflate と Arene とのカップリング反応のための新 Pd 反応剤の開発⁵⁵⁻⁵⁷⁾ DMF 還流下、触媒量の Pd(OAc)₂, PPh₃ あるいは (*o*-tol)₃P, Ag₂CO₃ 又は K₂CO₃ による通常の Heck 反応の条件は、ビアリールカップリング反応においても有効であることが判明した。本方法が脱離基として OTf 基にも有効であれば、さらに多種多様なアミドをビアリールカップリング反応に原料として用いることが可能になる。そこで、前述の反応条件を、脱離基として OTf 基を有するアミドに適用してみたが、良好な結果は得られなかった。しかし、*n*-Bu₃P を利用すれば、活性なゼロ価のパラジウム調整が可能であるという文献を見出し、⁵⁴⁾ これを基本に、立体的に *cis* にしか配位できない 2 座配位のリンリガ

Table 6. Coupling Reaction of 6-Bromo-3-isopropoxy-2-methoxy-*N*-methoxymethyl-*N*-(6,7-methylenedioxy-1-naphthyl) benzamide (**23**) in DMF under Reflux^{a)}



Run	Pd(OAc) ₂ (eq.)	Ligand	Base	Time (h)	Yield (%)		
					24a	24b	25
1	1.0	<i>n</i> -Bu ₃ P	K ₂ CO ₃	5	58	13	22
2	1.0	P(<i>o</i> -tol) ₃	Ag ₂ CO ₃	5	91	3	6
3	0.2	P(<i>o</i> -tol) ₃	K ₂ CO ₃	5	55	16	12
4	0.1 ^{b)}	—	K ₂ CO ₃	5	65	16	17

a) All reactions were carried out using Pd(OAc)₂ and ligand in a ratio of 1 : 2 and 2 mol equivalents of base.
 b) Herrmann's catalyst was used.

ンド, 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (DPPP) なども使用しながら, 種々検討を加えた. その結果, 幸いにして, Pd(OAc)₂-*n*-Bu₃P-DPPP-Ag₂CO₃ (or *i*-Pr₂NEt) による新規な反応条件を確立することができた. これらの結果を Table 7 に纏めた. この条件は脱離基がハロゲンのときにも有効であったが, 脱離基が OTf 基のときに, 満足する収率で生成物を得るためには, Pd(OAc)₂ が当量 (近く) 必要であるということが判明した.⁵⁵⁾ 本反応で Pd(OAc)₂ の触媒化はその後も折をみて検討を繰り返し, 最終的に, DBU を塩基として用いることにより解決した (run 8 及び 11 in Table 7).^{56,57)}

3-2. 縮合多環 Quinazoline 塩基の合成研究⁵⁸⁾

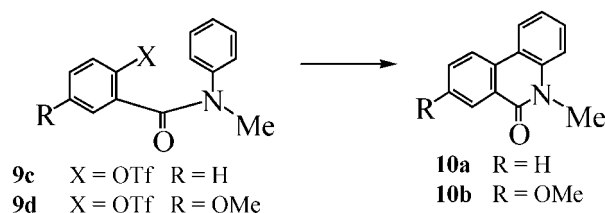
ついで, Scheme 12 に示した luotonine 類 (**26**) 及び rutaecarpine (**27**) などの quinazoline 塩基の合成を計画した. これらは興味ある生物活性を有しており, また Pd を用いるカップリング反応は, 電子不足の環への反応は困難とされていたので, quinazoline 環への環化が進行するかどうか興味が持たれた. ここでは, luotonine A (**26a**) 及び rutaecarpine (**27**) の合成について述べる.⁵⁸⁾ 閉環反応の原料である化合物 (**28** 及び **29a**) は, アルカリ存在下 4(3*H*)-quinazolinone を 2-bromo-3-(bromomethyl)quinoline 及び 2-bromo-3-(2-bromoethyl)indol にてアルキル化して合成した. ついで, Pd によるカップリング反応について検討した. **28** の場合, DMF

還流下に Pd(OAc)₂, Cy₃P, KOAc にてスムーズに反応し, 86% の収率で luotonine A (**26a**) を得たが, **29a** の場合は良好な結果が得られなかった. そこで, インドール環の NH をアセチル化し, **29b** に誘導後, 上述の条件で反応を試みたところ, 89% の収率で一挙に rutaecarpine (**27**) を得ることができた (Scheme 12).

3-3. Aryl Benzoate 誘導体の Pd 反応剤によるビアリールカップリングの研究

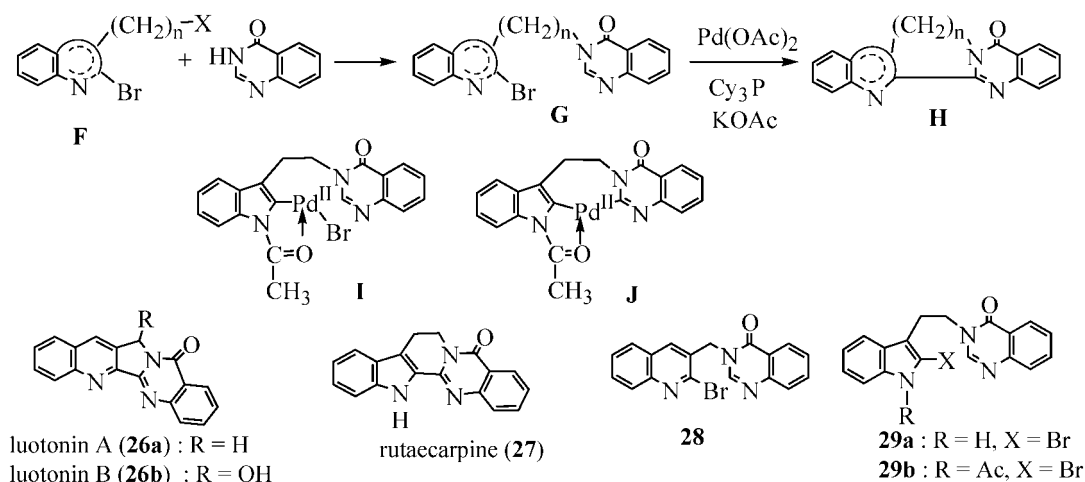
これまでの研究から, aryl benzamide の Pd 反応剤によるカップリング反応は良好に進行することを明らかにすることができた. 引き続き, aryl benzoate 誘導体への Pd 反応剤によるカップリング反応を用いて, 多環芳香族 6 員環ラクトンを有する天然物化合物の合成研究を展開した. 既に, Ames らは phenyl benzoate 誘導体のカップリング反応についても検討を加え, カルボン酸側に脱離基がある化合物 (**K**) では, 閉環反応は進行するが, フェノール側に脱離基がある化合物 (**L**) では, 閉環反応は進行しないことを報告しており, われわれも同様の結果を得ている (Scheme 13).^{46,59,60)}

(1) Arnottin I (**30**) の合成^{59,60)} Oxychelerythrine (**21**) の酸素同族体である arnottin I (**30**) 合成法は既述したベンゾ[c]フェナンスリジン塩基の場合と同様の戦略で合成可能であると考えた. 基本骨格である benzo[*d*]naphthopyran-6-one の合成法

Table 7. Coupling Reaction of *N*-methyl-*N*-phenyl-2-substituted benzamides (**9**) to *N*-methylphenanthridones (**10**) in DMF under Reflux^{a)}

Run	Pd (eq.)	Ligand (L/Pd) ^{b)}	<i>n</i> -Bu ₃ P	Base	Time	Yield (%)		
						10	9	
1	Pd(OAc) ₂ (0.2)	PPh ₃ (2)	—	Ag ₂ CO ₃	3 h	NR ^{c)}		
2	Pd(OAc) ₂ (1.0)	DPPP (1)	—	Ag ₂ CO ₃	190 h	21	24	
3	Pd(OAc) ₂ (1.0)	—	1.0	Ag ₂ CO ₃	96 h	27	62	
9c	4	Pd(PPh ₃) ₄ (1.0)	DPPP (1)	1.0	Ag ₂ CO ₃	5 h	93	—
5	Pd(OAc) ₂ (0.3)	DPPP (1)	0.3	Ag ₂ CO ₃	100 h	26	61	
6	Pd(OAc) ₂ (1.0)	DPPP (1)	1.0	^t Pr ₂ NEt	30 min	92	—	
7	Pd(OAc) ₂ (0.5)	DPPP (1)	0.5	^t Pr ₂ NEt	3 h	72	6	
8	Pd(OAc) ₂ (0.1)	DPPP (1)	0.1	DBU	30 min	87	—	
9d	9	Pd(OAc) ₂ (1.0)	DPPP (1)	1.0	Ag ₂ CO ₃	3.5 h	76	—
10	Pd(OAc) ₂ (1.0)	DPPP (1)	1.0	^t Pr ₂ NEt	30 min	88	—	
11	Pd(OAc) ₂ (1.0)	DPPP (1)	1.0	DBU	30 min	93	—	

a) All reactions were carried out under an argon atmosphere using Pd(OAc)₂, ligand, and *n*-Bu₃P in the ratio indicated in the Table and 2 mol equivalents of base under reflux. b) Molar ratio between ligand and Pd(OAc)₂. c) No reaction occurred and **9** was recovered in a yield of more than 80%. DPPP: 1,3-Bis(diphenylphosphino) propane.

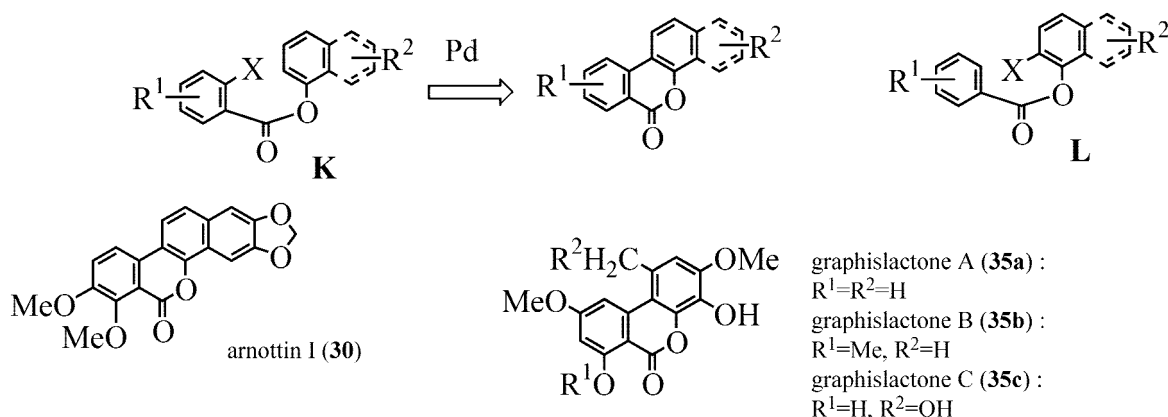


Scheme 12.

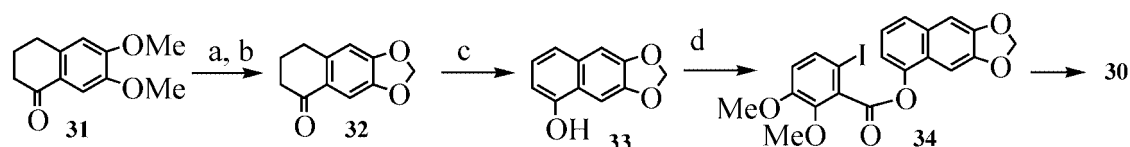
を検討したのち、Scheme 14 に示すルートで、**30** の合成に成功した。すなわち、tetralone (**31**) を 3 工程で naphthol (**33**) に変換し、カルボン酸 (**18a**) と反応させて、閉環反応の原料となるエステル(**34**)を得た。**34** の Pd 反応剤によるカップリング反応の結果を Table 8 に纏めた。アミドの場合に有効であったカップリング反応条件は、エステルの場合期待

したほど有効ではなく、新たな反応条件が必要であった。

(2) Graphislactone A, B 及び C (**35**) の合成⁶¹⁾ 地衣菌のモジゴケ科の菌の培養代謝産物として単離、構造決定された化合物で、graphislactone C には抗ヒト膀胱がん活性が報告されている。これらの化合物は dibenzo[*b, d*]pyran-6-one を基本骨格とし



Scheme 13.

Scheme 14. Synthesis of Arnottin I (**30**)

Reagents and conditions: (a) BBr_3 , 74%, (b) CsF , CH_2Br_2 , 66%, (c) (i) isopropenylacetate, *p*-TsOH, (ii) DDQ, (iii) 5% NaOH aq. 85%, (d) 6-iodo-3,3-dimethoxybenzoic acid (**18a**), trifluoroacetic anhydride, 85%, (e) Pd reagent, see Table 8.

Table 8. Coupling Reaction of 1-Naphthyl 6-iodo-2,3-dimethoxybenzoate (**34**) to Arnottin I (**30**)^{a)}

Run	Catalyst	Equiv.	Ligand	Base	Temp.	Time	Yield (%)
1	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	0.1	—	NaOAc	130°C	5 h	52
2	$\text{Pd}(\text{acac})_2$	0.1	PPh_3	NaOAc	130°C	4 h	56
3	$\text{Pd}(\text{acac})_2$	0.1	PPh_3	NaOAc	Reflux	2 h	72
4	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	0.1	—	NaOAc	130°C	3.5 h	58
5	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	0.1	—	NaOAc	Reflux	2 h	71

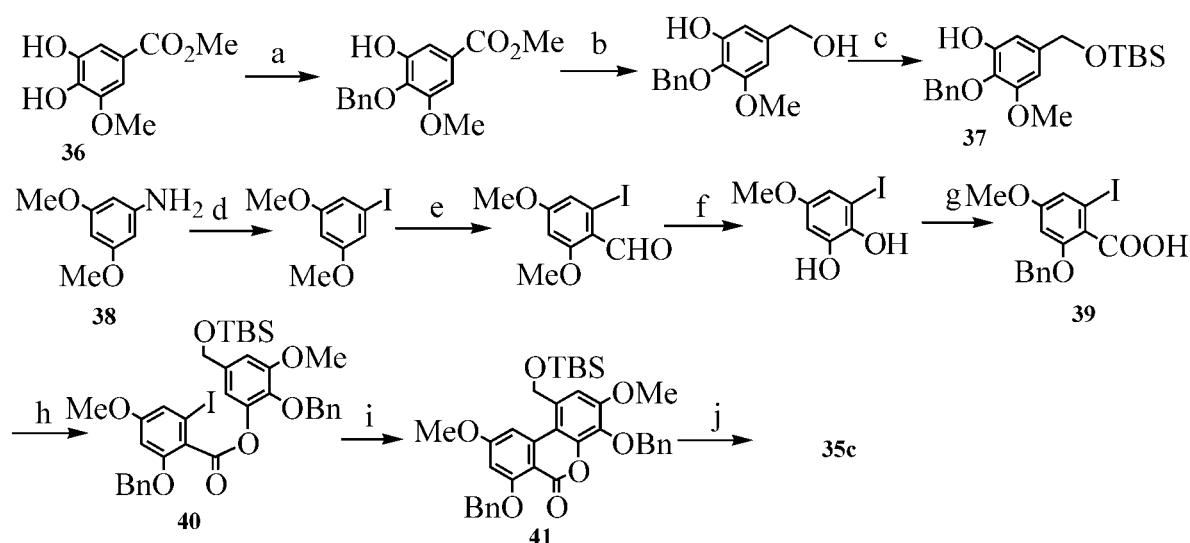
^{a)} All reactions were carried out using Pd catalyst and ligand in a ratio of 1 : 2 and 2 mol equivalent of base.

ているので、カルボン酸側に脱離基を有する phenyl benzoate 誘導体の Pd 反応剤によるカップリング反応を用いれば、合成可能であると考えた (Scheme 13)。われわれは graphislactone A, B 及び C (**35**) の合成に成功したが,⁶¹⁾ ここでは graphislactone C (**35c**) の合成について紹介したい。エステル (**36**) を 3 工程でフェノール体 (**37**) に誘導した (Scheme 15)。一方、ヨードカルボン酸 (**39**) は dimethoxyaniline (**38**) を Sandmeyer 反応でヨウ素を導入後、Vilsmeier 反応にてホルミル化、ついで選択的脱メチル化、ベンジル化して合成した。続いて **39** とフェノール体 (**37**) とのエステル化によりカップリング反応の原料である **40** を合成した。ついで、**40** に対する Pd 反応剤による閉環反応後、

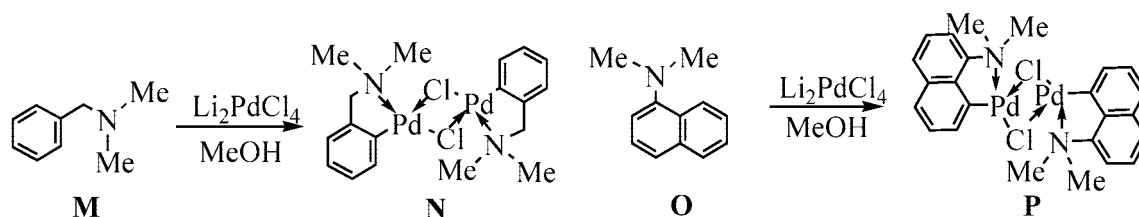
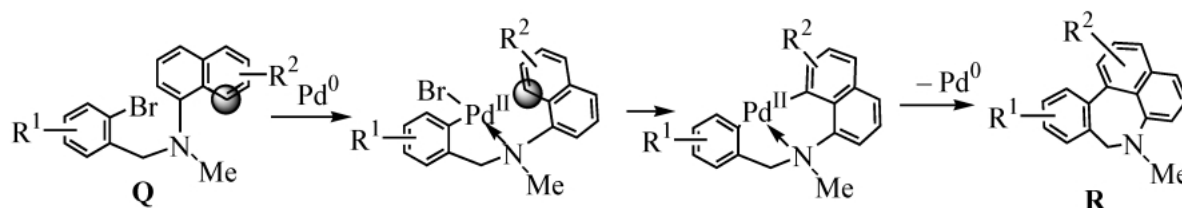
脱保護反応を行い、**35c** を得た。なお phenyl benzoate 系化合物のカップリング反応ではリンリガンドとして PPh_3 より *n*- Bu_3P が有効であった。

3-4. 窒素原子のパラジウムへの配位子配向能を利用した位置選択的 C-H 活性化とその応用

3-4-1. 新規骨格 Benzonaphthazepine の合成研究^{65,66)} *N*-ナフチルベンズアミドのパラジウムによるカップリング反応によって、ベンゾ[*c*]フェナンスリジン塩基を合成する際、予想外の 7 員環を有するベンゾナフタゼピノン化合物を副生成物として得ていた (Table 6)。これは新規な骨格であったので、その合成法の確立と生物活性に興味を持った。ところで、ベンジルアミン (**M**) の窒素原子は Pd(II) へ配位し、パラダサイクル (**N**) を生成する

Scheme 15. Synthesis of Graphisilactone C (**35c**)

Reagents and conditions: (a) BnBr, K₂CO₃, DMF, 70%, (b) LiAlH₄, THF, 91%, (c) TBSCl, imidazole, CH₂Cl₂, 71%, (d) (i) NaNO₂, HCl, (ii) KI, 55%, (e) POCl₃, DMF, 64%, (f) AlCl₃, NaI, CH₃CN, CH₂Cl₂, 60%, (g) (i) BnBr, K₂CO₃, DMF, 87%, (ii) 30% H₂O₂, 80% NaClO₂, NaH₂PO₄, CH₃CN, H₂O, 98%, (h) **37**, EDC, DMAP, CH₂Cl₂, 65%, (i) Pd(OAc)₂, *n*-Bu₃P, K₂CO₃, DMA, 90%, (j) (i) H₂, 10% Pd/C, AcOEt, 76%, (ii) TBAF, THF, 94%. EDC: 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide, DMAP: 4-dimethylaminopyridine.

Scheme 16. Palladacycles of Benzylamine (**M**) and Naphthylamine (**O**)Scheme 17. Synthetic Strategy of Naphthylbenzazepine (**R**) from *N*-benzyl-naphthylamine (**Q**) Using Regioselective C-H Activation by Pd

ことが知られている。^{62,63} さらに、1-ナフチルアミン(**O**)では、8位とパラダサイクル(**P**)を生成する(Scheme 16)。⁶⁴ これらを組み合わせ、ベンジルナフチルアミン誘導体(**Q**)にPd反応剤を作用させれば、ベンゾナフタゼピン(**R**)の効果的な合成も可能であると推定した(Scheme 17)。

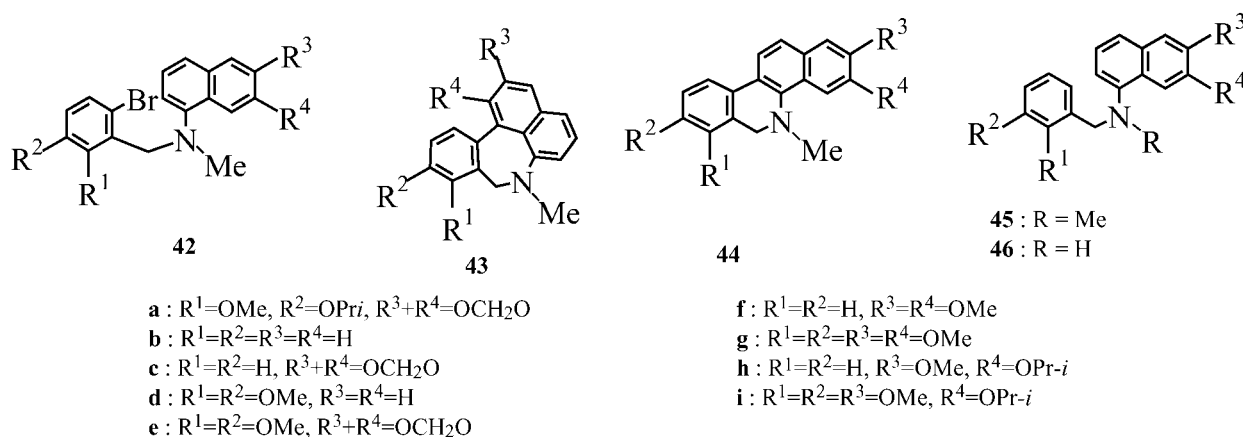
1-ナフチルアミン類とベンジルアミン類から合成した*N*-ベンジルナフチルアミン誘導体(**42a**)を用いて、様々な条件で反応させたが、収率の面で

満足すべき結果が得られなかった。結局アルゴン気流下、リガンドにP(*o*-tol)₃、塩基にK₂CO₃を用いたときに、望む反応が進行することを見出した(Table 9)。また、ベンジルアミンのPdへの配位が重要であることは、*N*-アセチル体(**47**)ではベンゾ[*c*]フェナンスリジン体(**48**)とベンゾナフタゼピノン体(**49**)がほぼ等量得られてくることから支持された(Scheme 19)。そこで、この反応条件を用いて、Scheme 18に示す数種の化合物を用い

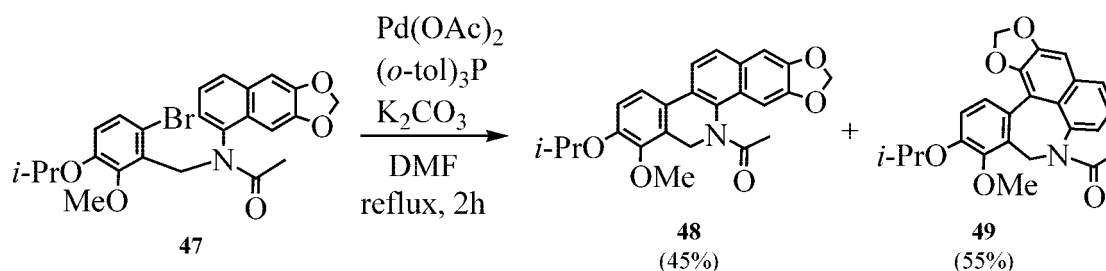
Table 9. Coupling Reaction of Substituted *N*-(6-bromobenzyl)-*N*-methyl-1-naphthylamines (**42**) in DMF under Reflux^{a)}

Run	Substrate		Yield (%)			
			43	44	45	46
1	42a	R ¹ =OMe, R ² =OPri, R ³ +R ⁴ =OCH ₂ O	76	—	Trace	—
2	42b	R ¹ =R ² =R ³ =R ⁴ =H	81	—	—	—
3	42c	R ¹ =R ² =H, R ³ +R ⁴ =OCH ₂ O	86	—	—	—
4	42d	R ¹ =R ² =OMe, R ³ =R ⁴ =H	44	—	—	—
5	42e	R ¹ =R ² =OMe, R ³ +R ⁴ =OCH ₂ O	60	—	—	—
6	42f	R ¹ =R ² =H, R ³ =R ⁴ =OMe	22	33	12	—
7	42g	R ¹ =R ² =R ³ =R ⁴ =OMe	18	34	10	10
8	42h	R ¹ =R ² =H, R ³ =OMe, R ⁴ =OPr- <i>i</i>	—	44	11	20
9	42i	R ¹ =R ² =R ³ =OMe, R ⁴ =OPr- <i>i</i>	—	53	11	26

a) All reactions were carried out using 0.2 equivalent of Pd(OAc)₂, 0.4 equivalent of P(*o*-tol)₃, and 2 equivalents of K₂CO₃ under Ar atmosphere for 2 h.



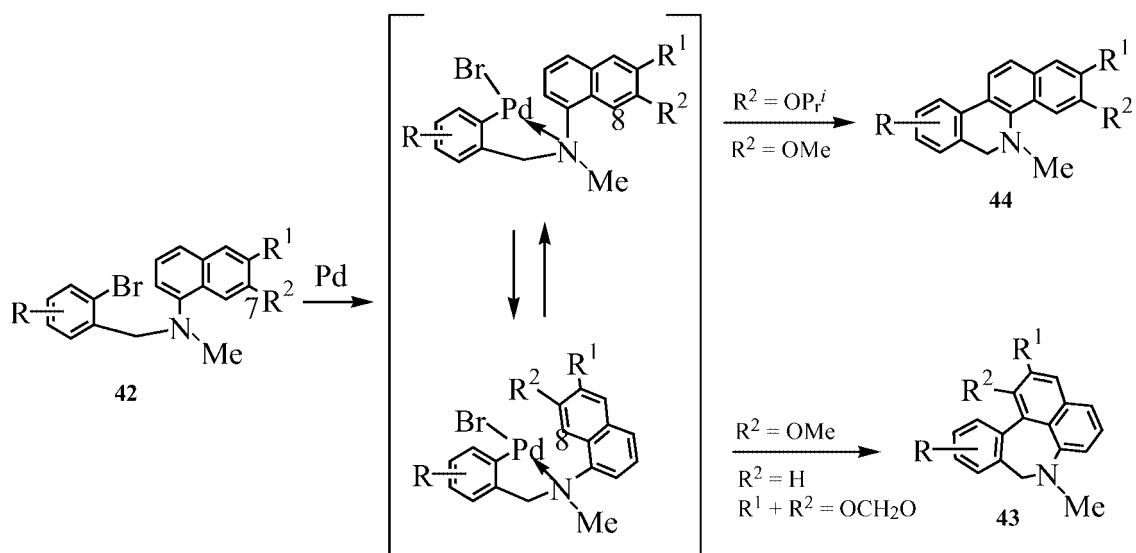
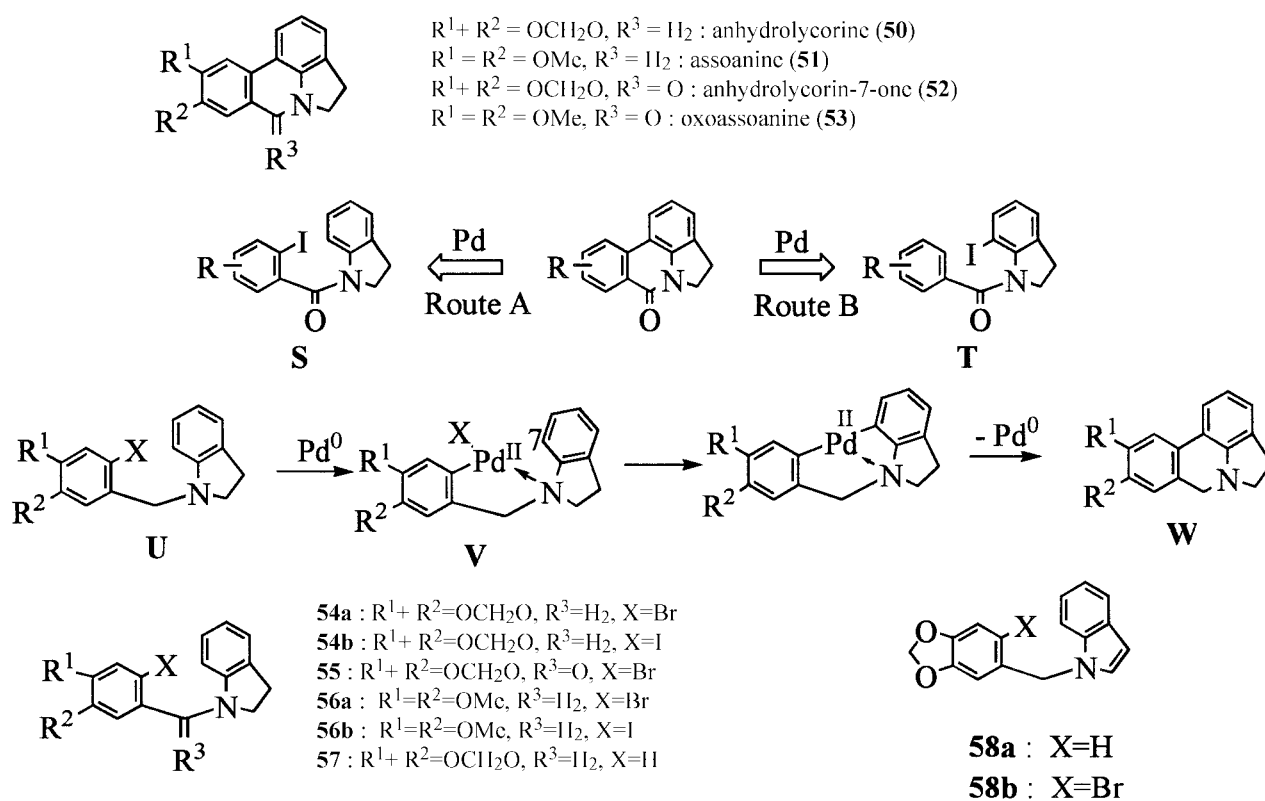
Scheme 18.

Scheme 19. Biaryl Coupling Reaction of Amide (**47**)

て、その一般性を検討した (Table 9). ナフチルアミンの 7 位の置換基が嵩高い MeO 基あるいは *i*-PrO 基を有する場合は、6 員環のベンゾ[*c*]フェナンスリジン型 (**44**) が生成した (run 6–9 in Table 9). ベンジルアミンのパラジウムへの配位の強さと、ナフチルアミンの 7 位の置換基の立体障害のバ

ランスにより、7 員環のベンゾナフタゼピン (**43**) と 6 員環のベンゾ[*c*]フェナンスリジン (**44**) を生成することを明らかにした (Scheme 20).^{65,66)}

3-4-2. Pyrrolophenanthridine (Amarilidaceae) 塩基の合成研究⁶⁹⁾ ヒガンバナ科 (Amarilidaceae) 塩基のうちで、芳香多環を有する塩基の合成

Scheme 20. Proposed Mechanism for Biaryl Coupling Reaction of *N*-(bromobenzyl) naphthylamine (**42**) with Pd

Scheme 21.

にもパラジウムによるビアリールカップリング反応を適用できるのではないかと考え、Scheme 21 に示す基本戦略を立てた。まず、ベンザイルインドリン誘導体(S)のパラジウムによるカップリング反応を種々試みたが、目的とする閉環体は得られなかった(Route A in Scheme 21)。しかし、一方、文献上、

Cai らは Pd を用いて(反応条件は少し異なっていたが)このような反応に成功していた。⁶⁷⁾この時点で、この合成ルートは断念しようとは一時は思ったが、脱離基としてより反応性の高いヨード基を有する原料も合成していたので、やってみることにした。ところが、彼らと同様の条件でやってみても、

目的物を得ることができなかった。どうもスッキリしないので、Caiらと連絡を取り、細かい反応条件を問い合わせ、繰り返し実験を行ったものの、われわれのところでは、彼らの結果を再現することはできなかった (Route B in Scheme 21 の結果は Scheme 22 参照).⁶⁸⁾ そこで、本ルートによる合成は断念し、ついで前述のベンジルアミンのパラジウムへの配位能を利用したピロロフェナンスリジンの合成戦略へと変更した。最終的に, anhydrolycorine (50), assoanine (51), anhydrolycorine-7-one (52), oxoasoinane (53) の合成に成功したが,⁶⁹⁾ ここでは, anhydrolycorine (50) の結果を Table 10 に示す。収率が向上しないこと, 生成物単離の困難さ, 反応

条件設定の厳密さなど, 難しい点が多くあった。また, 脱離基がブロムの場合とヨードの場合で, 反応性に大差なかった。なお, 環状アミン (50 あるいは 51) は空気酸化を受け易く, ラクタム (52 あるいは 53) に変化することが, 天然物の単離の際にも報告されている。^{70,71)}

3-5. 酸素置換基のビアリールカップリング反応の位置選択性に対する影響について^{52,72,73)} 同様の合成戦略を用いたフェナンスリジン塩基である trisphaeridine (59) の合成研究の途上, 脱離基がアミン側にあるものの Pd による閉環反応について検討したところ, メチレンジオキシ基のオルト位に選択的に閉環反応が進行することを見出した。⁵²⁾ また,

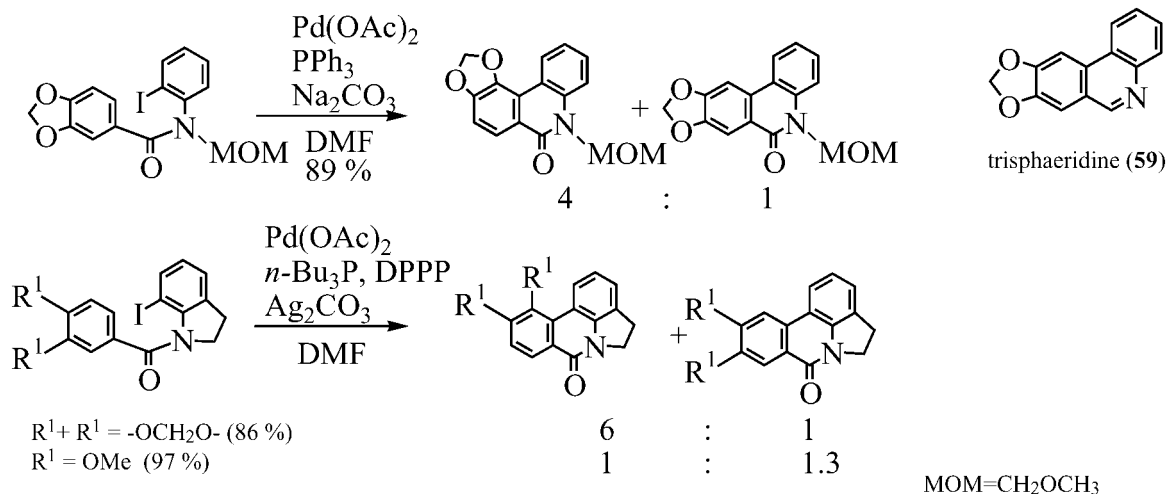


Table 10. Biaryl Coupling Reaction of 1-[(6-Bromo-1,3-benzodioxol-5-yl) methyl]-2,3-dihydroindole (54a)^{a)}

Run	Pd(OAc) ₂ (mol%)	Ligand (L/Pd) ^{b)}	Base	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)					
						50	52	57	58a	58b	
1	B	20	P(<i>o</i> -tol) ₃ (2)	K ₂ CO ₃	125	3	Trace	45	19	6	—
2 ^{c)}	B	100	P(<i>o</i> -tol) ₃ (2)	K ₂ CO ₃	125	48	No reaction				
3 ^{d)}	C	20	P(<i>o</i> -tol) ₃ (2)	K ₂ CO ₃	125	3	—	21	Trace	8	—
4	A	10	P(<i>o</i> -tol) ₃ (2)	K ₂ CO ₃	125	1.5	37	15	23	16	—
5	A	10	Cy ₃ P(2)	K ₂ CO ₃	125	1	50	6	17	8	—
6	A	10	<i>t</i> -Bu ₃ P(2)	K ₂ CO ₃	125	8	6	33	—	13	—
7	B	20	P(<i>o</i> -tol) ₃ (2)	Ag ₂ CO ₃	125	5	—	—	—	—	58
8	A	10	P(<i>o</i> -tol) ₃ (2)	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	125	9	No reaction				
9	A	10	P(<i>o</i> -tol) ₃ (2)	DBU	125	10	No reaction				
10 ^{e)}	B	20	—	K ₂ CO ₃	100	31	—	3	—	—	—

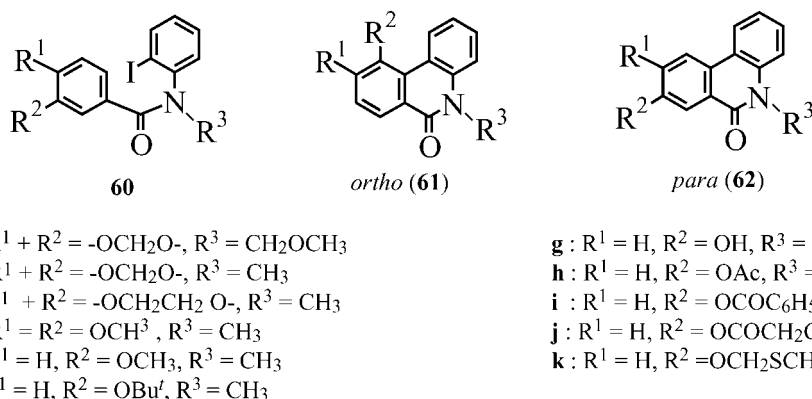
a) The reaction was carried out in degassed DMF under the conditions indicated (A: Ar, B: air, C: O₂) and base (200 mol%) was added. b) The molar ratio of the ligand and Pd. c) CH₃CN was used as a solvent. d) The starting material (54a) was recovered in 35% yield. e) *n*-Bu₄NCl (100 mol%) and K₂CO₃ (300 mol%) were added. The starting material (54a) was recovered in 64% yield.

pyrrolophenanthridine (*Amarilidaceae*) 塩基 (52 あるいは 53) の合成研究の際にも、脱離基がアミン側にあるものの閉環反応を検討したところ、メチレンジオキシ基を有する場合は同様の選択性が認められ、ジメトキシ基の際はほとんど選択性は認められなかった (Scheme 22).⁷²⁾ この結果は、酸素置換基がビアリールカップリング反応の位置選択性に対して影響を与えていることを示すものであり、さらに多くの酸素原子を有する置換基についてさらに詳細に検討を加えることとした。

アミンは 2-iodo-*N*-methylaniline とし、カルボン酸側の置換基として、さらにエチレンジオキシ基、メトキシ基、*t*-BuO 基、アセトキシ基、ベンゾイロキシ基、モノクロロアセトキシ基、メチルチオメチルエーテル基、フェノール基、カルボメトキシ基などを有する 10 種以上のアミドを合成し、その閉環反応における位置選択性について検討した (Scheme 23). また、リンリガンドは DPPP, PPh₃, P(*o*-tol)₃ の順に嵩高くなることが知られているので、リガンドの嵩高さが閉環反応の位置選択性にどのように影響を与えるかという点も合わせて検討する目的で、反応条件としては、Pd(OAc)₂, PPh₃ 及び K₂CO₃ を用いる Method A, 脱離基が OTf のときに有効であった DPPP 及び *n*-Bu₃P を用いる Method B, そしてリンリガンドとして嵩高い P(*o*-tol)₃ を用いる Method C の 3 種の条件で反応を試みた (Table 11).⁷³⁾ メチレンジオキシ基に加え、アセトキシ基、ベンゾイロキシ基、モノクロロアセトキシ基のアシロキシ基は立体障害の大きなオルト位での閉環体を選択的に与えることが明らかとなっ

た。また、エチレンジオキシ基、メチルチオメチルエーテル基は若干なりともオルト選択性を示したが、メトキシ基や *t*-BuO 基、フェノール基は選択性を示さなかった。特に、*t*-BuO 基は立体的に嵩高いので、当然のことながら、オルト位閉環体は少なくなるであろうと予想していたが、(ジ)メトキシ基と同様の結果であった。これらの結果を基に、選択性発現のメカニズムについて考察を加えた。

Buckwald らの説⁷⁴⁾を参考にすると、現在のところ、Pd 反応剤を用いるビアリールカップリングの反応機構として、3 つのルートが考えられる (Scheme 24). その中で、route 2 の carbopalladation (Heck type の反応) の成績体 (Y) からの脱 HPdX は一般的に *syn* 脱離で進行すると考えられているので、その可能性は低いと考えた。一方、route 1 の求電子置換反応の機構で進行するとするならば、カルボン酸側に電子求引性置換基が存在するとき、電子供与性置換基が存在するときでは明らかに、反応速度が異なると推定される。そこで、OMe 基及び CO₂Me 基を有する *benzanilide* を用いて、閉環反応を試みたところ、両者の反応速度に優位の差は認められなかったので、route 1 の可能性も低いと考えた。⁷⁵⁾ 従って、今後は route 3 の C-H activation の反応機構を用いて議論をすることにす。ところで、Rapoport らは 1,2-dimethoxybenzene と methylenedioxybenzene に対する AlCl₃ 存在下での Friedel-Crafts 反応において、AlCl₃ が大過剰存在しているときは、反応性が逆転し、1,2-dimethoxybenzene の方が反応性が落ちることを報告している。⁷⁶⁾ この事実は(ジ)メトキシ基の酸素原

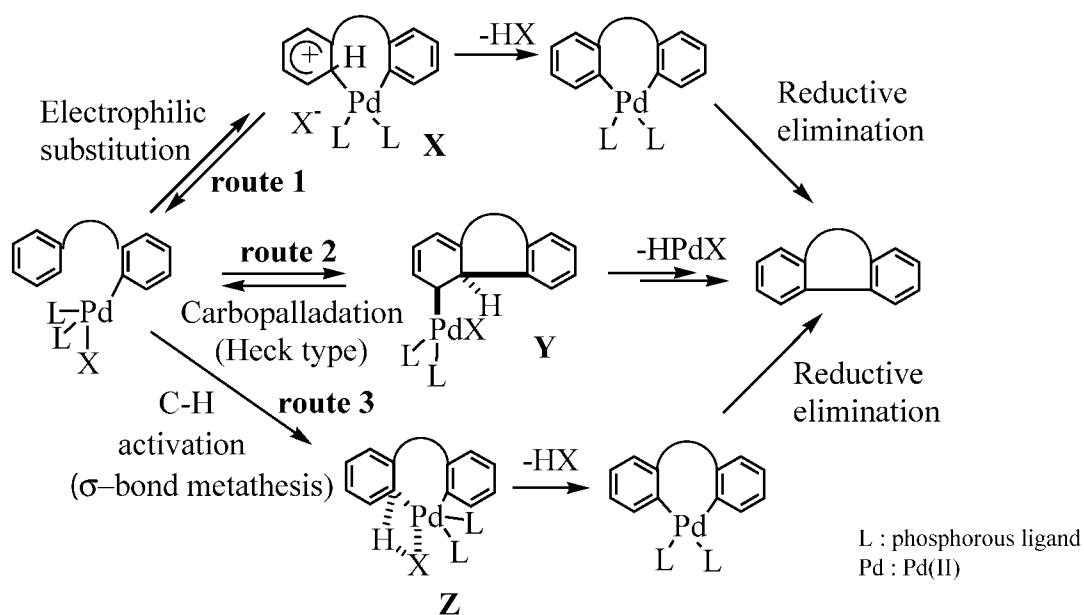


Scheme 23.

Table 11. Biaryl Coupling Reactions of Benzanilides (**60**) in DMF under Reflux^{a,b}

Substrate	Method A 61 : 62 (yield)	Method B 61 : 62 (yield)	Method C 61 : 62 (yield)
60a	8.5 : 1 (69)	9.2 : 1 (quant)	
60b	7.5 : 1 (quant)	11.5 : 1 (84)	5.6 : 1 (96)
60c	2.9 : 1 (quant)	3.8 : 1 (quant)	2.0 : 1 (quant)
60d	0.9 : 1 (86)	1.1 : 1 (85)	0.4 : 1 (quant)
60e	1.0 : 1 (93)	1.3 : 1 (98)	0.6 : 1 (quant)
60f	1.2 : 1 (96)	1.3 : 1 (quant)	0.4 : 1 (quant)
60g	1.0 : 1 (79)	1.4 : 1 (83) ^c	1.2 : 1 (quant)
60h	7.0 : 1 (76)	8.3 : 1 (quant)	2.9 : 1 (quant)
60i	16.5 : 1 (quant)	14.6 : 1 (83)	4.0 : 1 (97)
60j	4.3 : 1 (70)	6.3 : 1 (68)	
60k	2.0 : 1 (85)	2.2 : 1 (quant)	

a) All reactions were carried out in DMF under Ar atmosphere and reflux for 15–30 min. Method A [Pd(OAc)₂ (10 mol%), PPh₃ (20 mol%), and K₂CO₃ (200 mol%)], Method B [Pd(OAc)₂ (100 mol%), DPPP (100 mol%), *n*-Bu₃P (100 mol%), and Ag₂CO₃ (200 mol%)], Method C [Pd(OAc)₂ (10 mol%), (*o*-tol)₃P (20 mol%), and K₂CO₃ (200 mol%)], b) Determined by HPLC and NMR analysis. c) K₂CO₃ (200 mol%) as a base in place of Ag₂CO₃, because **60f** was gradually decomposed by using Ag₂CO₃.



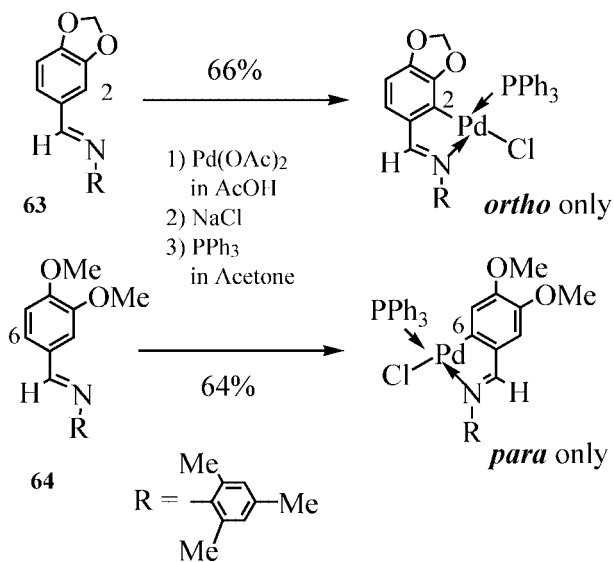
Scheme 24.

子のローンペアの電子の方がベンゼン環の π -電子と強く共鳴していることを示すものである。それゆえ、(ジ)メトキシ基の酸素原子のローンペアの塩基性は弱く、メチレンジオキシ基の酸素原子のローンペアの方が塩基性が強いと考えられる。以上の点から、メチレンジオキシ基の酸素原子のローンペアの方が、Pd(II)とより強く配位し、相互作用は強いと考えることができる。また、Vilaら

は *N*-(3,4-dimethoxybenzylidene)-2,4,6-trimethylaniline (**63**) 及び *N*-(3,4-methylenedioxobenzylidene)-2,4,6-trimethylaniline (**64**) の palladacycle 合成時において、Pd は選択的に **63** では 2 位に、**64** では 6 位に palladation した化合物を得ており、その理由として、(ジ)メトキシ基の立体障害により選択性が発現したと報告している (Scheme 25).^{77,78)}

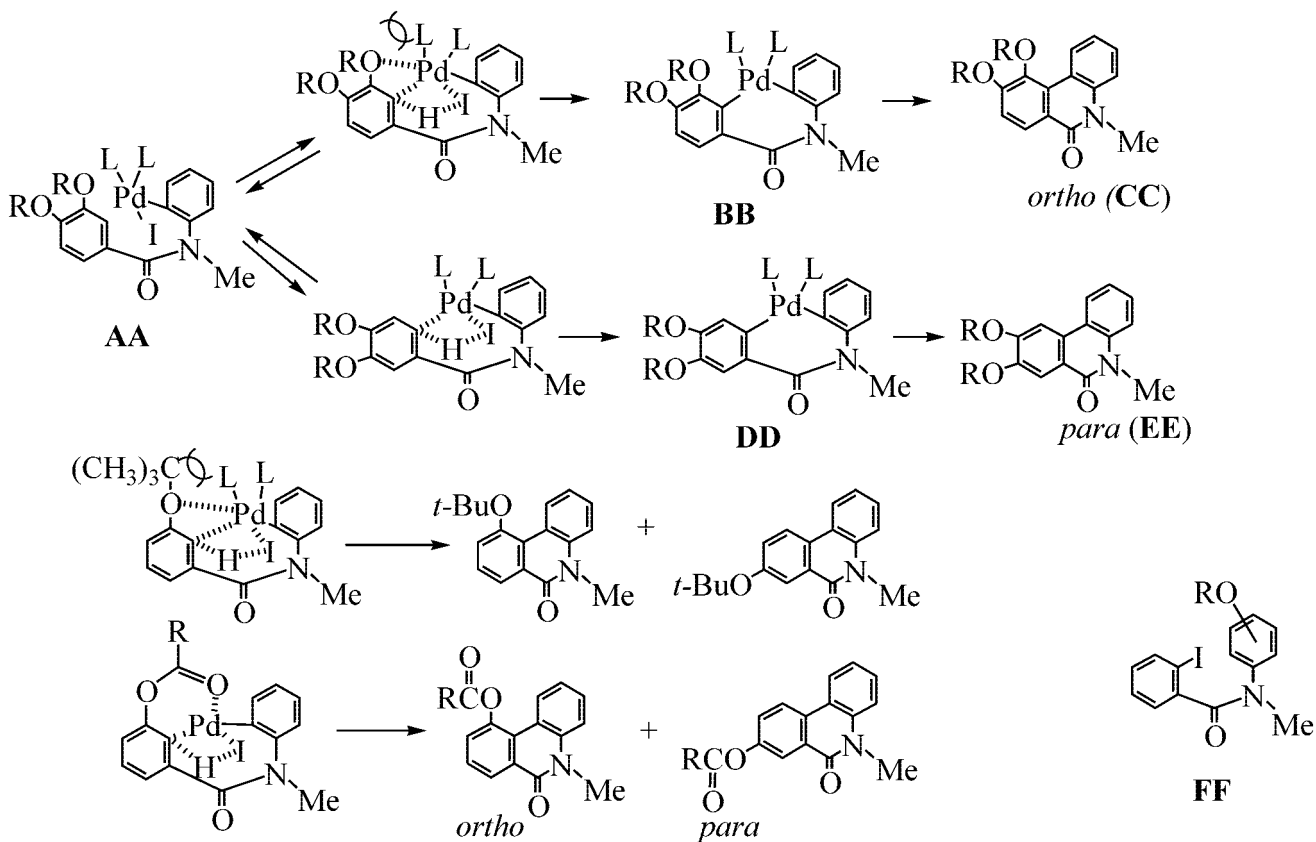
これらを参考にして、選択性発現のメカニズムと

して, Scheme 24 の route 3 の C-H activation の反応機構を基に, 以下のように推定した. Scheme 26 に示すように, Pd(0) への酸化的付加体 (AA) において, 酸素原子の非共有電子対 (ローンペア)



Scheme 25.

の塩基性, すなわち配位能が強ければ, palladacycle (BB) を生成し, 続いて還元的に脱離し, オルト型の閉環体 (CC) を生ずる. 一方, AA において, 酸素官能基と Pd を含むアミン側のベンゼン環との立体障害による反発が強ければ, palladacycle (DD) を経由して, パラ型の閉環体 (EE) を生ずると推察した. 酸素原子上の電子の Pd(II) への配位 (相互作用) と立体障害のバランスにより, 比率が決定されると考えている. すなわち, ヘテロ原子の非共有電子対とパラジウムの相互作用が強ければオルト型が多くなると言うことである. 立体的に大きいリリガンド, P(*o*-tol)₃を用いる Method C で, *ortho* 型 (CC) の生成が減少していることも本メカニズムを支持するものである. また, アシロキシ化合物においては, カルボニル基の酸素原子の配位能は ClCH₂CO, CH₃CO, PhCO の順に強くなると考えられるので, オルト型の閉環体の生成が増加すると推定した. 実験結果はこの説と一致するものであり, 配位 (相互作用) の重要性を支持するものである. メチルチオメチルエーテル基においても, 同



Scheme 26.

様の相互作用が考えられるが、立体障害も強くなると考えられるので、Table 11 に示す選択性になったものと推定した。t-BuO 基では、メチル基の電子供与性により、エーテル酸素の塩基性が強まり、相互作用能は上がるが、立体障害も増えることから、結果的にほぼ等量の生成比になったと考えている。しかし、フェノール基の場合に、ほぼ等量の生成比になることに対する説明は難しい。対イオンを含めた立体障害か又はハードなフェノールアニオンがソフトなパラジウムイオンと相互作用をし難いため、立体障害が小さいパラ型を生ずるのではないかと現在のところ考えている。今後も引き続き、検討が必要であろう。

なお、脱離基がカルボン酸側に付いているベンズアニリド誘導体 (FF) でも、メチレンジオキシ基、メトキシ基、アセトキシ基などの酸素官能基に同様な選択性がみられることを確認している。⁷⁹⁾

4. おわりに

最初に述べたごとく、筆者が携わった研究を振り返れば、まず成分研究から始まり、やがて自分自身が構造決定した化合物の合成研究へ、そして生物有機化学領域にも手を染めることができた。今回は触れなかったが、それらの研究の途中で予想もしない新反応にも出くわすことができた。やがて、研究内容も脂肪族化合物から芳香族化合物へ、そして芳香族複素環化合物へと推移していった。できるだけ、研究環境を変えてみたいとの思いも強かったが、いつもうまく行くものではない。しかし、好むと好まざるとに拘わらず、研究テーマや環境を変えなければいけないことに遭遇するチャンスに出くわすことがある。これをポジティブに受け止め、新しい環境で、新しいテーマにチャレンジしていくことが肝要であると強く思う。「もの取り」から「もの作り」へと研究テーマが変わっていった。困難もあったが、よい経験をさせて頂いたと思っている。薬学は化合物が原点であり、様々な研究の出発点である。化合物の持つ無限の能力を引き出すことこそ創薬科学者の使命であろう。これからも創薬科学の不偏なき進展を願って止まない。

謝辞 研究に40年以上タッチできる幸運に出会いました。これも、恩師の犬伏康夫先生、米田文郎先生、石井 永先生に薫陶を受けた賜物であり、

この場を借りて心より御礼申し上げます。ここに記載しました内容は、すべて岡山大学薬学部合成薬品製造学教室で行われたものであります。竹内靖雄助教授、阿部 仁助教授、西岡弘美助手を始めとする院生、卒業生の弛まぬ努力により行われたものであり、紙面を借りて深甚の謝意を表します。最後に、日本学術振興会科学研究費補助金によるご援助に対して深謝致します。

REFERENCES AND NOTES

- 1) Inubushi Y., Ishii H., Yasui B., Hashimoto M., Harayama T., *Chem. Pharm. Bull.*, **16**, 82–91 (1968).
- 2) Inubushi Y., Ishii H., Yasui B., Hashimoto M., Harayama T., *Chem. Pharm. Bull.*, **16**, 92–100 (1968).
- 3) Inubushi Y., Ishii H., Yasui B., Harayama T., *Chem. Pharm. Bull.*, **16**, 101–112 (1968).
- 4) Nishio K., Fujiwara T., Tomita K., Ishii H., Inubushi Y., Harayama T., *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 861–864.
- 5) Inubushi Y., “Tennenbutsukagaku’ 68” eds. by Kitahara Y., Nakanishi K., Ito S., Nankodo, Tokyo, 1968, pp. 47–80.
- 6) Inubushi Y., Harayama T., *Heterocycles*, **15**, 611–635 (1981).
- 7) Yanada R., Harayama T., Yoneda F., *Heterocycles*, **35**, 461–481 (1992).
- 8) Ishii H., Ishikawa T., Takeda S., Suzuki M., Harayama T., *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 2002–2006 (1992).
- 9) Ishii H., Ishikawa T., Murota M., Aoki Y., Harayama T., *J. Chem. Soc., Trans. I*, **1993**, 1019–1022.
- 10) Murray R. D. H., Mendez J., Brown S. A., “The Natural Coumarins,” John Wiley & Sons, Inc., New York, 1982, pp. 131–161.
- 11) Hepworth J. D., “Comprehensive Heterocyclic Chemistry,” Vol. III, eds. by Katritzky A. R., Rees C. W., Boulton A. J., McKillop A., Pergamon Press, Oxford, 1984, pp. 799–810.
- 12) Trost B. M., Toste F. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 6305–6306 (1996).
- 13) De la Hoz A., Moreno A., Vázquez E., *Synlett*, **1999**, 608–610.
- 14) Jia C., Piao D., Kitamura T., Fujiwara Y., *J. Org. Chem.*, **65**, 7516–7522 (2000).

- 15) Mali R. S., Yadav V. J., Zaware R. N., *Indian J. Chem.*, **21B**, 759–760 (1982).
- 16) Narashimhan N. S., Mali R. S., Barve M. V., *Synthesis*, **1979**, 906–909.
- 17) Ishii H., Ohta S., Nishioka H., Hayashida N., Harayama T., *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 1166–1168 (1993).
- 18) Harayama T., Nakatsuka K., Nishioka H., Murakami K., Hayashida N., Ishii H., *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 2170–2172 (1994).
- 19) Harayama T., Katsuno K., Nishioka H., Fujii M., Nishita Y., Ishii H., Kaneko Y., *Heterocycles*, **39**, 613–622 (1994).
- 20) Harayama T., Nakatsuka K., Nishioka H., Murakami K., Ohmori Y., Takeuchi Y., Ishii H., Kenmotsu K., *Heterocycles*, **38**, 2729–2738 (1994).
- 21) Takeuchi Y., Ueda N., Uesugi K., Abe H., Nishioka H., Harayama T., *Heterocycles*, **59**, 293–301 (2003).
- 22) Nishioka H., Ohmori Y., Iba Y., Tsuda E., Harayama T., *Heterocycles*, **64**, 193–198 (2004).
- 23) Ishii H., Kenmotsu K., Döpke W., Harayama T., *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 1770–1772 (1992).
- 24) Harayama T., Katsuno K., Nishita Y., Fujii M., Abe H., Takeuchi Y., *Heterocycles*, **54**, 319–328 (2001).
- 25) Harayama T., Nishita Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, 1986–1988 (1996).
- 26) Nishita Y., Uesugi K., Satoh Y., Harayama T., *Yakugaku Zasshi*, **118**, 599–608 (1998).
- 27) Simanek V., “The Alkaloids,” Vol. 26, ed. by Brossi A., Academic Press. Inc., New York, 1985, pp. 185–240.
- 28) Herert J. M., Augereau J. M., Gleye J., Maffrand J. P., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **172**, 993–999 (1990).
- 29) Fang S.-D., Wang L.-K., Hecht S. M., *J. Org. Chem.*, **58**, 5025–5027 (1993).
- 30) Nakanishi T., Suzuki M., Saimoto A., Kabasawa T., *J. Nat. Prod.*, **62**, 864–867 (1999) and references cited therein.
- 31) Fleury F., Sukhanova A., Ianoul A., Devy J., Kudelina I., Duval O., Alix A. J. P., Jardillier J. C., Nabiev I., *J. Biol. Chem.*, **275**, 3501–3509 (2000).
- 32) Caballero-Geoge C., Vanderheyden P. M. L., Apers S., Van den Heuvel H., Solis P. N., Gupta M. P., Claeys M., Pieters L., Vauque- lin G., Vlietinck A. J., *Planta Med.*, **68**, 770–775 (2002).
- 33) Gonzaga W. A., Weber A. D., Giacomelli S. R., Dalcol I. I., Hoelzel S. C., Morel A. F., *Planta Med.*, **69**, 371–374 (2003).
- 34) Gibbons S., Leimukugel J., Oluwayuyi M., Heirich M., *Phytother. Res.*, **17**, 274–275 (2003).
- 35) Ishikawa T., Ishii H., *Heterocycles*, **50**, 627–639 (1999).
- 36) Ishikawa T., “Med. Res. Rev.,” Vol. 21, eds. by Flynn D. L., Rafferty M. F., John Wiley & Sons, Inc., 2000, pp. 61–72.
- 37) Hanaoka M., “The Alkaloids,” Vol. 33, ed. by Brossi A., Academic Press. Inc., New York, 1988, pp. 141–230.
- 38) Geen G. R., Mann I. S., Mullane M. V., McKillop A., *Tetrahedron*, **54**, 9875–9894 (1998).
- 39) Nakanishi T., Suzuki M., *Org. Lett.*, **1**, 985–991 (1999).
- 40) Treus M., Estévez J. C., Castedo L., Estévez R. J., *Tetrahedron Lett.*, **41**, 6351–6353 (2000).
- 41) Moreno I., Tellitu I., Etayo J., SanMartín R., Domínguez E., *Tetrahedron*, **57**, 5403–5411 (2000).
- 42) Treus M., Estévez J. C., Castedo L., Estévez R. J., *Tetrahedron Lett.*, **43**, 5323–5325 (2002).
- 43) Watanabe T., Ohashi Y., Yoshino R., Komano N., Eguchi M., Maruyama S., Ishikawa T., *Org. Biomol. Chem.*, **1**, 3024–3032 (2003).
- 44) Le T. N., Gang S. G., Cho W.-J., *J. Org. Chem.*, **69**, 2768–2772 (2004).
- 45) Ninomiya I., Naito T., *Recent Dev. Chem. Nat. Carbon Comp.*, **10**, 11–84 (1984).
- 46) Ames D. E., Opalko A., *Tetrahedron*, **40**, 1919–1925 (1984).
- 47) Ohrai K., Kondo K., Sodeoka M., Shibasaki M., *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 11737–11747 (1994).
- 48) Cabri W., Candiani I., *Acc. Chem. Res.*, **28**, 2–7 (1995).
- 49) Harayama T., Akiyama T., Akamatsu H., Kawano K., Abe H., Takeuchi Y., *Synthesis*, 2001, 444–450.

- 50) Harayama T., Shibaike K., *Heterocycles*, **49**, 191–195 (1998).
- 51) Harayama T., Sato T., Nakano Y., Abe H., Takeuchi Y., *Heterocycles*, **59**, 293–301 (2003).
- 52) Harayama T., Akamatsu H., Okamura K., Miyagoe T., Akiyama T., Abe H., Takeuchi Y., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **2001**, 523–528.
- 53) Hanaoka M., Motonishi T., Mukai C., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1986**, 2253–2256.
- 54) Mandai T., Matsumoto T., Tsuji J., Saito S., *Tetrahedron Lett.*, **34**, 2513–2516 (1993).
- 55) Harayama T., Akiyama T., Nakano Y., Nishioka H., Abe H., Takeuchi Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **50**, 519–522 (2002).
- 56) Harayama T., Hori A., Nakano Y., Akiyama T., Abe H., Takeuchi Y., *Heterocycles*, **58**, 159–164 (2002).
- 57) Nishioka H., Shoujiguchi Y., Abe H., Takeuchi Y., Harayama T., *Heterocycles*, **64**, 463–466 (2004).
- 58) Harayama T., Hori A., Serban G., Morikami Y., Matsumoto T., Abe H., Takeuchi Y., *Tetrahedron*, **60**, 10645–10649 (2004).
- 59) Harayama T., Yasuda H., *Heterocycles*, **46**, 61–64 (1997).
- 60) Harayama T., Yasuda H., Akiyama T., Takeuchi Y., Abe H., *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 861–864 (2000).
- 61) Abe H., Nishioka K., Takeda S., Arai M., Takeuchi Y., Harayama T., *Tetrahedron Lett.*, **46**, 3197–3200 (2005).
- 62) Cope A. C., Friedrich E. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 909–913 (1968).
- 63) Bruce M. I., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **16**, 73–86 (1977).
- 64) Dyker G., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **38**, 1698–1712 (1999).
- 65) Harayama T., Sato T., Hori A., Abe H., Takeuchi Y., *Synlett*, **2003**, 1141–1144.
- 66) Harayama T., Sato T., Hori A., Abe H., Takeuchi Y., *Synthesis*, **2004**, 1446–1456.
- 67) Shao H. W., Cai J. C., *Chin. Chem. Lett.*, **7**, 13–14 (1996).
- 68) We succeeded in synthesis of anhydrolicorin-7-one (**52**) and oxoasooanine (**53**) by another method as mentioned later. However, we could't still detect the corresponding spots to **52** and **53** on tlc in the re-examination of Cai's reaction.
- 69) Harayama T., Hori A., Abe H., Takeuchi Y., *Tetrahedron*, **60**, 1611–1616 (2004).
- 70) Cook J. W., Loudon J. D., McCloskey P., *J. Chem. Soc.*, **1954**, 4176–4181.
- 71) Fales H. F., Giuffrida L. D., Wildman W. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 4145–4150 (1956).
- 72) Harayama T., Toko H., Hori A., Miyagoe T., Sato T., Nishioka H., Abe H., Takeuchi Y., *Heterocycles*, **61**, 513–520 (2003).
- 73) Harayama T., Kawata Y., Nagura C., Sato T., Miyagoe T., Abe H., Takeuchi Y., *Tetrahedron Lett.*, **46**, 6091–6094 (2005).
- 74) Hennessy E., Buchwald S. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 12084–12085 (2003).
- 75) Harayama T., Nagura C. (unpublished results).
- 76) Buckley III T. F., Rapoport H., *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 3056–3062 (1980).
- 77) Vila J. M., Suarez A., Pereira M. T., Gayoso E., Gayoso M., *Polyhedron*, **6**, 1003–1007 (1987).
- 78) Teijido B., Fernández A., López-Torres M., Castro-Juiz S., Suárez A., Ortigueira J. M., Vila J. M., Fernández J. J., *J. Organomet. Chem.*, **598**, 71–79 (2000).
- 79) Harayama T., Asai M. (unpublished results).