

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		直裁的カップリング法によるアリアルアゾール化合物合成とケミカルバイオロジー			
研究テーマ (欧文) AZ		Synthesis of Arylazoles by Direct C- H Coupling and Chemical Biology Research			
研究氏 代 表 者	かたナ CC	姓) ヤマガチ	名) ジュンイチロウ	研究期間 B	2012 ~ 2014 年
	漢字 CB	山口	潤一郎	報告年度 YR	2014 年
	ローマ字 CZ	YAMAGUCHI	JUNICHIRO	研究機関名	名古屋大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		名古屋大学大学院理学研究科物質理学専攻(化学系)・准教授			
概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)					
<p>アリアルチアゾール化合物は機能性材料のみならず生物活性物質にも見られる重要な物質群であり、効率的かつプログラムされた合成法が確立できれば、これらの化合物群を迅速に供給することが可能となる。本研究では直裁的なカップリング反応を開発・駆使し、アリアルアゾール骨格を有する生物活性化合物ライブラリーの構築を試みた。基礎となる各位置でのカップリング反応は準備研究により見出し、標的分子に適した反応を適切な場面で用いることで、網羅的に同骨格を有する天然物およびその誘導体の合成を行った。さらに共同研究により合成したアリアルアゾール化合物の活性評価を経て標的の同定、新規生物機能性分子の創製を目指した。</p> <p>その結果、開発したチアゾール類の C4 位選択的なアリアル化反応を用いることに加え、C2 位および C5 位のアリアル化に有効なパラジウム触媒の開発、最適化を行い、あらゆる置換様式のアリアルチアゾールをプログラムされた様式で提供する一般的合成法の確立に成功した。また、C4 位選択的な 2-アミノチアゾール誘導体のアリアルボロン酸との直接的なアリアル化反応を見出した。さらに、本研究中に Pd 触媒により 2-アミノチアゾールの C- N 結合切断/直接アリアル化が進行することを発見した。一方で、MRSA 耐性菌に抗菌活性を示す 2-アリリデンヒドラジニル 4-アリアルチアゾールと 2-アリリデンヒドラジニル-5-アリアルチアゾールの誘導体にも C- H カップリング反応を応用した。我々が開発したチアゾールの C4 選択的 C- H アリアル化反応及び既知の C5 位選択的 C- H アリアル化反応を駆使して 50 以上の誘導体を合成した。また、抗菌活性に関する生物活性試験を行った。</p>					
キーワード FA	C-H カップリング	アリアルアゾール	遷移金属触媒		

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）

雑誌	論文標題 GB	2,4- and 2,5-Disubstituted Arylthiazoles: Rapid Synthesis by C- H Coupling and Biological Evaluation						
	著者名 GA	L. Lohrey, T. N. Uehara, S. Tani, J. Yamaguchi, H.-U. Hoff, K. Itami	雑誌名 GC	Eur. J. Org. Chem.				
	ページ GF	3387~3394	発行年 GE	2	0	1	4	巻号 GD
雑誌	論文標題 GB	Palladium-Catalyzed C- H and C- N Arylation of Aminothiazoles with Arylboronic Acids						
	著者名 GA	T. N. Uehara, J. Yamaguchi, K. Itami	雑誌名 GC	Asian J. Org. Chem.				
	ページ GF	938~942	発行年 GE	2	0	1	3	巻号 GD
雑誌	論文標題 GB	Programmed Synthesis of Arylthiazoles through Sequential C-H Couplings						
	著者名 GA	S. Tani, T. N. Uehara, J. Yamaguchi, K. Itami	雑誌名 GC	Chem. Sci.				
	ページ GF	123~135	発行年 GE	2	0	1	4	巻号 GD
図書	著者名 HA							
	書名 HC							
	出版者 HB		発行年 HD					総ページ HE
図書	著者名 HA							
	書名 HC							
	出版者 HB		発行年 HD					総ページ HE

欧文概要 EZ

Thiazoles attached with aryl or heteroaryl groups (arylthiazoles) represent privileged structural motifs that are frequently utilized in functional organic materials including organic electroluminescent devices, as well as in bioactive compounds and pharmaceuticals. Thus, an efficient synthetic methodology that allows cost- and step-efficient production of arylthiazoles is in high demand. Moreover, in a situation where the structure-property relationships are not predictable, a uniform and programmable design that allows the synthesis of all possible arylthiazoles would help accelerate identifying and optimizing the "functional" arylthiazole structures.

[1] A programmed synthesis of privileged arylthiazoles via sequential C- H couplings catalyzed by palladium or nickel catalysts has been accomplished. This versatile protocol can supply all possible arylthiazole substitution patterns from an unfunctionalized thiazole platform by 11 distinct synthetic routes. We have generated over 150 arylthiazoles by using this methodology. We have applied this method to the rapid synthesis of fatostatin (SREBP inhibitor), and the gram-scale synthesis of triarylthiazoles has been demonstrated.

[2] A C4-selective C- H coupling of 2-aminothiazoles has been reported. In the presence of catalytic Pd(OAc)<sub>2</sub>, TEMPO, and LiBF<sub>4</sub> under air, 2-aminothiazole derivatives can furnish arylated thiazoles with excellent C4-regioselectivity. Additionally, we also describe the discovery of an unprecedented synthesis of 2-aryl(benzo)thiazoles via C- N cleavage under palladium catalysis.

[3] A step-economical and diversity-oriented synthesis of a series of 2-arylidenehydrazinyl-4-arylthiazole and 2-arylidenehydrazinyl-5-arylthiazole analogues utilizing C- H coupling methodologies has been developed. A library of 54 new congeners was synthesized and tested for their biological potential. Moreover, new knowledge regarding structure-activity relationships (SARs) of these heterobiaryl compounds was collected.