

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 8 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K05418

研究課題名(和文)ジアリールヨードニウムの機能を生かした複素環類の遷移金属フリー1工程合成法の開発

研究課題名(英文)One-pot preparation of heterocycles with diaryliodoniums under transition-metal-free conditions

研究代表者

東郷 秀雄 (Togo, Hideo)

千葉大学・大学院理学研究院・教授

研究者番号：60217461

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：3-アリール-2-プロピン-1-オールにジアリールヨードニウムを作用させて0-アリール化し、続いてNISとBF₃を作用させると4-アリール-3-ヨードクロメンを生じ、3-アリール-2-プロピン-1-オール由来のN-トシル-3-アリール-2-プロピニル-1-アミンにジアリールヨードニウムを作用させてN-アリール化し、続いてNISとBF₃を作用させると4-アリール-3-ヨードキノリンを生じた。3-アリール-2-プロピン酸にジアリールヨードニウムを作用させて0-アリール化し、続いてTBABとNa₂S₂O₈を作用させると、4-アリール-3-プロモクマリンを生じた。これらの反応はすべて1工程反応である。

研究成果の概要(英文)：Treatment of 3-aryl-2-propyn-1-ols with diaryliodonium salts, followed by the reaction with NIS and BF₃ gave 4-aryl-3-iodochromenes, treatment of N-tosyl 3-aryl-2-propynyl-1-amines with diaryliodonium salts, followed by the reaction with NIS and BF₃ gave 4-aryl-3-iodoquinolines, and treatment of 3-aryl-2-propynoic acids with diaryliodonium salts, followed by the reaction with TBAB and Na₂S₂O₈ gave 4-aryl-3-bromocoumarins in good yields, respectively. Those preparation methods are one-pot reactions of chromene, quinoline, and coumarin units. Moreover, those obtained 4-aryl-3-iodochromenes, 4-aryl-3-iodoquinolines, and 4-aryl-3-bromocoumarins were transformed to various 4-aryl coumarine derivatives and 4-arylquinoline derivatives by their oxidation, reduction, and coupling reaction with Pd complex.

研究分野：有機化学

キーワード：ジアリールヨードニウム クマリン キノリン クロメン 1工程合成反応 環化反応

1. 研究開始当初の背景

千葉県が世界的なヨウ素生産拠点であること、及びヨウ素が環境負荷の少ない元素であることから、ヨウ素を用いた有機反応開発、及び生物活性・薬理活性を有する複素環類の1工程合成法開発は、ヨウ素化学への学問的貢献ばかりでなく、地元ヨウ素生産メーカーへの貢献も大きく期待できる。これらが本研究の学問的背景にある。

2. 研究の目的

本研究では比較的安価に入手しやすい末端アルキンを原料とし、これら末端アルキンから誘導されたプロパルギルアルコール誘導体やプロパルギルアミン誘導体のジアリールヨードニウム塩との反応により、それらのO-アリール化反応及びN-アリール化反応、続くヨード環化反応により、天然物の基本骨格としても数多く存在し、生物活性・薬理活性の観点からも興味深いクマリン誘導体及びキノリン誘導体の効率的1工程合成法を開発・確立することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 末端アルキンに NaNH_2 あるいは $n\text{BuLi}$ を作用させ、生じたアセチリド塩にホルムアルデヒドを加えて一連のプロパルギルアルコール誘導体を合成する。これらプロパルギルアルコール誘導体のジアリールヨードニウム塩によるO-アリール化反応、続くNIS (*N*-iodosuccinimide) と BF_3 とのヨード環化反応により、3-ヨードクロメン誘導体の1工程合成を検討する。さらに、得られた3-ヨードクロメン誘導体は、酸化処理やC-Cカップリング反応により種々のクマリン誘導体へ誘導化を検討する。

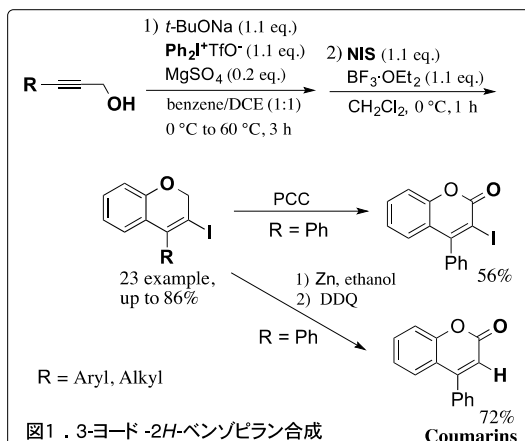
(2) 一連のプロパルギルアルコール誘導体から誘導したN-トシルプロパルギルアミン誘導体のジアリールヨードニウム塩によるN-アリール化反応、続くNIS と BF_3 とのヨード環化反応により、キノリン誘導体の1工程合成を検討する。さらに、得られたキノリン誘導体は酸化反応やC-Cカップリング反応により、種々のキノリン誘導体へ誘導化を検討する。

(3) 末端アルキンから誘導された一連の3-アリール-2-プロピン酸誘導体のジアリールヨードニウム塩によるO-アリール化反応、続くTBAB(tetrabutylammonium bromide) と $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ とのラジカル環化反応により、臭化クマリン誘導体の1工程合成を検討する。さらに、得られた臭化クマリン誘導体の還元反応やC-Cカップリング反応により、種々のクマリン誘導体へ誘導化を検討する。

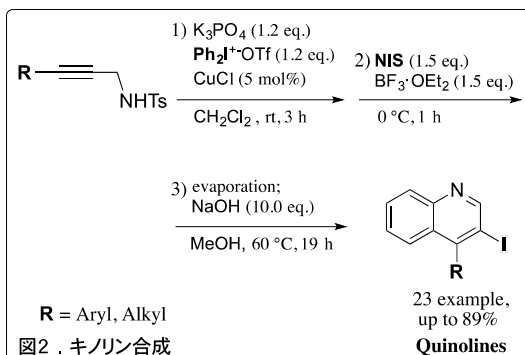
4. 研究成果

(1) $t\text{BuOK}$ 存在下で一連のプロパルギルアルコール誘導体にジアリールヨードニウム塩

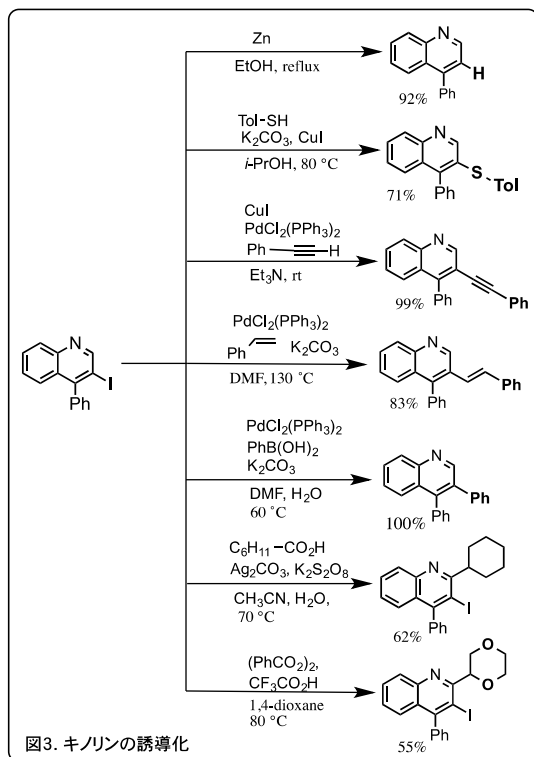
を作用させ、続いてNIS と BF_3 を作用させることにより、3-ヨードクロメン誘導体が1工程且つ高収率で得られることを確立した。これらの一般式を図1に示した。また、本反応はグラムスケール合成に適用できることも確立した。ここで得られた3-ヨード-2*H*-ベンゾピランに亜鉛を作用させるとクロメン誘導体を生じ、三酸化クロムやDDQ (2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone) で酸化すると、クマリン誘導体に酸化でき、さらに、パラジウム触媒存在下でカップリング反応を行なうと、3-ヨード-2*H*-ベンゾピラン誘導体のヨウ素原子を芳香環、アルケン鎖、あるいはアルキン鎖に置き換えた種々の2*H*-ベンゾピラン誘導体に変換できることを見出した。



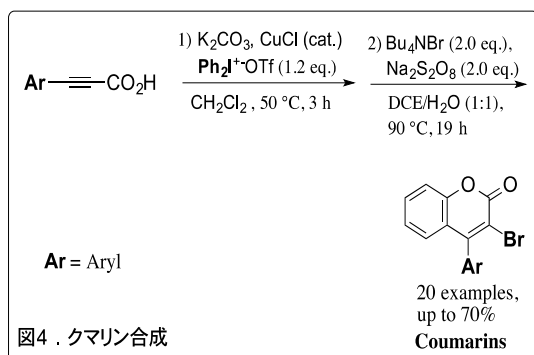
(2) K_3PO_4 と触媒量の CuCl 触媒存在下で一連N-トシルプロパルギルアミン誘導体にジアリールヨードニウム塩を作用させ、続いてNIS と BF_3 、さらに NaOH のメタノール溶液を作用させると、3-ヨードキノリン誘導体が1工程且つ高収率で得られることを確立した。これらの一般式を図2に示した。また、本反応はグラムスケール合成に適用できることも確立した。ここで得られた3-ヨードキノリン誘導体に亜鉛を作用させるとキノリン誘導体を生じ、BPO (benzoyl peroxide) 存在下でエーテルを作用させると、2-位にエーテル鎖を有する3-ヨードキノリン誘導体に変換できた。また、パラジウム触媒存在下でカップリング反応を行なうと、3-ヨードキノリン誘導体のヨウ素原子を芳香環、アルケン鎖、あるいはアルキン鎖に置き換えた種々の



キノリン誘導体に変換できることを見出した。具体的な例を図3に示した。



(3) K_2CO_3 及び触媒量の $CuCl$ 触媒存在下で一連の 3-アリアル-2-プロピノ酸にジアリアルヨードニウム塩を作用させ、続いて TBAB (tetrabutylammonium bromide) と $Na_2S_2O_8$ を作用させると、臭素原子付加により生じた sp^2 炭素ラジカルのイプソ環化反応、 β -開裂反応、続く 6-exo-trig 環化反応という複雑なラジカル反応を経て、3-プロモクマリン誘導体が 1 工程且つ中程度の収率で得られることを確立した。これらの一般式を図4に示した。また、本反応はグラムスケール合成に適用できることも確立した。ここで得られた 3-プロモクマリンは Zn 還元によりクマリンに還元でき、触媒量の CuI 存在下でチオールやアミンを作用させると、C-Br 結合を C-S や C-N 結合を有するクマリン誘導体に変換できることも見出した。また、パラジウム触媒存在下でカップリング反応を行なうと、3-プロモクマリン誘導体の臭素原子を芳香環、アルケン鎖、あるいはアルキン鎖に置き換えた種々のクマリン誘導体に変換できることを



見出した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 11 件)

- (1) Teppei Sasaki, Katsuhiko Moriyama, Hideo Togo, “One-Pot Preparation of 4-Aryl-3-bromocoumarins from 4-Aryl-2-propynoic Acids with Diaryliodonium Salts, TBAB, and $Na_2S_2O_8$ ”, *Beilstein J. Org. Chem.*, 査読有, 14, 2018, 345-353.
DOI: 10.3762/bjoc.14.22
- (2) Taro Imai, Hideo Togo, “One-pot Preparation of 3-Arylisoxazole-4,5-dicarboxylates from Benzylic Chlorides via Aldehydes, Oximes, and Nitrile N-Oxides with Acetylenedicarboxylates”, *Eur. J. Org. Chem.*, 査読有, 2018, 1377-1383.
DOI: 10.1002/ejoc.201701726
- (3) Naoki Okugawa, Katsuhiko Moriyama, Hideo Togo, “Introduction of Quinolines and Isoquinolines onto Non-activated α -C-H Bond of Tertiary Amides through Radical Pathway”, *J. Org. Chem.*, 査読有, 82, 2017, 170-178.
DOI 10.1021/acs.joc.6b02303
- (4) Masatoshi Ezawa, Hideo Togo, “One-pot Preparation of C_7 -Homologated Aliphatic Nitriles from Aldehydes through a Wittig Reaction under Metal-Cyanide-Free Conditions”, *Eur. J. Org. Chem.*, 査読有, 2017, 2379-2384.
DOI: 10.1002/ejoc.201700277
- (5) Teppei Sasaki, Katsuhiko Moriyama, Hideo Togo, “Preparation of 3-Iodoquinolines from *N*-Tosyl-2-propynylamines with Diaryliodonium Triflate and *N*-Iodosuccinimide”, *J. Org. Chem.*, 査読有, 82, 2017, 11727-11734.
DOI: 10.1021/acs.joc.7b01433
- (6) Luan Zhou, Naoki Okugawa, Hideo Togo, “Hydroxymethylation of Quinolines with $Na_2S_2O_8$ via Radical Pathway”, *Eur. J. Org. Chem.*, 査読有, 2017, 6239-6245.
DOI: 10.1002/ejoc.201701321
- (7) Yuhta Nakai, Katsuhiko Moriyama, Hideo Togo, “One-pot Transformation of Aliphatic Carboxylic Acids into *N*-Alkylsuccinimides with NIS and NCS/NaF ”, *Eur. J. Org. Chem.*, 査読有, 2016, 768-772.
DOI: 10.1002/ejoc.201501315
- (8) Shohei Shimokawa, Yuhta Kawagoe, Katsuhiko Moriyama, Hideo Togo, “Direct

Transformation of Ethylarenes into Primary Aromatic Amides with N-Bromosuccinimide and I₂-Aqueous NH₃, *Org. Lett.*, 査読有, **18**, 2016, 784-787.
DOI: 10.1021/acs.orglett.6b00048

- (9) Teppei Sasaki, Kotaro Miyagi, Katsuhiko Moriyama, Hideo Togo, "Direct Preparation of 3-Iodochromenes from 3-Aryl- and 3-Alkyl-2-propyn-1-ols with Diaryliodonium Salts and NIS", *Org. Lett.*, 査読有, **18**, 2016, 944-947.
DOI: 10.1021/acs.orglett.5b03651
- (10) Taro Imai, Ryo Harigae, Katsuhiko Moriyama, Hideo Togo, "Preparation of 5-Aryl-2-Alkyltetrazoles with Aromatic Aldehydes, Alkylhydrazine, Di-*t*-butyl Azodicarboxylate, and [bis(trifluoroacetoxy)-iodo]benzene", *J. Org. Chem.*, 査読有, **81**, 2016, 3975-3980.
DOI: 10.1021/acs.joc.6b00606
- (11) Sho Imai, Hideo Togo, "Synthetic Utility of Iodic Acid in the Oxidation of Benzylic Alcohols to Aromatic Aldehydes and Ketones", *Tetrahedron*, 査読有, **72**, 2016, 6948-6954.
DOI: 10.1016/j.tet.2016.09.019

[学会発表](計 27 件)

- (1) 佐々木哲平、東郷秀雄、"超原子価ヨウ素を用いたクマリン誘導体のワンポット合成反応" (日本化学会第 98 春季年会、平成 30 年 3 月 20 日~3 月 23 日、日本大学)
- (2) 今井太郎、東郷秀雄、"ベンジル系塩化物から 3-アリールイソキサゾールのワンポット構築反応" (日本化学会第 98 春季年会、平成 30 年 3 月 20 日~3 月 23 日、日本大学)
- (3) 山本崇広、東郷秀雄、"芳香環から 4-アリールチアゾール、4-アリールイミダゾール、及び芳香族アミドのワンポット合成反応" (日本化学会第 98 春季年会、平成 30 年 3 月 20 日~3 月 23 日、日本大学)
- (4) 小林栄司、東郷秀雄、"芳香族臭化物の 5-アリールテトラゾール及び 3-アリールイソキサゾールへのワンポット変換反応" (日本化学会第 98 春季年会、平成 30 年 3 月 20 日~3 月 23 日、日本大学)
- (5) 周 履安、東郷秀雄、"メタルフリーのラジカル反応を経由したシクロアルカンへの π 電子欠損型含窒素芳香族複素環導入反応の開発" (日本化学会第 98 春季年会、平成 30 年 3 月 20 日~3 月 23 日、日本大学)
- (6) 岸 篤司、森山克彦、東郷秀雄、"ヨウ素の特性を用いた *o*-シアノピフェニル誘導体からフェナンスリジン誘導体のワンポット合成反応" (日本化学会第 98 春季年会、平成 30 年 3 月 20 日~3 月 23 日、日本大学)
- (7) 今長谷昂平、東郷秀雄、"芳香環から金属シアン化物を用いない芳香族ニトリル合成法の開発" (日本化学会第 98 春季年会、平成 30 年 3 月 20 日~3 月 23 日、日本大学)
- (8) 中野隆太、東郷秀雄、"電子豊富な芳香環から 3-アリールイソキサゾールのワンポット構築反応" (日本化学会第 98 春季年会、平成 30 年 3 月 20 日~3 月 23 日、日本大学)
- (9) 下川翔平、東郷秀雄、"アルキルアレーンとチオアミドによる 4-アリールチアゾールのワンポット合成反応" (日本化学会第 97 春季年会、平成 29 年 3 月 16 日~3 月 19 日、慶応義塾大学)
- (10) 佐々木哲平、森山克彦、東郷秀雄、"超原子価ヨウ素を用いたキノリン誘導体のワンポット合成反応" (日本化学会第 97 春季年会、平成 29 年 3 月 16 日~3 月 19 日、慶応義塾大学)
- (11) 今井太郎、東郷秀雄、"メチルアレーンから含窒素芳香族複素環へのワンポット変換反応" (日本プロセス化学会シンポジウム、平成 29 年 8 月 3 日~4 日、大阪国際交流センター)
- (12) 佐々木哲平、森山克彦、東郷秀雄、"ジアリールヨードニウム塩を用いたキノリン誘導体のワンポット合成反応" (日本プロセス化学会シンポジウム、平成 29 年 8 月 3 日~4 日、大阪国際交流センター)
- (13) 下川翔平、東郷秀雄、"アルキルアレーンから 4-アリールチアゾールへのワンポット変換反応" (日本プロセス化学会シンポジウム、平成 29 年 8 月 3 日~4 日、大阪国際交流センター)
- (14) 周 履安、奥川直紀、東郷秀雄、"ラジカル反応を経由した電子欠損型含窒素芳香環類へのヒドロキシメチル基導入反応の開発" (日本プロセス化学会シンポジウム、平成 29 年 8 月 3 日~4 日、大阪国際交流センター)
- (15) 佐々木哲平、森山克彦、東郷秀雄、

- “超原子価ヨウ素によるプロパルギルアミン類からキノリン誘導体のワンポット合成反応”(第17回ヨウ素学会シンポジウム、平成29年9月9日、千葉大学)
- (16) 東郷秀雄、“単体ヨウ素及び超原子価ヨウ素を用いた有機反応の開発”(第17回ヨウ素学会シンポジウム、平成29年9月9日、千葉大学)
- (17) 今井太郎、森山克彦、東郷秀雄、“超原子価ヨウ素 I(III)を用いたアルデヒドからテトラゾール誘導体のワンポット合成”(日本化学会第96春季年会、平成28年3月24日~3月27日、同志社大学)
- (18) 下川翔平、森山克彦、東郷秀雄、“C-C結合開裂を経たエチルアレーンの芳香族第一級アミドへの金属を用いないワンポット変換反応”(日本化学会第96春季年会、平成28年3月24日~3月27日、同志社大学)
- (19) 佐々木哲平、森山克彦、東郷秀雄、“ジアリアルヨードニウム塩とNISを用いたプロパルギルアルコールからベンゾピランへの遷移金属フリーなOne-pot反応”(日本化学会第96春季年会、平成28年3月24日~3月27日、同志社大学)
- (20) 今井 奨、森山克彦、東郷秀雄、“ヨウ素酸を用いたアルコールからアルデヒド、ケトンへの酸化反応”(日本化学会第96春季年会、平成28年3月24日~3月27日、同志社大学)
- (21) 奥川直紀、森山克彦、東郷秀雄、“ラジカル反応を経由した電子欠損型芳香族複素環類へのアミド基導入反応”(日本化学会第96春季年会、平成28年3月24日~3月27日、同志社大学)
- (22) 江沢昌利、森山克彦、東郷秀雄、“Wittig反応を用いたアルデヒドから1炭素増炭ニトリルへのワンポット変換反応”(日本化学会第96春季年会、平成28年3月24日~3月27日、同志社大学)
- (23) 佐々木哲平、森山克彦、東郷秀雄、“ジアリアルヨードニウム塩を用いたプロパルギルアルコールからベンゾピラン誘導体の遷移金属フリー・ワンポット合成反応”(第19回ヨウ素学会シンポジウム、平成28年9月16日、千葉大学)
- (24) 今井太郎、森山克彦、東郷秀雄、“超原子価ヨウ素を用いたアルデヒドからテトラゾール誘導体へのワンポット変換反応”(第19回ヨウ素学会シンポジウム、平成28年9月16日、千葉大学)
- (25) 今井 奨、東郷秀雄、“ヨウ素酸によるアルコールのアルデヒドやケトン酸化反応”(第19回ヨウ素学会シンポジウム、平成28年9月16日、千葉大学)
- (26) 江沢昌利、東郷秀雄、“Wittig反応を利用したアルデヒドから一炭素増炭ニトリルへのワンポット変換反応”(第19回ヨウ素学会シンポジウム、平成28年9月16日、千葉大学)
- (27) 東郷秀雄、“臭素とヨウ素の特性を活かした酸化的反応開発”(ハロゲン利用ミニシンポジウム、平成28年11月25日、佐賀大学)
- 〔図書〕(計 1件)
- (1) 東郷秀雄、“有機合成化学---最先端の研究例から学ぶ合成戦略と反応機構”、講談社、2016、1-399.
- 〔産業財産権〕
- 出願状況(計 1件)
- 名称：カルボニル化合物の製造方法
 発明者：東郷秀雄、今井 奨、宮本充彦
 権利者：千葉大学
 種類：特許
 番号：特許願 2016-134945 号
 出願年月日：平成28年7月7日
 国内外の別：国内
- 取得状況(計 0件)
- 名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 取得年月日：
 国内外の別：
- 〔その他〕
- ホームページ等
<http://reaction-2.chem.chiba-u.jp/index.html>
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
 東郷 秀雄 (TOGO Hideo)
- 千葉大学大学院理学研究院・教授
- 研究者番号：60217461

(2)研究分担者 ()

研究者番号：

(3)連携研究者 ()

研究者番号：

(4)研究協力者 ()