

令和元年6月10日現在

機関番号：34533

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K07879

研究課題名(和文) 二重活性型ベンザイン発生法の開発と不安定化学種を活用した連続反応の展開

研究課題名(英文) Development of the aryne generation method via dual activation and of cascade reaction using unstable chemical species

研究代表者

吉岡 英斗 (YOSHIOKA, Eito)

兵庫医療大学・薬学部・講師

研究者番号：80435685

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)：新規反応の開発や標的分子合成の効率化を目指し、不安定化学種としてベンザインやラジカルに着目した研究を行った。ベンザインは、様々な置換ベンザインが研究される中、前駆体からのベンザイン発生に潜む問題点を改良しつつある。また、ベンザインの[2+2]型反応を利用した多環性複素環としてキサントンやベンゾジアゼピンの合成を行った。生成物の特性を生かした官能基選択的な反応開発にも応用した。ラジカルは、光励起触媒や鉄試薬を活用し、新規反応開発を行った。不飽和カルボニル化合物の部位選択的な酸化反応や付加環化反応を報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

不安定化学種は、反応制御に困難が伴う一方、新規反応の開発や標的分子合成の効率化が期待できる。ベンザインは、所望の二置換ベンゼンや複素環を合成できる有用な化学種であり、その発生法の改良は当該分野の根幹として広くボトムアップに繋がる。また、多環性複素環類の合成や複素環の特性を生かした新規反応開発は、生物活性物質を始めとする医薬品シーズやライブラリ構築に繋がる。ラジカル研究について、部位選択的な反応やカスケード反応の開発も医薬品シーズやライブラリ構築に不可欠なプロセスの提供に繋がる。

研究成果の概要(英文)：I studied the following reactions using unstable chemical species such as aryne or radical for developing rapid and/or efficient reactions. The aryne generation from its precursor was improved. I also reported new one-pot synthesis of xanthene and benzodiazepine via the insertion reaction of aryne into the C=O p-bond or C-N s-bond. The reactions using organic photo-catalyst or iron reagents were developed.

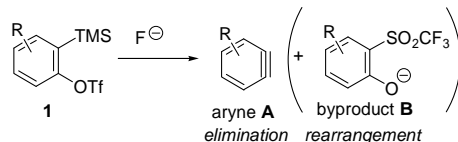
研究分野：合成化学

キーワード：ベンザイン ラジカル 二重活性化

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

研究代表者は、不安定化学種としてベンザインやラジカルに着目してきた。ベンザインは、大きく歪んだ三重結合に起因して強い求電子性を有する不安定な化学種であり、ベンゼン環に対応する二箇所を一挙に官能基化できる化学種として着目されてきた。求核剤と求電子剤を組み合わせた連続反応の開発研究が活発に行われる中、アミドカルボニル基が求核剤かつ求電子剤となる[2+2]型反応につづく連続反応を展開してきた。しかし、様々な置換ベンザインが研究されるにつれて、前駆体 1 からベンザイン A が発生する脱離反応は、thia-Fries 転位反応と競合し、副生成物 B を生じることが明らかになってきた。合わせて、置換様式によって前駆体が不安定になることも分かってきた。ラジカルは、不対電子を有する不安定な化学種であり、一電子の授受を惹起する特徴が注目を集めてきた。様々な連続反応に利用されており、付加環化反応などのカスケード反応を展開してきた。



2. 研究の目的

不安定化学種は、反応制御に困難が伴う一方、新規反応の開発や標的分子合成の効率化が期待できるため研究の対象としてきた。ベンザイン研究について、当該分野のボトムアップを目指してベンザインの発生過程を二重活性機構とする。これによって、ベンザイン前駆体自身の安定性向上やベンザインが発生する際の競合反応の抑制を図る。また、多環性複素環類の新規合成法の開発および複素環類の特性を生かした新規反応開発を目指してベンザインと C=X 二重結合の[2+2]型反応を利用した連続反応を展開する。ラジカル研究について、新規カスケード反応の開発を目指して光触媒が有する一電子酸化・還元能を利用し、連続的なラジカル反応や酸化還元反応への応用研究を行う

3. 研究の方法

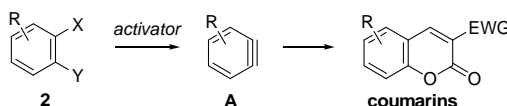
二重活性機構を有するベンザイン発生の研究として、ベンゼン環上の隣接した 2 つの置換基 X 基 / Y 基およびそれら置換基が脱離するのに最適な 2 つの活性化剤 (1st/2nd activators) について検討した。既存前駆体において、トリフルロオキシ基が前駆体の不安定性および転位反応の進行につながることから、他のスルホン酸エステルやハロゲン原子を脱離基として有する前駆体を合成した。無置換ベンザインは反応の動向を追い難いため、三重結合隣接位にメトキシ基を有する前駆体について合成した。これらについて、反応を活性化するための添加剤を検討した。さらに、ベンザイン上の置換基効果について明らかにするため、メチル基、無置換、クロロ基、トリフルオロメチル基など様々な電子的性質を有する前駆体を合成し、結合挿入反応、[2+3]型反応などの既知反応について検討した。

ベンザインと C=X 結合の[2+2]型反応に関する研究として、ホルムアミド C=O 結合の挿入反応につづく環状活性メチレン化合物を活用した多環性複素環類の合成やその官能基変換を検討した。また、C=N 結合の挿入反応を志向してイミンやオキシム、アミジンなどを検討した。さらに、新規なイミダゾリジンやオキサゾリジンを合成し、それらの反応を検討した。

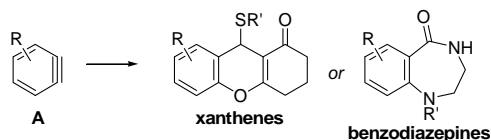
ラジカル研究として、添加剤非存在下では反応しない低活性なハロゲン化アルカンについて、活性化剤として機能し得る Sp² 窒素やハロゲン化物イオンなどの添加剤による活性化を活用した反応系を検討した。また、カルボニル化合物の活性化について、カルボニル酸素をハロゲン結合などで活性化またはカルボニル炭素をラジカルやカルベンなどで活性化することでの反応活性種発生を検討した。

4. 研究成果

新規ベンザイン発生の研究として、他のスルホン酸エステルやトリフルオロ酢酸エステル、ハロゲン原子を脱離基として有するベンザイン前駆体 2 を合成した。これら前駆体にトリフルオロメタンスルホン酸塩や金属フッ化物、金属酸化物などを共存させた際のベンザイン発生効率を検討した。トリフルオロメタンスルホン酸塩や金属フッ化物など多くの添加剤は有効でなかったが、いくつかの金属酸化物は有効に働きクマリン誘導体が 50 ~ 78% の収率で得られた。ピリジンスルホン酸エステルを脱離基とした場合、既知のベンザイン前駆体と同様の転位反応が進行することも判明した。つづいて、電子供与性基および電子吸引性基を有する前駆体を合成した。電子供与性基あるいは電子吸引性基いずれを有する前駆体からもベンザイン発生を確認できたが、効率は中程度であり、活性化条件の更なる精査が必要なが分かった。合わせて、既知活性化方式の限界を確認するため、多置換ベンザイン前駆体を合成した。これらを用いた多置換ベンザイン発生を検討した結果、原料回収などが観察され、発生効率の低下が確認された。それらの一部は学会で発表された

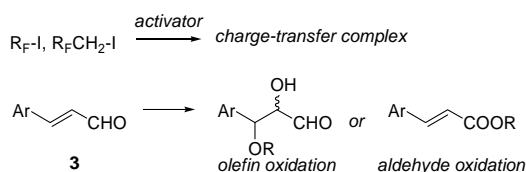


[2+2]型反応の研究として、ベンザインと DMF、六員環ジケトン、チオール類の四成分連結反応を精査し、天然物の重要な基本骨格の一つであるキサントレン骨格の新規構築法を論文で発表した。本反応の官能基選択性や反応位置選択性に着目し、生体高分子とプローブを繋ぐ新たな鑄型としての有効性を精査した。マレイミドを凌ぐ知見も得られ、ペプチドの化学修飾に利用した知見と合わせて学会および論文で報告した。



また、ベンザインと C=N 二重結合の新規[2+2]型反応を目指し、C=N 二重結合性化合物を新たに合成し、ベンザインとの反応を検討した。その結果、イミンやオキシム、アミジン誘導体は原料回収が単純な付加体を与えるのみだった。新規なイミダゾリジンを用いた際にベンゾジアゼピン誘導体が得られることが分かり、学会で発表した。本知見をもとに、オキサゾリジンを用いた反応に応用したところ、その付加体が得られたのみで目的の[2+2]型反応の進行は観察できなかった。

ラジカル研究として、ハロゲン化アルカンの活性化について、計算化学を利用して供与体として有効に働く官能基を明らかにした。本知見をもとに、気体であるヨウ化トリフルオロメタンを溶液として取り扱えるような汎用手法を志向した。しかし、他者に先んじられてしまったことから、低活性な試薬の活性化についてまとめて、学会および論文で発表した。



さらに、光励起触媒の一電子移動を活用し、新たな不飽和カルボニル化合物の部位選択的な反応を検討した。二重結合部位選択的な酸化反応およびカルベン触媒と光励起触媒の共触媒を活用したアルデヒド部位選択的な酸化反応について学会および論文で発表した。さらに、鉄試薬を用いたラジカルあるいはカルボカチオン発生を利用した付加環化反応を検討し、その置換基効果について学会で発表した。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 11 件)

- 1) Chiral α -hydroxy acid-coadsorbed TiO₂ photocatalysts for asymmetric induction in hydrogenation of aromatic ketones
S. Kohtani, A. Kawashima, F. Masuda, M. Sumi, Y. Kitagawa, E. Yoshioka, Y. Hasegawa, H. Miyabe
Chem. Commun., **2018**, 54, 12610-12613.
- 2) Oxidative Functionalization of Cinnamaldehyde Derivatives: Control of Chemoselectivity by Organophotocatalysis and Dual Organocatalysis
E. Yoshioka, M. Inoue, Y. Nagoshi, A. Kobayashi, R. Mizobuchi, A. Kawashima, S. Kohtani, H. Miyabe
J. Org. Chem., **2018**, 83(16), 8962-8970.
- 3) Aqueous-Medium Selective Modification of Cysteine and Related Thiols with Tricyclic Oxygen-Heterocycles
E. Yoshioka, Y. Goto, I. Minato, H. Miyabe
Synthesis, **2017**, 49, 4887-4892.
- 4) Oxidative Radical Cyclization-Cyclization Reaction Leading to 1H-Benzo[f]isoindole Derivatives
E. Yoshioka, H. Miyabe
Molbank, **2017**, 2017, M929(1-7).
- 5) Iron(III) Chloride Promoted Oxidative Radical Cyclization for the Synthesis of Lactams Having a Quaternary Carbon
E. Yoshioka, Y. Imoto, T. Yoshikawa, S. Kohtani, H. Miyabe
Synlett, **2017**, 28(7), 863-867.
- 6) Photo-Induced Atom-Transfer Radical Reactions Using Charge-Transfer Complex between Iodine and Tertiary Amine
E. Yoshioka, S. Kohtani, T. Hashimoto, T. Takebe, H. Miyabe
Chem. Pharm. Bull., **2017**, 65(1), 33-35.
- 7) Aqueous-medium carbon-carbon bond-forming radical reactions catalyzed by excited rhodamine B as a metal-free organic dye under visible light irradiation
E. Yoshioka, S. Kohtani, T. Jichu, T. Fukazawa, T. Nagai, A. Kawashima, Y. Takemoto, H. Miyabe
J. Org. Chem., **2016**, 81(16), 7217-7229.
- 8) Photoreductive transformation of fluorinated acetophenone derivatives on titanium dioxide: defluorination vs. reduction of carbonyl group
S. Kohtani, T. Kurokawa, E. Yoshioka, H. Miyabe

- Appl. Catal. A: Gener.*, **2016**, *521*, 68-74.
- 9) ドミノ型ラジカル閉環反応の開発研究
宮部 豪人, 吉岡 英斗, 甲谷 繁
J. Synth. Org. Chem., Jpn, **2015**, *73* (9), 895-901.
 - 10) Photohydrogenation of acetophenone using coumarin dye-sensitized titanium dioxide under visible light irradiation
S. Kohtani, M. Mori, E. Yoshioka, H. Miyabe
Catalysts, **2015**, *5* (3), 1417-1424.
 - 11) Multi-component Coupling Reaction Using Arynes: Synthesis of Xanthene Derivatives
E. Yoshioka, M. Nishimura, T. Nakazawa, S. Kohtani, H. Miyabe
J. Org. Chem., **2015**, *80* (16), 8464-8469.

[学会発表](計 14 件)

- 1) 鉄試薬を用いた 2H-フロ[3,2-c]クマリン合成
(ポスター発表)
吉岡 英斗、田中 凌太、徳永 伊織、松山 翔汰、甲谷 繁、宮部 豪人
日本薬学会第 139 年会、2019 年 3 月 20-23 日
- 2) 含酸素複素環によるシステインおよび関連チオール類の官能基選択的な修飾反応
(ポスター発表)
○吉岡 英斗、後藤 祐弥、湊 一航、宮部 豪人
第 44 回反応と合成の進歩シンポジウム、2018 年 11 月 5-6 日
- 3) ヨウ素-アミン間の電荷移動錯体を触媒とした可視光励起型ラジカル反応
(ポスター発表)
吉岡 英斗、甲谷 繁、橋本 拓郎、竹部 智子、宮部 豪人
第 43 回反応と合成の進歩シンポジウム、2017 年 11 月 6-7 日
- 4) 塩化鉄を用いたカップリング反応の初期検討
(ポスター発表)
吉岡 英斗、運天 芳生、林 尚毅、松山 翔汰、甲谷 繁、宮部 豪人
第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会、2017 年 10 月 14 日
- 5) 3,6-二置換アライン前駆体の合成と反応
(口頭発表)
吉岡 英斗、三好 祥太、柿木 健吾、甲谷 繁、宮部 豪人
日本薬学会第 137 年会、2017 年 3 月 25-27 日
- 6) 有機色素を用いたシンナムアルデヒド類のオキシヒドロキシ化反応の開発
(ポスター発表)
吉岡 英斗、溝渕 るみこ、小林 あゆみ、川島 祥、甲谷 繁、宮部 豪人
日本薬学会第 137 年会、2017 年 3 月 25-27 日
- 7) アラインの C=N 結合挿入反応を端にした新規 C-N 結合挿入反応の開発
(ポスター発表)
吉岡 英斗、西口 楓、青木 公香、川島 祥、甲谷 繁、宮部 豪人
日本薬学会第 137 年会、2017 年 3 月 25-27 日
- 8) 新規 3-ハロゲンアライン前駆体の合成と反応
(口頭発表)
吉岡 英斗、三好 祥太、柿木 健吾、甲谷 繁、宮部 豪人
第 46 回複素環化学討論会、2016 年 9 月 26-28 日
- 9) 触媒量の鉄試薬を用いたピシクロラクタム合成
(ポスター発表)
吉岡 英斗、高橋 弘季、山崎 一朗、田中 涼介、甲谷 繁、宮部 豪人
日本薬学会第 136 年会、2016 年 3 月 27-29 日
- 10) クリック化学を指向したキサンテン誘導体とチオール類の水中反応
(ポスター発表)
吉岡 英斗、湊 一航、後藤 祐弥、甲谷 繁、宮部 豪人
日本薬学会第 136 年会、2016 年 3 月 27-29 日
- 11) ローダミン B の一重項励起状態からの一電子移動を介したラジカル生成と反応
(ポスター発表)
吉岡 英斗、寺中 孝久、深澤 拓也、長井 豊和、甲谷 繁、宮部 豪人
第 45 回複素環化学討論会、2015 年 11 月 19-21 日
- 12) アラインの 結合挿入反応から始まる多成分連結反応：キサンテン類のワンポット合成
(ポスター発表)
吉岡 英斗、甲谷 繁、宮部 豪人
第 41 回反応と合成の進歩シンポジウム、2015 年 10 月 26-27 日
- 13) ベンザインからの段階的な歪み解消を基盤とした多成分連結反応 [2+2]型反応により生成するベンゾオキセテンの活用

(招待講演)
吉岡 英斗
第 65 回日本薬学会近畿支部総会・大会、2015 年 10 月 17 日

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等
<http://www2.huhs.ac.jp/~h070012h/>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：
ローマ字氏名：
所属研究機関名：
部局名：
職名：
研究者番号(8桁)：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：
ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。