

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月11日現在

機関番号：34419

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K18840

研究課題名(和文)アゾール類の多様な誘導体合成法の開発と機能性化合物合成への応用

研究課題名(英文) Development of synthesis method of various azoles derivatives and application to the synthesis of functional compounds

研究代表者

中村 光 (NAKAMURA, Akira)

近畿大学・薬学部・助教

研究者番号：50706629

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：含窒素複素環化合物は天然に広く存在し、医農薬品における重要な部分構造であるため、その効率的合成法の開発は重要である。本申請研究では、転位反応を利用した1,5-二置換テトラゾールと3-アシルインドールの合成に取り組み、各々新たな合成法を報告した。1,5-二置換テトラゾールの合成では室温条件下ケトキシムからBeckmann転位が進行する反応条件を見出した。本手法は官能基許容性にも優れ、多様な1,5-二置換テトラゾール類の合成を行えることを明らかにした。またカルコン類の転位反応を利用した3-アシルインドールの合成では、フリーデル-クラフツ反応では収率が低下するインドール類の合成を行うことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本申請研究では、医薬品などに含まれる化合物の骨格を温和な反応条件下で合成する新規手法の開発に取り組んだ。医薬品を大型のスケールで合成を行う際には、手間や費用だけでなく安全面を考慮する必要がある。今回合成を行ったテトラゾール類は、爆発性を保有することが知られている化合物であり、加熱を必要とする条件で合成を避けることが望ましい。従来法の多くは加熱による反応を利用していたが、今回開発した反応条件では、室温で目的のテトラゾール類を合成することができたため、医薬品の原料などを安全に合成する手法として応用することが期待される。

研究成果の概要(英文)：The development of efficient synthetic methods for nitrogen-containing heterocyclic compounds are important because they are widely present in nature and are important structures in biologically active compounds. In this research, we reported the synthesis of 1,5-disubstituted tetrazoles and 3-acylindoles using rearrangement reactions in different methods. In the synthesis of 1,5-disubstituted tetrazoles, we found mild reaction conditions under which Beckmann rearrangement proceeds from ketoximes. This method is excellent in functional group tolerance, and various 1,5-disubstituted tetrazoles can be synthesized. In the synthesis of 3-acylindoles utilizing the rearrangement reaction of chalcones, several indoles were able to synthesize in one-pot methods.

研究分野：有機合成化学

キーワード：転位反応 複素環合成 テトラゾール インドール ベンゾフラン

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

### 1. 研究開始当初の背景

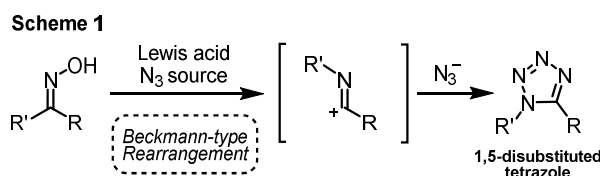
5員環の含窒素複素環として知られるアゾール類は天然に広く存在し、医農薬品における重要な部分構造である。この骨格を持つ化合物は特有の物性を示すことも知られており、例えばテトラゾール類では、比色定量試薬としてMTT試験試薬が開発されている。これらアゾール骨格を持つ化合物の中間体合成において、いくつかの問題が残されていた。すなわち、複数の窒素原子が存在する基質ではカップリング反応により、位置異性体が副生することが報告されている。これに対して位置選択的な合成法の開発も行われているが、高温条件を必要とするため、爆発性を保有するテトラゾール類での実用化は困難である。

### 2. 研究の目的

1,5-二置換テトラゾールは生物活性を示す化合物中に見られる複素環構造であり、近年盛んに研究が行われている。これまでに報告されている種々の合成法の中で、入手が容易なケトキシムから Beckmann 転位を利用した手法に着目したところ、いずれも高温条件や毒性の高いアジ化水素を用いる必要があり改善の余地が残されていた。当研究室では、室温下で Beckmann 転位が進行する新たな反応条件を見いだしており、従来法に比べ温和な条件下での 1,5-二置換テトラゾール合成法の開発を目指し検討を行った。

### 3. 研究の方法

まずアセトフェノン類から合成したケトキシムにルイス酸、アジド化剤、溶媒の組み合わせについて検討し、Beckmann 転位後にアジ化剤と反応が進行する条件の最適化を行った (Scheme 1)。

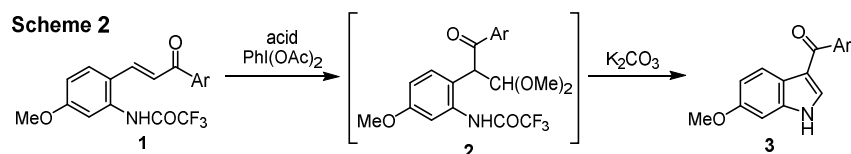


### 4. 研究成果

アセトフェノンから合成したケトキシムに対してテトラゾール合成の反応条件を種々検討した。まずアジド化剤として安定性に優れたトリメチルシリルアジド (TMSN<sub>3</sub>) を用い、室温下ルイス酸の検討を行ったところ、三フッ化ホウ素を用いた時に最も良い収率で目的の 1,5-二置換テトラゾールが得られることが分かった。さらに溶媒について最適化を試みたところ、アセトニトリル溶媒以外ではほとんど反応が進行しないことが分かった。最終的に三フッ化ホウ素および TMSN<sub>3</sub> を各々 3 当量用いることで、定量的にテトラゾールが得られ、これを最適条件とした。

次に、本手法の基質適用範囲を明らかにするため、種々のケトキシム類に最適化した条件を適用した結果、転位が進行しにくいと考えられる強い電子求引基を持つ芳香環を有する基質、また加熱条件でアジド化剤と反応することが知られるニトリル基やアルキンを持つ基質においても、目的のテトラゾールが高収率で得られた。さらに転位反応による環拡大を利用することで、中員環をもつテトラゾール類の合成にも成功した。本手法は爆発性を有するテトラゾール類を、室温下で合成することができる安全面にも優れた反応である。

また含窒素複素環の合成の一環として、カルコン類の転位反応を利用した 3-アシルインドールの新規合成法についても取り組んだ。カルコンは自然界にも存在する化合物群であり、ベンズアルデヒドとアセトフェノンからアルドール反応により、種々の類縁体を容易に合成できる。カルコンの転位反応は古くから知られているが、これまでに転位により得られるアセタールを合成中間体として有機合成に活用する例は少数に限られていた。カルコンの 2 位に窒素官能基を有するカルコンについてアミノ基の保護基について検討したところ、トリフルオロアセチル基で保護したカルコン **1** が超原子価要素試薬 (PhI(OAc)<sub>2</sub>) を利用した転位に適していることが分かったため、これを用い条件の最適化を試みた (Scheme 2)。その結果、転位反応では再現性が問題となり、原因は転位後に生じるアセタール **2** の不安定性によることが分かったため、転位後単離を行わないワンポットでの合成を検討した。最終的に最適化されたワンポット反応を利用することで、種々の 3-アシルインドール類 **3** を高収率で合成できることを報告した。



その後、このカルコンの転位反応を利用した手法を応用し、酸素官能基を持つカルコンからベンソフラン類の合成も行い、その成果を報告した。

### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 7 件)

Akira Nakamura, Reo Takane, Junki Tanaka, Junya Morimoto, Tomohiro Maegawa

Construction of Azaisoflavone Derivatives by Hypervalent Iodine Reagent-Mediated Oxidative Rearrangement of 2'-Nitrochalcone  
*Heterocycles* **2018**, *95*, 785-792. DOI: 10.3987/COM-18-S(T)51 査読あり

Ryohei Oishi, Kazutoshi Segi, Hiromi Hamamoto, Akira Nakamura, Tomohiro Maegawa, Yasuyoshi Miki  
Hypervalent Iodine-Mediated Beckmann Rearrangement of Ketoximes  
*Synlett* **2018**, *29*, 1465-1468. DOI: 10.1055/s-0037-1609686 査読あり

Tomohiro Maegawa, Ryota Mizui, Miki Urasaki, Kazuma Fujimura, Akira Nakamura, Yasuyoshi Miki  
Direct Synthesis of Chalcones from Anilides with Phenyl Vinyl Ketones by Oxidative Coupling through C-H Bond Activation  
*ACS Omega* **2018**, *3*, 5375-5381. DOI: 10.1021/acsomega.8b00594 査読あり

Akira Nakamura, Hodaka Kanou, Junki Tanaka, Akira Imamiya, Tomohiro Maegawa, Yasuyoshi Miki  
A Mild Method for Synthesizing Carboxylic Acids by Oxidation of Aldoximes Using Hypervalent Iodine Reagents  
*Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 541-544. DOI: 10.1039/c7ob02858j 査読あり

Akira Nakamura, Satoshi Tanaka, Akira Imamiya, Reo Takane, Chiaki Ohta, Kazuma Fujimura, Tomohiro Maegawa, Yasuyoshi Miki  
Synthesis of 3-Acylindoles by Oxidative Rearrangement of 2-Aminochalcones Using a Hypervalent Iodine Reagent and Cyclization Sequence  
*Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 6702-6705. DOI: 10.1039/c7ob01536d 査読あり

Tomohiro Maegawa, Misa Nogata, Yuuka Hirose, Shun Ohgami, Akira Nakamura, Yasuyoshi Miki, Hiromichi Fujioka  
Transformation of Methylene Acetals to Bromoformates with a Combination of Trimethyl-(phenylthio)silane and *N*-Bromosuccinimide  
*J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7608-7613. DOI: 10.1021/acs.joc.7b00776 査読あり

Hiromi Hamamoto, Hideaki Umemoto, Misako Umemoto, Chiaki Ohta, Emi Fujita, Akira Nakamura, Tomohiro Maegawa, Yasuyoshi Miki  
Decarboxylative Halogenation of Indolecarboxylic Acids Using Hypervalent Iodine(III) Reagent and Its Application to the Synthesis of Polybromoindoles.  
*Heterocycles* **2015**, *91*, 561-572. DOI: 10.3987/com-14-13162. 査読あり

〔学会発表〕(計 17 件)

2-ヒドロキシカルコンの転位反応を利用したベンゾフラン類の選択的合成研究  
○中村 光, 今宮彰良, 饒 非, 池上裕一朗, 前川智弘  
第 44 回反応と合成の進歩シンポジウム 2018

カルコンの転位体から 3,4-二置換イソオキサゾールへの変換反応の検討  
木根燈子, 上西春菜, 嘉瀬泰仁, 中村 光, 前川智弘  
第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会 2018

One-pot Synthesis of 3-Acylindoles by Oxidative Rearrangement of 2-Aminochalcones Using a Hypervalent Iodine Reagent  
○Akira Nakamura, Satoshi Tanaka, Reo Takane, Yasuyoshi Miki, Tomohiro Maegawa  
XXII International Conference on Organic Synthesis (22-ICOS) 2018

超原子価ヨウ素試薬によるカルコンの転位を利用した 3,4-二置換イソオキサゾールの合成  
○中村 光, 木根燈子, 上西春菜, 嘉瀬泰仁, 前川智弘  
第 48 回 複素環化学討論会 2018

ケトキシムから 1,5-二置換テトラゾールの合成反応の開発

中村 光, 森下かんな, 柳綾沙美, 山下優哉, 前川智弘  
日本プロセス化学会 2018 サマーシンポジウム 2018

カルコンの転位反応を利用した 3,4 - 二置換イソキサゾール類の合成研究

○中村 光, 嘉瀬泰仁, 木根燈子, 上西春奈, 前川智弘  
日本薬学会第 138 回年会 2018

ケトキシムの転位反応を利用した 1,5-二置換テトラゾールの合成研究

○中村 光, 柳綾沙美, 森下かんな, 前川智弘  
第 47 回複素環化学討論会 2017

Beckmann 型の転位反応を利用した 1,5-二置換テトラゾール類の合成研究

中村 光, 柳綾沙美, 森下かんな, 前川智弘  
第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会 2017

カルコンの超原子価ヨウ素試薬による転位反応を利用したベンゾフラン合成

中村 光, 今宮彰良, 坂井田楓, 谷上絢一, 三木康義, 前川智弘  
第 37 回有機合成若手セミナー 2017

2-ヒドロキシカルコンの転位反応を用いるベンゾフランの合成研究

中村 光, 今宮彰良, 坂井田楓, 三木康義, 前川智弘  
日本プロセス化学会 2017 サマーシンポジウム 2017

カルコンの転位反応を利用した複素環の新規合成法開発

○中村 光, 田中智士, 今宮彰良, 坂井田楓, 高子怜大, 三木康義, 前川智弘  
第 15 回次世代を担う有機化学シンポジウム 2017

トリメチルシリルアジドを用いた転位による 1,5-二置換テトラゾールの合成

○中村 光, 柳綾沙美, 森下かんな, 前川智弘  
日本薬学会第 137 年会 2017

カルコンの転位反応を利用したベンゾフラン合成研究

中村 光, 今宮彰良, 坂井田楓, 三木康義, 前川智弘  
第 66 回日本薬学会近畿支部総会・大会 2016

リン原子を活用したイソクロマン及びベンゾオキサジン誘導体の合成

前川智弘, 山本晃平, 大竹和樹, 中村 光, 藤岡弘道  
日本プロセス化学会 2016 サマーシンポジウム

2-TMSCH<sub>2</sub>-tetrazole を利用した 2,5-二置換 tetrazole 誘導体の合成

○中村 光, 前川智弘, 三木康義, 大中卓也, 梅本英彰  
第 41 回反応と合成の進歩シンポジウム 2015

2-アミノカルコンのクロロメトキシ化反応と続く 2-アシルインドールへの変換

○前川智弘, 岡村杏子, 服部 翔, 中村 光, 三木康義  
第 65 回日本薬学会近畿支部大会 2015

超原子価ヨウ素試薬を用いたアルドキシムのカルボン酸への変換反応

中村 光, ○加納穂嵩, 瀬木良俊, 三木康義, 前川智弘  
第 65 回日本薬学会近畿支部大会 2015

〔その他〕  
ホームページ等

<https://www.phar.kindai.ac.jp/iyakuhin/>

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。