

令和 4 年 5 月 26 日現在

機関番号：24403

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K07776

研究課題名(和文) 穏和な酸化およびラジカルカップリングに基づく新規な環境調和型の複素環合成法の開発

研究課題名(英文) Synthesis of novel heterocycles based on oxidative and radical coupling under mild and environmental benign conditions

研究代表者

谷森 紳治 (Tanimori, Shinji)

大阪府立大学・生命環境科学研究科・教授

研究者番号：50207198

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)：複素環化合物は、医薬品や農薬の候補化合物であったり、液晶、太陽電池、機能性色素、半導体の原料など有用な化合物が多い。本研究では、持続可能性を考慮し、安価で安全な反応剤を用いた複素環化合物の簡便な合成法の開発に主眼をおいた。その結果、ヨウ素反応剤や、アミノ酸の一種であるプロリンを触媒に利用して、ベンゾオキサジン、キナゾリノン、フェナントリジン、キノキサリノン、オキサゾール、ベンゾオキサゾールなどの環境調和性の高い合成法を発見した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

幅広い利用用途を持つ複素環化合物の簡便で効率的な合成法の開発は学術的価値が高い。特に近年毒性があり高価かつ有限な資源である遷移金属触媒を利用しない遷移金属フリーの合成法や、安価で安全かつ再生可能な循環型資源を利用した有機合成反応の開発が求められる。本研究では、ヨウ素やアミノ酸の一種であるプロリンを用いた有用複素環化合物の合成法を開発した。ヨウ素は低毒性であり本邦は世界で第2位の生産量を誇ることから、その有効利用が求められている。さらにプロリンは無毒であり、有害廃棄物の少ない物質生産法の開発に貢献した。

研究成果の概要(英文)：Heterocyclic compounds are useful for the development of biologically active compounds such like pharmaceuticals and agrochemicals. In this project, we tried to develop the synthetic methods of useful heterocycle based on sustainability using cheap and non-toxic reagents and catalyst. As a results, we have developed the synthesis of benzoxazine, quinazoline, phenanthroquinone, quinoxaline, oxazole, and benzoxazole using catalytic iodine and proline as catalyst.

研究分野：生物有機化学

キーワード：遷移金属フリー合成法 ヨウ素触媒 複素環化合物 環境調和性 持続可能性 プロリン 触媒的合成
有機分子触媒

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、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

環境に対する意識が高まっており、有機合成化学分野においても環境調和性に即した持続可能性のある有機合成手法の開発が求められていた。一方で従来法は、毒性があり資源に限りのある高価な遷移金属を触媒に用いた有機合成法が主流であった。

2. 研究の目的

1で述べた背景をもとに、高価で資源に限りがあり、毒性の懸念される遷移金属触媒を用いない複素環化合物の持続可能な合成法の開発を試みた。複素環化合物は、医薬、農薬の候補化合物として重要であり、ケミカルライブラリーの構築も試みた。

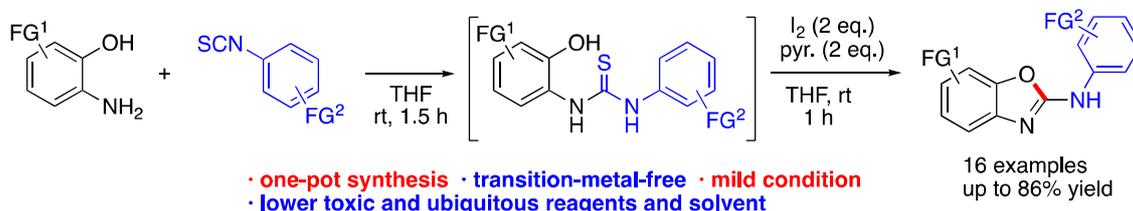
3. 研究の方法

毒性が低く、入手容易で安価、かつ豊富に存在し再生可能な資源としてのヨウ素並びにアミノ酸に着目した。ヨウ素は海洋から得ることができ、日本は世界第2位の生産量を誇ることから、その利用用途の拡大が期待されている。またアミノ酸は発酵法により安価で大量に生産可能であり、持続可能な資源の一つである。

本研究ではヨウ素を用いた脱硫環化、プロリンを有機分子触媒に用いたラジカルカップリング、超原子価ヨウ素反応剤を用いた酸化的カップリングによる複素環合成を行なった。

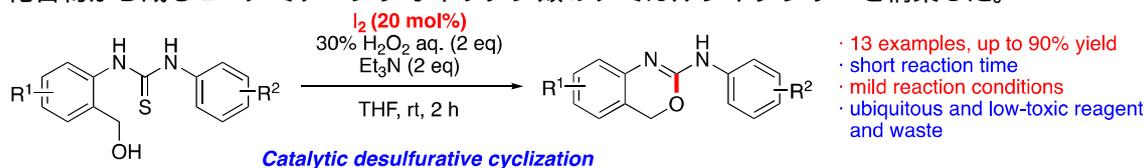
4. 研究成果

ヨウ素分子を反応剤に用いて、2-アミノフェノールとアリールイソチオシアネートから調製したチオウレア体に対して、脱硫環化反応を行うことで、N-アリール-2-ベンゾオキサゾールアミンを効率よく合成する方法を見出した。芳香環にさまざまな置換基を導入し、16種の一連の誘導体を合成した。



SynOpen 2020, 4, 99.

2-アミノベンジルアルコールとアリールイソチオシアネートから調製されるチオウレア体に対し、過酸化水素の存在下触媒量のヨウ素を用いて脱硫環化を行うことで、2-アミノベンゾオキサジンの触媒的合成に成功した。ベンゼン環の置換基を種々組み合わせることで、15種類の化合物から成る2-アミノベンゾオキサジン類のケミカルライブラリーを構築した。



Catalytic desulfurative cyclization

Synthesis 2022, 54, 483.

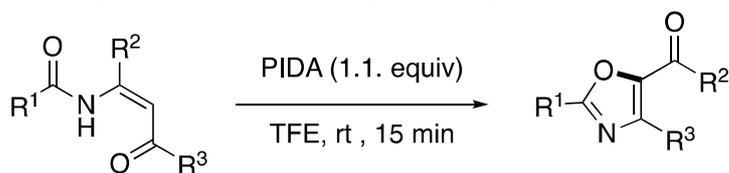
2-ブロモベンズアミドとアリールイソシアネートから調製されるウレア体に対し、触媒量のプロリンの存在下、カリウム *t*-ブトキッドを反応させると環化がスムーズに進行し、1-置換-4-キナゾリノンが良好な収率で得られた。ベンゼン環にさまざまな置換基を導入し、21種類の誘導体を合成することに成功し、キナゾリノンの充実したケミカルライブラリーを構築できた。



ChemistrySelect 2021, 6, 1533.

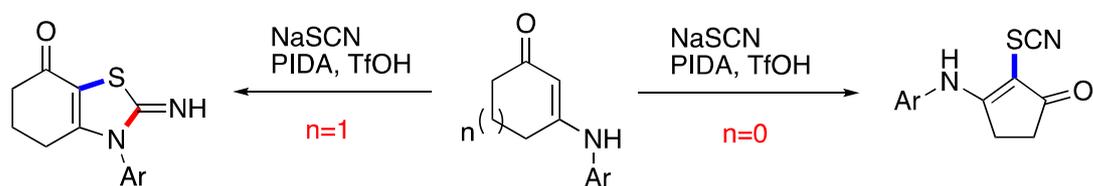
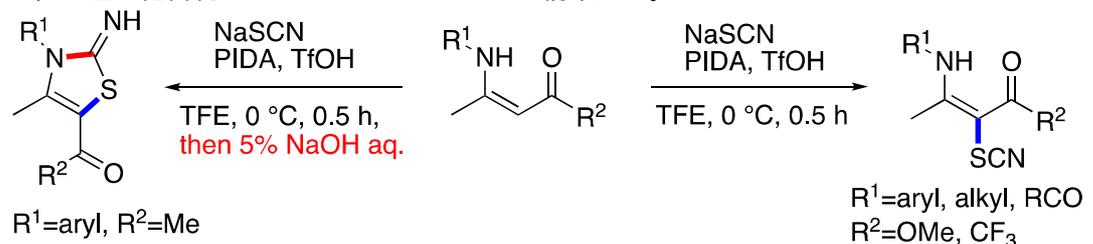
ジケトンとベンズアミドから容易に得られるエナミドに対し、超原子価反応剤であるヨ

ードベンゼンジアセター(PIDA)を作用させたところ三置換オキサゾールが高収率で得られた。芳香環への置換基導入並びに種々のジケトンに反応させることで、15種のさまざまな置換様式を持ったオキサゾールを合成した。



Tetrahedron **2017**, *73*, 1247.

ジケトンとアミン類から容易に得られるエナミノンに対し、チオシアナ酸ナトリウムをヨードベンゼンジアセター(PIDA)の存在下で作用させたところ、3位がチオシアナト化されたエナミノン体が高収率で得られた。また一部は環化反応が進行し、イミノチアゾール体を生じた。芳香環への置換基導入並びに種々のジケトンに反応に用いることで、33種のさまざまな置換様式を持ったチオシアナト化されたエナミノン並びにイミノチアゾール誘導体を合成し、一連の化合物のケミカルライブラリーを構築した。



J. Heterocyclic Chem. accepted in revision.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Kento Tokumoto, Kouhei Makiyama, Motohiro Sonoda, Shinji Tanimori	4. 巻 6
2. 論文標題 Proline catalyzed Transition Metal free Access to 1 Substituted 4 Quinazolinones	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ChemistrySelect	6. 最初と最後の頁 1533-1540
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Haruna Nariki, Takuya Miyamura, Daiki Matsui, Motohiro Sonoda, Shinji Tanimori	4. 巻 4
2. 論文標題 Iodine-Mediated Facile One-Pot Access to N-Aryl-2-benzoxazolamines	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 SynOpen	6. 最初と最後の頁 99-106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0040-1705982	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Takahito Uemura, Yusuke Saito, Motohiro Sonoda, Shinji Tanimori	4. 巻 32
2. 論文標題 A Concise Enantiodivergent Synthesis of Equol	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 693-696
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-1303-9935	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hiroaki Ohmukai, Yasumasa Sugiyama, Akira Hirota, Mitsunori Kirihata, Shinji Tanimori	4. 巻 57
2. 論文標題 Total synthesis of (S)-(+)-ent-phomapyrones B and surugapyrone B	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Heterocyclic. Chem.	6. 最初と最後の頁 1090-1100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jhet.3845	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Toshihito Naka, Yuka Takaki, Yoshihide Hattori, Hiroshi Takenaka, Yoichiro Ohta, Mitsunori Kirihata, Shinji Tanimori	4. 巻 30
2. 論文標題 Chemical structure of hydrolysates of cereulide and their time course profile	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 127050
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2020.127050	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsuyoshi Douchi, Masahiro Akitake, Motohiro Sonoda, Yasumasa Sugiyam, Shinji Tanimori	4. 巻 50
2. 論文標題 Enantio and diastereoselective total synthesis of all four stereoisomers of germicidin N	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Synthetic Communications	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00397911.2020.1745240	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Toshihito Naka, Yoshihide Hattori, Hiroshi Takenaka, Yoichiro Ohta, Mitsunori Kirihata, Shinji Tanimori	4. 巻 29
2. 論文標題 Synthesis of the reported structure of homocereulide and its vacuolation assay	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 734, 739
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Motohiro Sonoda, Ayu Ikeda, Hiroyuki Shinohara, Naoya Hayagane, Akiya Ogawa, Shinji Tanimori	4. 巻 45
2. 論文標題 Mechanistic study of silica-gel or FeCl ₃ -promoted ring-opening aromatization of 7-oxanorborna-2,5-dienes affording 2-bromo-3-hydroxybenzoate derivatives	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Research on Chemical Intermediates	6. 最初と最後の頁 13, 21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Midori Kamiya, Motohiro Sonoda, Shinji Tanimori	4. 巻 73
2. 論文標題 A rapid access to substituted oxazoles via PIFA-mediated oxidative cyclization of enamides	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 1247-1254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2017.01.027	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Imanishi Mia, Sonoda Motohiro, Miyazato Hironari, Sugimoto Keiichiro, Akagawa Mitsugu, Tanimori Shinji	4. 巻 2
2. 論文標題 Sequential Synthesis, Olfactory Properties, and Biological Activity of Quinoxaline Derivatives	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 1875 ~ 1885
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.7b00124	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計21件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 榎山 浩平, 徳本 健人, 園田 素啓, 谷森 紳治
2. 発表標題 L-Proline を触媒に用いたキナゾリノン類縁体の環境調和型合成法の開発
3. 学会等名 日本農芸化学会 2021年度(令和3年度)大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 植村 隆人, 福井 菜月, 園田 素啓, 谷森 紳治
2. 発表標題 - 不斉アリール化反応を利用したequol 誘導体の合成
3. 学会等名 日本農芸化学会 2021年度(令和3年度)大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松井大樹, 園田素啓, 谷森紳治
2. 発表標題 超原子価ヨウ素を用いたチオシアン酸エナミノン誘導体及び 2-イミノチアゾリン誘導体の合成
3. 学会等名 日本農薬学会第 46 回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 植村隆人、斎藤雄輔、園田素啓、谷森紳治
2. 発表標題 大豆イソフラボン代謝産物Equol両エナンチオマーの選択的合成
3. 学会等名 第 6 4 回 香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 安井航佑、吉田真夕、園田素啓、宮里博成、杉本圭一郎、谷森紳治
2. 発表標題 脂環式ムスクhekvetolideの不斉合成研究と香気評価
3. 学会等名 第 6 4 回 香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 徳本健人, 横山浩平, 園田素啓, 谷森紳治
2. 発表標題 L-Proline を用いたキナゾリノン類縁体の新規環境調和型合成法の開発
3. 学会等名 日本農薬学会第 45 回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮村拓弥, 成木春菜, 園田素啓, 谷森紳治
2. 発表標題 ヨウ素を用いた 4H-3,1-ベンゾオキサジン類の新規合成
3. 学会等名 日本農薬学会第 45 回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 奈賀俊人, 高木結花, 服部能英, 竹中宏誌, 大田洋一郎, 切畑光統, 谷森紳治
2. 発表標題 Bacillus cereus 培養液における食中毒毒素セレウリドの 産生と分解
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松井大樹, 園田素啓, 谷森紳治
2. 発表標題 超原子価ヨウ素による α -エナミノンのロダゲン化反応
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 植村隆人, 斎藤雄輔, 園田素啓, 谷森紳治
2. 発表標題 大豆イソフラボン代謝産物エクオール両エナンチオマー の不斉合成
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柏充裕・園田素啓・谷森紳治
2. 発表標題 オキソンを酸化剤に用いたピラゾール誘導体の簡便合成
3. 学会等名 第48回複素環化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉田真夕, 園田素啓, 宮里博成, 杉本圭一郎, 谷森紳治
2. 発表標題 Helvetolideの立体異性体ならびに誘導体の合成と香気評価
3. 学会等名 第62回 香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 塩見飛翔, 種将太郎, 園田素啓, 谷森紳治
2. 発表標題 植物の光形態形成反応の制御を目的としたアゾ-ヒドラゾン系ホウ素錯体の合成
3. 学会等名 日本農芸化学会関西支部大会 (第505回講演会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堂地 剛司、園田 素啓、杉山 靖正、谷森 紳治
2. 発表標題 放線菌の生産する抗酸化性ピロンの合成と立体配置の決定
3. 学会等名 日本農芸化学会2019年度(平成31年度)大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋広光, 園田素啓, 本多有佳里, 池田安裕, 谷森紳治, 川口真一
2. 発表標題 フラン類のDiels-Alder 反応を用いたウロリチンA 誘導体の合成研究
3. 学会等名 日本農芸化学会2019年度(平成31年度)大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柏 充裕・園田素啓・谷森紳治
2. 発表標題 オキソン存在下ヨードベンゼンを触媒に用いた1H-インダゾールの合成
3. 学会等名 第47回複素環化学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 上野 穰, 辻井美穂, 園田素啓, 谷森紳治
2. 発表標題 プロリンを触媒に用いた塩基存在下ピアリールおよびインダゾロンの合成
3. 学会等名 第112回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 枋尾紗央、園田素啓、谷森紳治
2. 発表標題 ライブラリー構築を目的としたキノキサリノン誘導体の合成
3. 学会等名 第32回農薬デザイン研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 奈賀俊人, 服部能英, 竹中宏誌, 大田洋一郎, 切畑光統, 谷森紳治
2. 発表標題 Bacillus cereus が産生する環状ドデカデプシペプチド, ホモセレウリドの合成と生物活性の検討
3. 学会等名 日本農芸化学会2018年度(平成30年度)大会[名古屋]
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 谷森紳治, 辻井美穂, 園田素啓
2. 発表標題 プロリン触媒下塩基によるインダゾロンの簡便合成
3. 学会等名 日本農芸化学会2018年度(平成30年度)大会[名古屋]
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三好康平, 園田素啓, 谷森紳治
2. 発表標題 -Carboline 誘導体の簡便な合成法の開発
3. 学会等名 日本農芸化学会2018年度(平成30年度)大会[名古屋]
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 イソサミジン類縁体およびサミジン類縁体の製造方法	発明者 木下麻美, 園田素啓, 谷森紳治	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2017-039701	出願年 2017年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------