

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 22 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K05118

研究課題名(和文)芳香環から芳香環置換ピラゾール、チアゾール、及びテトラゾール類の1工程合成法開発

研究課題名(英文) Study on One-pot Preparation of Pyrazoles, Thiazoles, and Tetrazoles from Arenes

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) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：芳香環と  $\alpha$ -ブロモ塩化アセチル、 $\text{AlCl}_3$ 、及びチオアミドあるいはアミジンとの反応から4-アリアルチアゾールや4-アリアルイミダゾールが、アルキルアレーンとNBS、及びチオ尿素との反応から2-アミノ-4-アリアルチアゾールが、芳香環と  $\alpha$ -ブロモ塩化プロピオニル、 $\text{AlCl}_3$ 、及びヒドラジンとの反応から3-アリアルピラゾールが、また、芳香環とカルボン酸塩化物、 $\text{AlCl}_3$ 、 $\text{NH}_2\text{OH}$ 、及びDPPAとの反応から5-アルキル-1-アリアルテトラゾールが各々効率的に得られた。これらの含窒素芳香族複素環合成はいずれも遷移金属類を用いないワンポット反応で遂行できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

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、ヨウ素及び関連ヨウ素試剤を用いた含窒素芳香族複素環の新規ワンポット合成反応開発、及びそれらの手法を用いた含窒素芳香族複素環骨格を有する生物活性・薬理活性化合物合成への応用を展開することにより、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い。これらのことから、本研究で得られる成果は非常に意義深いと判断される。

研究成果の概要(英文)：Treatment of arenes with  $\alpha$ -bromoacetyl chloride and  $\text{AlCl}_3$ , followed by the reaction with thioamides and amidines gave the corresponding 4-arylthiazoles and 4-arylimidazoles in good yields, treatment of arylarenes with NBS, followed by the reaction with thioureas provided the corresponding 2-amino-4-arylthiazoles in good to moderate yields, and successive treatment of arenes with  $\alpha$ -bromopropionyl chloride and  $\text{AlCl}_3$ , followed by the reactions with hydrazines and  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  gave the corresponding 3-arylpyrazoles in good to moderate yields. Moreover, successive treatment of arenes with acyl chlorides and  $\text{AlCl}_3$ , the addition of water and removal of solvent, the reaction with  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  and  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , and the reaction with DPPA and DBU under warming conditions gave the corresponding 5-alkyl-1-aryltetrazoles in good to moderate yields. All those reactions for the preparation of nitrogen-containing heteroaromatics were carried out in one pot under transition-metal-free conditions.

研究分野：有機化学

キーワード：ピラゾール イソキサゾール チアゾール イミダゾール キノリン テトラゾール フェナンスリジン  
ワンポット合成

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

ヨウ素を用いた含窒素芳香族複素環類の効率的ワンポット合成に関する研究は殆どなされていない。また、千葉県が世界的なヨウ素生産拠点であること、ヨウ素が環境負荷の少ない元素であること、及び含窒素芳香族複素環類が医薬や農薬の基本骨格となっている。これらが本研究の学問的背景にある。

### 2. 研究の目的

容易に入手し易い、あるいは容易に原料を合成できる芳香環などの原料から、ヨウ素の化学的特性を活かして、ピラゾール、イソキサゾール、チアゾール、イミダゾール、キノリン、テトラゾール、フェナンスリジン、及びオキサゾールなど含窒素芳香族複素環類の新規且つ効率的ワンポット合成法を開発する。さらに、それら開発したワンポット合成法を、実際に利用されている医薬品の合成に適用してゆく。

### 3. 研究の方法

- (1) 入手あるいは合成容易なベンジル系塩化物に、種々の条件下で*N*-メチルモルホリン-*N*-オキシド (NMO)を加えてアルデヒド等価体に誘導し、続いてNH<sub>2</sub>OH、及びアルキン存在下で無機酸化剤を加えることにより、3-アリアルイソキサゾールのワンポット合成を検討する。
- (2) *o*-ヨードベンゾニトリルから容易に誘導できる*o*-シアノピアリアルに、種々の条件下でArLiあるいはRLiを加えてイミンとし、続いて単体ヨウ素を加えることにより、6-置換フェナンスリジンのワンポット合成を検討する。
- (3) 芳香族臭化物に種々の条件下で<sup>t</sup>BuLi、DMF、続いてNH<sub>2</sub>OHを加えてオキシムへ誘導し、diphenylphosphoryl azide (DPPA)を加えることにより、5-アリアルテトラゾールのワンポット合成を検討する。同様に生じたオキシムにアルキン存在下で無機酸化剤を加えることにより、3-アリアルイソキサゾールのワンポット合成を検討する。
- (4) 芳香環に種々の条件下でα-プロモ塩化アセチルとAlCl<sub>3</sub>を作用させてα-プロモケトンへ誘導し、続いてチオアミドあるいはアミジンを作用させることにより、4-アリアルチアゾールや4-アリアルイミダゾールのワンポット合成を検討する。
- (5) アルキル鎖を有する芳香環に、含水系で種々の条件下*N*-bromosuccinimide (NBS)を加えてα-プロモケトンへ誘導し、続いてチオ尿素を作用させることにより、2-アミノ-4-アリアルチアゾールのワンポット合成を検討する。
- (6) β-アリアルプロピオニトリルに、種々の条件下でArLiを加えてイミンへ誘導し、続いて*N*-iodosuccinimide (NIS)を作用させることにより、2-アリアルキノリンのワンポット合成を検討する。
- (7) 芳香環に種々の条件下でβ-プロモ塩化プロピオニルとAlCl<sub>3</sub>を作用させてβ-プロモケトンへ誘導し、続いてヒドラジン、最後に酸化剤を作用させることにより、3-アリアルピラゾールのワンポット合成を検討する。

(8) 芳香環に種々の条件下でカルボン酸塩化物とAlCl<sub>3</sub>、続いてNH<sub>2</sub>OHを加えてオキシムへ誘導し、最後にDPPAを加えることにより、1-アリアルテトラゾールのワンポット合成を検討する。

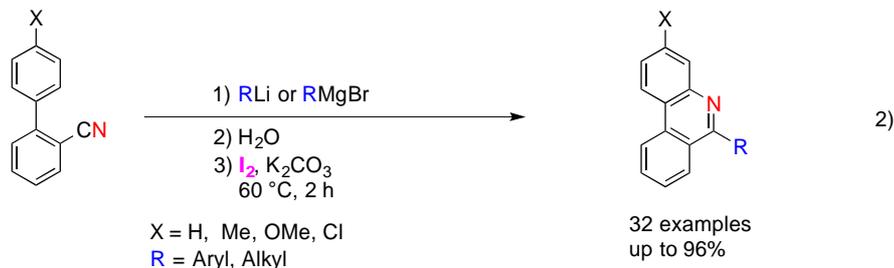
(9) (*o*-ピフェニル)メチルアミンから容易に誘導できる*N*-(*o*-アリアルベンジル)スルホンアミドに、種々の条件下で1,3-diiodo-5,5-dimethylhydantoin (DIH)を作用させることにより、フェナンスリジン誘導体のワンポット合成を検討する。

#### 4. 研究成果

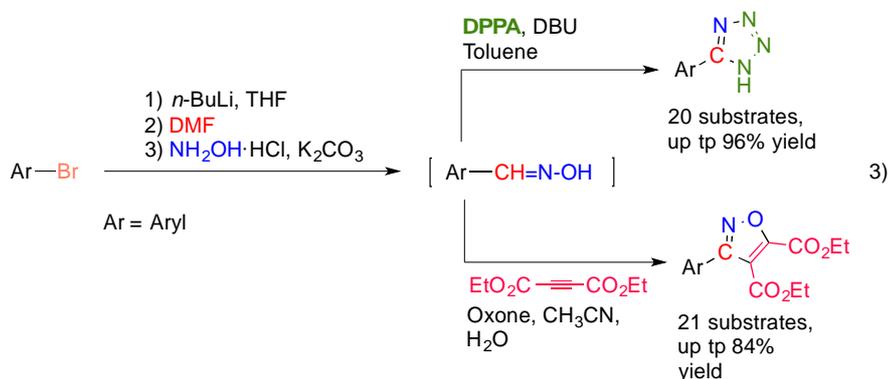
(1) 種々のベンジル系塩化物にNMOを作用させて80 °Cに加温すると芳香族アルデヒドを形成し、続いてNH<sub>2</sub>OHとK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を加えてオキシムへ変換してから、アルキンとOxoneを作用させると、対応する3-アリアルイソキサゾールが高収率且つワンポットで得られることを見出した(式1)。



(2) 種々の*o*-シアノビアリアルにアルキルリチウムあるいはアリアルリチウムを0 °Cで作用させ、続いてヨウ素を加えて60 °Cに加温すると、対応する6-アルキルフェナンスリジンあるいは6-アリアルフェナンスリジンが高収率且つワンポットで得られることを見出した(式2)。類似の手法として、アリアルビアリアルケトンに(TMS)<sub>2</sub>NHを90 °Cで作用させ、続いてヨウ素を60 °Cで作用させても対応する6-アリアルフェナンスリジンが効率的且つワンポットで得られることも見出した。

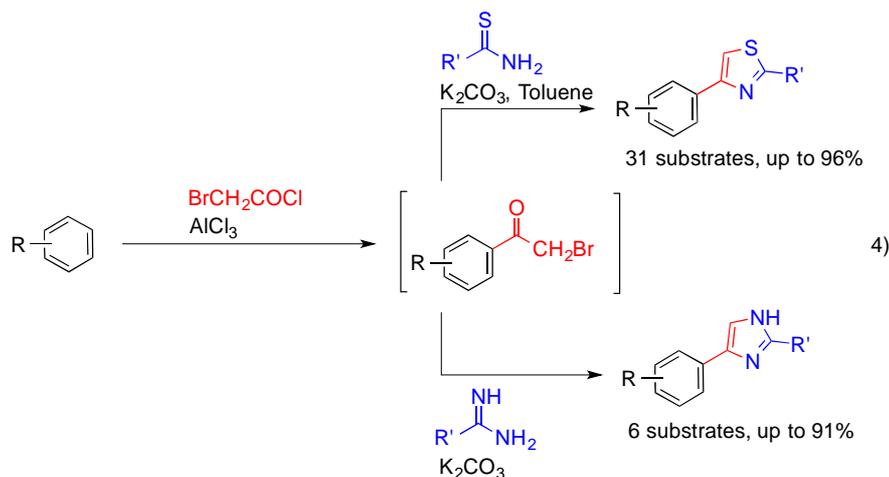


(3) 種々の芳香族臭化物に-50 °Cで*n*-BuLiを作用させ、続いて室温でDMFとNH<sub>2</sub>OHを作用させるとオキシムを形成し、さらにDPPAを加えて加温すると、対応する5-アリアルテトラゾールが良好な収率且つワンポットで得られることを見出した(式3)。同様の条件下で生じたオキシムにアルキンとOxoneを室温で作用させると、対応する3-アリアルイソキサゾールが良好な収率且つワンポット

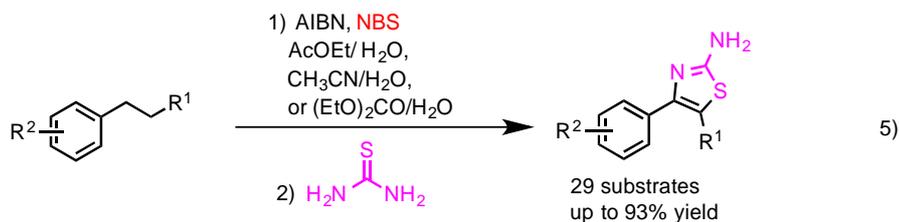


で得られることも見出した。

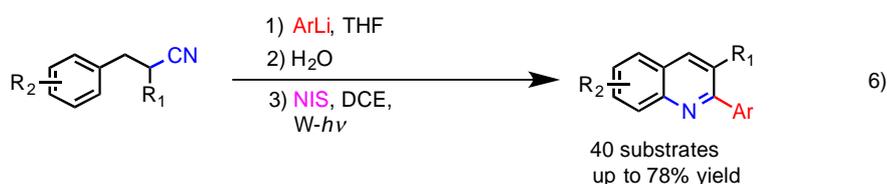
(4) 種々の芳香環を $\alpha$ -プロモ塩化アセチルと $\text{AlCl}_3$ を用いた求電子置換反応(Friedel-Craftsアシル化反応)により $\alpha$ -プロモメチルケトンへ誘導し、続いてチオアミドと $\text{K}_2\text{CO}_3$ を室温で作用させると、対応する4-アリアルチアゾールが高収率且つワンポットで得られることを見出した(式4)。同様の手法で、チオアミドの代わりにアミジンと $80^\circ\text{C}$ で作用させると、対応する4-アリアルイミダゾールが高収率且つワンポットで得られることを見出した。



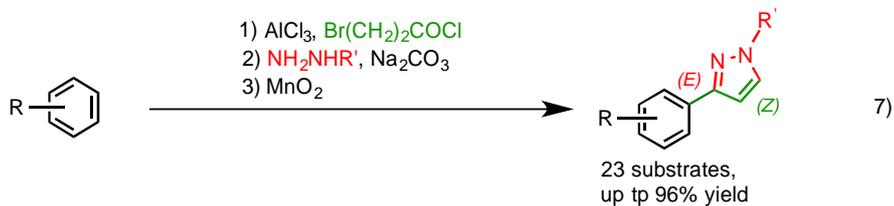
(5) 種々のアルキル鎖を有する芳香環に、水/酢酸エチル系、水/アセトニトリル系、あるいは水/炭酸ジエチル系でNBSを加えて $60^\circ\text{C}$ ~ $80^\circ\text{C}$ に加熱すると $\alpha$ -プロモアルキルケトンを形成し、続いてチオ尿素を室温で作用させると、対応する2-アミノ-4-アリアルチアゾールが良好な収率且つワンポットで得られることを見出した(式5)。



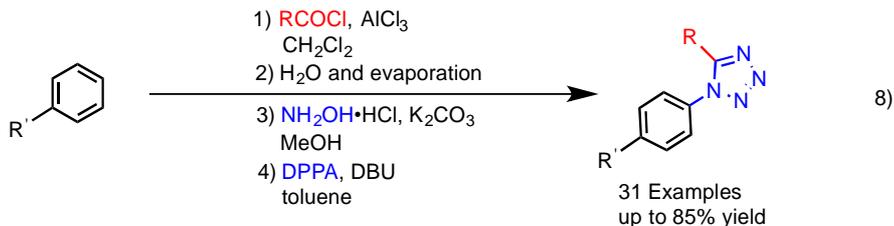
(6) 種々の $\beta$ -アリアルプロピオニトリルに $-10^\circ\text{C}$ で $\text{ArLi}$ を加え、30分後に水を加えてイミンとし、続いてNISを加えてタングステンランプ照射すると、対応する2-アリアルキノリンが良好な収率且つワンポットで得られることを見出した(式6)。



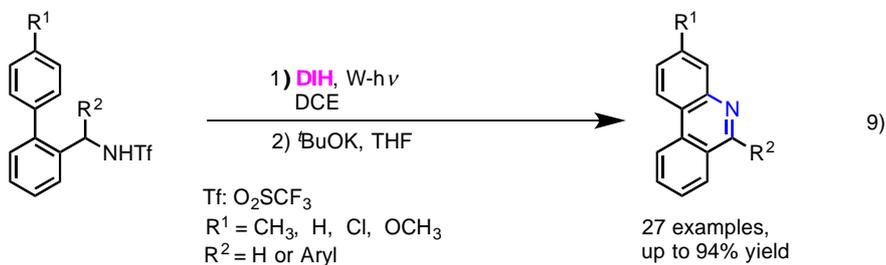
(7) 種々の芳香環を $\beta$ -プロモ塩化プロピオニルと $\text{AlCl}_3$ を用いた求電子置換反応(Friedel-Craftsアシル化反応)により $\beta$ -プロモアルキルケトンへ誘導し、続くヒドラジンとの加熱下の反応、及び二酸化マンガンの加熱下の酸化反応により、3-アリアルピラゾールが高収率且つワンポットで得られることを見出した(式7)。同様に生じた $\beta$ -プロモアルキルケトンにヒドロキシルアミンを作用させて加熱することにより、3-アリアルイソキサゾリンがワンポット且つ高収率で得られることを見出した。



(8) 種々の芳香環にカルボン酸塩化物と $\text{AlCl}_3$ を作用させて芳香族ケトンに誘導し、続いて少量の水とヒドロキシルアミンを室温で作用させてオキシムへ誘導し、最後にDPPAを加えて加温することにより、対応する1-アールテトラゾールを良好な収率且つワンポットで合成できることを見出した(式8)。



(9) 種々の*N*-(*o*-アールベンジル)トリフルオロメタンスルホンアミドにDIHを加えてタングステンランプ照射し、続いて $\text{tBuOK}$ を作用させると、対応する6-置換フェナンスリジン及び6-無置換フェナンスリジンが良好な収率且つワンポットで得られることを見出した(式9)。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Aya Saito, Hideo Togo	4. 巻 22
2. 論文標題 Photochemical Transformation of O-( <i>p</i> -Arylethyl) Arylimidates into 2,4-Diaryl-5-iodoxazoles with 1,3-Diiodo-5,5-dimethylhydantoin	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 3320-3331
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.202000383	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 Takahiro Yamamoto, Hideo Togo	4. 巻 76
2. 論文標題 Transformation of Arenes into 3-Arylpyrazoles and 3-Arylisoxazolines with <i>o</i> -Bromopropionyl Chloride, Hydrazine, and Hydroxylamine	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 13920 (1-9)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2019.130920	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 Kei Yanai, Hideo Togo	4. 巻 76
2. 論文標題 Preparation of Phenanthridines from N-( <i>o</i> -Arylbenzyl)trifluoromethanesulfonamides with 1,3-Diiodo-5,5-dimethylhydantoin	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 131503 (1-13)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2020.131503	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 Luan Zhou, Hideo Togo	4. 巻 7
2. 論文標題 Introduction of Heteroaromatic Bases onto Cycloalkanes with BPO	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 1627-1634
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.201801797	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 Kaho Shibasaki, Hideo Togo	4. 巻 14
2. 論文標題 2 Amino 4 arylthiazoles through One-Pot Transformation of Alkylarenes with NBS and Thioureas	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 2520-2527
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.201801797	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 Kei Yanai, Hideo Togo	4. 巻 75
2. 論文標題 Novel Preparation of N-Arylmethyl-N-arylmethyleamine N-Oxides from Benzylic Bromide with Zinc and Isobutyl Nitrite	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 3523-3529
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2019.05.012	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 Hiroki Naruto, Hideo Togo	4. 巻 17
2. 論文標題 Preparation of 2-Arylquinolines from -Arylpropionitriles through Iminyl Radical-Mediated Cyclization	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 5760-5770
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9OB00944B	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 Tettsupei Sasaki, Katsuhiko Moriyama, Hideo Togo	4. 巻 14
2. 論文標題 One-Pot Preparation of 4-Aryl-3-bromocoumarins from 4-Aryl-2-propynoic Acids with Diaryliodonium Salts, TBAB, and Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Beilstein Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 342-353
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3762/bjoc.14.22	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 Taro Imai, Hideo Togo	4. 巻 11
2. 論文標題 One-pot Preparation of 3-Arylisoxazole-4,5-dicarboxylates from Benzylic Chlorides via Aldehydes, Oximes, and Nitrile N-Oxides with Acetylenedicarboxylates	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 1377-1383
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.201701726	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 Atsushi Kishi, katsuhiko Moriyama, Hideo Togo	4. 巻 83
2. 論文標題 Preparation of Phenanthridines from o-Cyanobiaryls via Addition of Organic Lithiums to Nitriles and Imino Radical Cyclization with Iodine	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 11080-11088
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.8b01688	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 Eiji Kobayashi, Hideo Togo	4. 巻 74
2. 論文標題 Facile One-pot Preparation of 5-Aryltetrazoles and 3-Arylisoxazoles from Aryl Bromides	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 4226-4235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2018.06.044	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 Takahiro Yamamoto, Hideo Togo	4. 巻 30
2. 論文標題 One-pot Preparation of Aromatic Amides, 4-Arylthiazoles, and 4-Arylimidazoles from Arenes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 4187-4196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc/201800730	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14件(うち招待講演 0件/うち国際学会 4件)

1. 発表者名 齋藤 絢、東郷秀雄
2. 発表標題 5-ヨードオキサゾールの新規合成法開発とその誘導化
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柴崎香帆、東郷秀雄
2. 発表標題 アリール 2-ヨードフェニル ケトンから1,3-ジアリールイソキノリンの新規合成法開発
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 成登大貴、東郷秀雄
2. 発表標題 イミニラジカルを経由した含窒素芳香族複素環類の新規合成法開発
3. 学会等名 第49回複素環化学討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kaho Shibasaki, Hideo Togo
2. 発表標題 2-Amino-4-arylthiazoles through One-Pot Transformation of Alkylarenes with NBS and Thiourea
3. 学会等名 The 4th International Symposium on Process Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Eiji Kobayashi, Hideo Togo
2. 発表標題 One-pot Transformation of Primary Alcohols into 3-Aryl-and 3-Alkylisoxazoles and -pyrazoles
3. 学会等名 The 4th International Symposium on Process Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahiro Yamamoto, Hideo Togo
2. 発表標題 One-pot Transformation of Arenes into 3-Arylpyrazoles and 3-Arylisoxazolines
3. 学会等名 The 4th International Symposium on Process Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroki Naruto, Hideo Togo
2. 発表標題 Oxidative Construction of 2-Arylquinolines from $\alpha$ -Arylpropionitriles with Aryllithiums and NIS through Iminyl Radical-mediated Cyclization
3. 学会等名 The 4th International Symposium on Process Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小林栄司、岸 篤司、東郷秀雄
2. 発表標題 イミノラジカルを経由したo-アロイルピアリールから6-アリールフェナンスリジン誘導体へのワンポット合成反応の開発
3. 学会等名 第22回ヨウ素学会シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 成登大貴、東郷秀雄
2. 発表標題 ニトリル誘導体からヨウ素の特性を用いたキノリン誘導体の新規合成法開発
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 成登大貴、東郷秀雄
2. 発表標題 ニトリル誘導体からイミニラジカル中間体を經由したキノリン誘導体への新規合成法開発
3. 学会等名 第22回ヨウ素学会シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柴崎香帆、東郷秀雄
2. 発表標題 アルキルアレーン、NBS、及びチオ尿素を用いた2-アミノ-4-アリアルチアゾールのワンポット合成反応
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本崇広、東郷秀雄
2. 発表標題 芳香族アミド、4-アリアルチアゾール、及び4-アリアルイミダゾールの芳香環からの1工程合成反応
3. 学会等名 日本プロセス化学会2018シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岸 篤司、東郷秀雄
2. 発表標題 イミノラジカルを経由したフェナンスリジン誘導体のワンポット合成反応
3. 学会等名 日本プロセス化学会2018シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小林栄司、東郷秀雄
2. 発表標題 5-アリアルテトラゾール及び3-アリアルイソキサゾールの芳香族臭化物からオキシムを経由した1工程合成反応
3. 学会等名 第75回有機合成化学協会シンポジウム
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 東郷秀雄	4. 発行年 2019年
2. 出版社 化学同人	5. 総ページ数 313
3. 書名 大学院をめざす人のための有機化学演習：基本問題と院試問題で実戦トレーニング	

〔出願〕 計3件

産業財産権の名称 ヨードオキサゾール化合物の製造方法、オキサゾール化合物の製造方法	発明者 東郷秀雄、齋藤 絢、宮本充彦、山田 紳一郎	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-031314号	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 キノリン化合物の製造方法	発明者 東郷秀雄、成登大 貴、宮本充彦	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-073484号	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 フェナントリジン化合物の製造方法	発明者 東郷秀雄、岸 篤志、 宮本充彦	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-096615	出願年 2018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
---------	---------