

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：12605

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06573

研究課題名(和文) 再酸化剤を使用しないヨウ素触媒反応の開発と複素環合成法への応用

研究課題名(英文) The development of iodine-catalysis without terminal oxidant and its application to synthesis of heterocycles

研究代表者

齊藤 亜紀夫 (SAITO, Akio)

東京農工大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：10339103

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)：有機合成で汎用される金属触媒の問題点(希少性、毒性など)の解決法の一つとして、多彩な反応性を示しかつ毒性が低く安全な有機ヨウ素試薬を活用した合成法の開発が推し進められてきている。しかし、これらの合成法の多くは有機ヨウ素試薬と再酸化剤から触媒的に発生する超原子価ヨウ素種を利用した手法であり、適用できる合成法が限られている。本研究を通じて、再酸化剤を必要としないヨウ素触媒系などを利用して、新規かつメタルフリーな種々の複素環合成法を開発を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヨウ素は国内で自給可能であり、豊富に存在する元素資源であるため、本研究における「ヨウ素試薬の新しい活用法」は、今後の環境調和型有機合成研究において有益な知見を提供し、ファインケミカルズとして実用化が可能であれば日本の産業界に与える影響は絶大である。さらに、本研究の標的化合物は生理活性物質などに見られる有用性や重要性の高い複素環化合物である点から、本研究は物質供給の面でも、医薬品化学などの他分野へ大きく貢献するであろう。

研究成果の概要(英文)：As a solution to problems (scarcity, toxicity and others) of the metal catalyst frequently used in organic syntheses, the organic synthetic methods have been developed by using of less toxic and safe organic iodine reagents, which have a variety of reactivities. However, many of these methods have been focused on hypervalent iodine catalyst generated from organic iodine reagents and terminal oxidants, and the applicable synthetic methods have been limited. Through this study using the iodine catalyst system without terminal oxidants, novel and metal-free methods have been developed for the various kinds of synthesis of heterocycles.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ヨウ素 触媒 メタルフリー 複素環化合物

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

複素環化合物は医・農薬や機能性材料などの有用物質に散見され、今後の生命科学や材料科学を支えるためにも、効率的な新規複素環骨格構築法の開発は重要な課題である。複素環合成法として古くから、カルボニル化合物の縮合反応を基盤とする手法が汎用されてきているが、過酷な反応条件(極端な高温条件、過剰量の酸や塩基の使用など)を必要とする場合が多く、これらの条件に不安定な出発物質や生成物に適応できないことが問題であった。そのため、現在に至るまで、温和な条件で高度に不飽和結合を活性化できる遷移金属触媒が注目されており、ヘテロ求核種を分子内に有する不飽和化合物の環化反応などは重要な位置を占めている。

一方、天然資源の乏しい我が国において、希少資源の代替資源を活用した有機合成法の確立は、持続的発展が可能な社会を築く上で必要となっている。このような観点から、金属触媒の問題点(希少資源、毒性など)の解決法の一つとして、多彩な反応性を示しかつ毒性が低く安全な有機ヨウ素試薬を活用した合成法の開発が推し進められてきている。しかし、これらの合成法の多くは有機ヨウ素試薬と再酸化剤から触媒的に発生する超原子価ヨウ素種を利用した手法であり、酸化の変換反応への適用に限られていた。

### 2. 研究の目的

本研究では、再酸化剤を必要としないヨウ素触媒系などを利用して種々のメタルフリーな複素環合成法の開発を目的とする。主に、一価ヨウ素の $\pi$ -Lewis酸性や $\sigma$ -Lewis酸を活用して、酸化の変換反応とは異なる変換反応について研究することとした。

### 3. 研究の方法

#### (1) $\pi$ -Lewis 酸としての活用法

我々の研究グループはすでに、分子状ヨウ素が *N*-アリアル-*o*-アルキルアニリンの環化反応を室温で効率的に触媒することを見出していた(図1)。本反応は、「分子状ヨウ素による炭素-炭素三重結合の活性化」と「副生した酸によるヨード環化中間体の脱ヨウ素化」を経由するため、窒素上の水素が見かけ上インドールの3位に転位する。類似の反応機構を基盤とする種々の複素環合成法が希少な遷移金属触媒(Pt, Au, Pdなど)によって達成されており、水素の代わりに他の官能基が転位する手法へと展開されてきている。しかし、非金属系触媒による系統的な研究は皆無であった。そこで、このような分子状ヨウ素触媒反応を、他の官能基が転位する手法や他の複素環合成法へと拡張することを目指した。

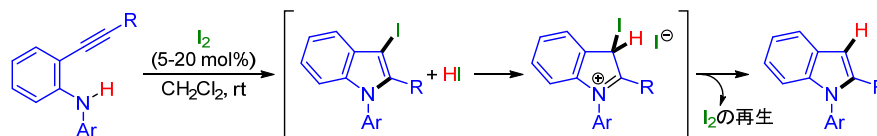


図1. 「ヨード環化反応」と「脱ヨウ素化反応」を基盤とするヨウ素触媒反応

#### (2) $\sigma$ -Lewis 酸としての活用法

さらに我々の研究グループは、ピリジニウムヨードニウム塩  $\text{Py}_2\text{IBF}_4$  を酸( $\text{Py}_2\text{IBF}_4$ に対して2当量)で処理した際に発生するヨードニウム種 " $\text{IBF}_4$ " がアルキンとカルボニル化合物とのメタセシス(ACM)反応を効率的に触媒することを明らかにしていた(図2)。本触媒は、従来のACM反応で汎用されている触媒系と比較して強力にカルボニル基を活性化するため、新たな有機合成法への展開が期待される。そこで、本触媒系の有用性向上を目指して、" $\text{IBF}_4$ "などによるACM反応や関連反応を経由した多成分連結型やドミノ型の複素環合成法の開発を試みた。また本研究を通じて、新たに見出した非金属系触媒やそれを利用した合成法についても詳細に調査することとした。

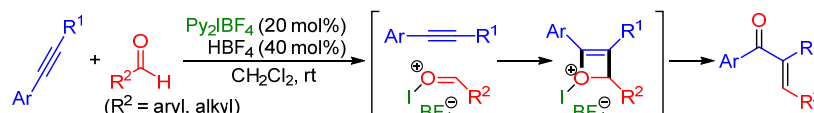


図2. " $\text{IBF}_4$ "を触媒とするアルキン-カルボニルメタセシス(ACM)反応

### 4. 研究成果

#### (1) $\pi$ -Lewis 酸としての活用法

##### ① *N,N*-ジアリアル-*o*-アルキルアニリンの環化-アリル化反応

分子状ヨウ素触媒による *N*-アリアル-*o*-アルキルアニリンの環化反応(図1)の知見を基に、*N,N*-ジアリアル-*o*-アルキルアニリンの環化-アリル化反応について検討した。その結果、ピリジニウムヨードニウム塩  $\text{Py}_2\text{IBF}_4$  と酸の 1:1 混合物により発生するヨードニウム種が本反応に対して良好であり、窒素上のアリル基が3位に転位したインドール生成物が収率よく得られることが明らかとなった(図3)。本反応では、ヨード環化中間体の *aza*-Claisen 転位によりアリル基が転位した後、触媒の対アニオンあるいはピリジンによって脱ヨウ素化が進行したと考えている。

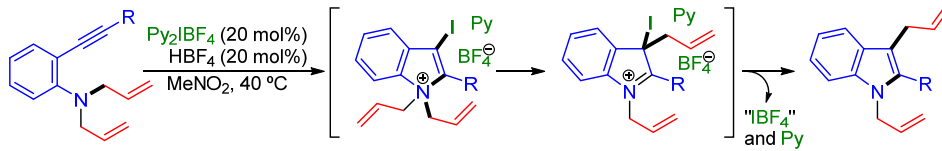


図3. *N,N*-ジアリル-*o*-アルキニルアニリンの環化-アリル化反応

## ② *N*-プロパルギルカルボン酸アミドの環化異性化反応

他の複素環合成法として、*N*-プロパルギルカルボン酸アミドからのオキサゾール合成法について検討したところ、ピリジニウムヨードニウム塩  $\text{Py}_2\text{IBF}_4$  の単独使用により、所望の反応が効率的に進行することが分かった (図4)。

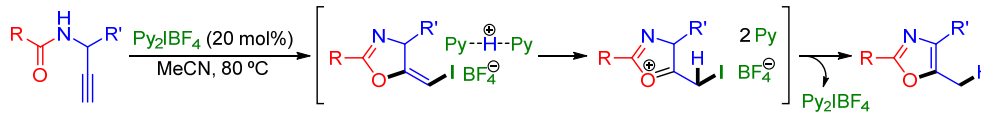


図4. *N*-プロパルギルカルボン酸アミドの環化異性化反応

### (2) $\sigma$ -Lewis 酸としての活用法

#### ① メタルフリーな三成分連結型ジヒドロピラン・フラン合成法

ヨードニウム種 "IBF<sub>4</sub>" 触媒によるアルキン-カルボニルメタセシス (ACM) 反応 (図2) の知見を基に、アルキン、アルデヒド及びアルケンからの三成分連結型ジヒドロピラン合成法について検討した。すなわち、アルケン存在下、アルキンとアルデヒドとの ACM 反応が進行すれば、生成する共役エノン中間体とアルケンとの hetero-Diels-Alder 反応により、ジヒドロピランが1段階で生成するものと考えた (図5, 下式)。種々の検討した結果、ピリジニウムヨードニウム塩  $\text{Py}_2\text{IBF}_4$  を単独で使用した際に、ジヒドロピランが比較的良好な収率で得られることが分かった (図5, 上式)。生成物の構造解析から、当初想定していた生成物と置換様式の異なるジヒドロピランであることが明らかとなり、 $\text{Py}_2\text{IBF}_4$  のピリジンが触媒として機能していることが判明した。さらに精査したところ、ピリジン誘導体の2-ピコリンを触媒とした際に、ジヒドロピランが収率よく立体選択的に得られることを明らかにした。

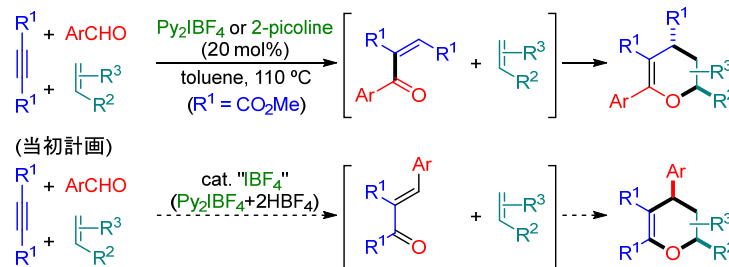


図5. メタルフリーな[2+2+2]付加環化型ジヒドロピラン合成法

また、ピリジン誘導体の4-ピコリンをホスフィン試薬と共に利用することにより、アルキン、アルデヒド及びアシル化剤 (TFAA: トリフルオロ酢酸無水物) からの三成分連結型フラン合成法へと拡張することができた (図6)。ピリジン誘導体によるアルキンとアルデヒドからの共役エノン形成は知られていたものの、多成分連結型複素環合成法に応用されていなかったため、これらの研究成果も有機合成化学上、有益な知見である。

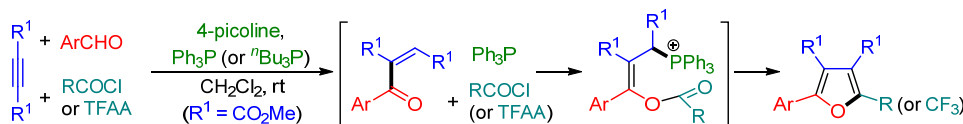


図6. メタルフリーな[2+2+1]付加環化型フラン合成法

## ② メタルフリーなドミノ型複素環合成法

ヨードニウム種 "IBF<sub>4</sub>" 触媒によるアルキン-カルボニルメタセシス反応 (図2) の更なる展開として、ジエン類とアルデヒドからのドミノ型複素環合成法の開発に着手した。その結果、ジエニルアルコールとアルデヒドから 2,3-アルキリデンテトラヒドロフランが1段階で収率よく得られることが分かった (図7, 上式)。本合成法では、ピリジニウムヨードニウム塩  $\text{Py}_2\text{IBF}_4$  の活性化に利用していた酸をアルコールと共に使用することが効果的であった。また本合成法は、「基質間から生成するテトラヒドロフラン中間体の開環反応」と「開環反応によって生成する共役エノン中間体の開環反応」を経由する、これまでに類のない合成法であった。一方、ジエニルアルコールの代わりにその窒素類縁体を用いると、酸由来の置換基が導入されたピロリジン生成物が得られ、窒素類縁体の場合には一連のドミノ型反応が進行しないという興味深い知見を得た (図7, 下式)。

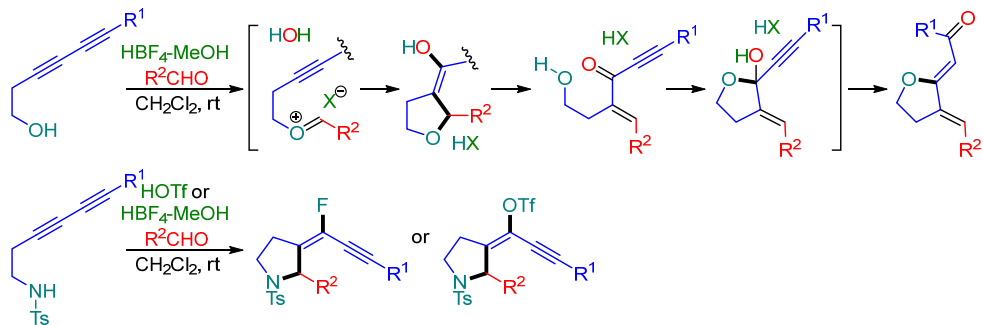


図7. メタルフリーな2,3-アルキリデンテトラヒドロ合成法

さらに、ジニルアミド (図7, 下式) の代わりにアリール置換ホモプロパルギルアミドを使用すると、室温では共役エノン生成物が、加熱条件では 3-アルキリデンジヒドロピロールがそれぞれ1段階で収率よく得られることが分かった (図8)。なお、共役エノン生成物を塩基 (DBU) で処理すると、上記と類似したピロリジン生成物に変換可能であった。

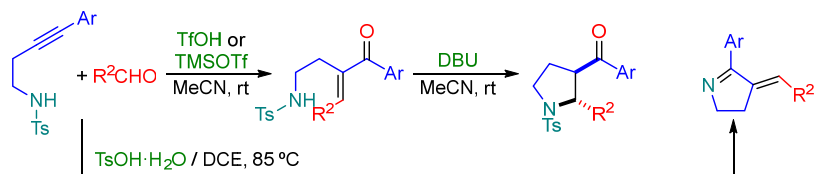


図8. メタルフリーな3-アシルピロリジン合成法と3-アルキリデンジヒドロピロール合成法

### ③ メタルフリーな分子内メタセシス型反応による複素環合成法

ヨードニウム種 "IBF<sub>4</sub>" 触媒によるアルキン-カルボニルメタセシス反応 (図2) の新展開として、カルボニル基が結合したアルキンとアルケンとの分子内メタセシス型反応による複素環合成法の開発を試みた。その結果、非金属系触媒の BF<sub>3</sub> で活性化した一価ヨウ素試薬 (NIS) の使用によって、従来法で得られる *exo* 型環状ジエンを生成せず、*endo* 型環状ジエンが収率よく選択的に得られることが明らかとなった (図9)。また本反応は、BF<sub>3</sub> の単独使用によっても触媒されることが分かった。

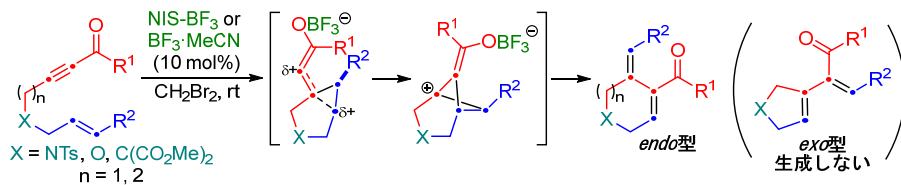


図9. メタルフリーなヘテロ原子含有3-アルキリデンシクロヘキセン骨格構築法

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kobayashi Naoko, Kaneko Kazuma, Amemiya Sho, Noguchi Keiichi, Yamanaka Masahiro, Saito Akio	4. 巻 55
2. 論文標題 Alkyne aza-Prins cyclization of N-(hexa-3,5-dienyl)tosylamides with aldehydes using triflic acid and a binuclear aluminum complex	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 8619 ~ 8622
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9CC03700D	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 Tateishi Keiichiro, Matsumoto Yuri, Saito Akio	4. 巻 2019
2. 論文標題 Formal [2+2+1] Synthesis of Tetrasubstituted Furans from Aldehydes, Acetylenedicarboxylates, and Acyl Compounds	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 5603 ~ 5609
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.201900806	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 Kato Mizuki, Saito Akio	4. 巻 20
2. 論文標題 Domino Synthesis of 2,3-Dialkylidene-tetrahydrofurans via Tandem Prins Cyclization/Skeletal Reorganization	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 4709 ~ 4712
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.8b02114	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 Tateishi Keiichiro, Noguchi Keiichi, Saito Akio	4. 巻 16
2. 論文標題 2-Picoline catalyst-triggered [2 + 2 + 2] cycloaddition-type reaction of acetylenedicarboxylates, aldehydes and alkenes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 5965 ~ 5968
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C8OB01774C	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 Sato Daisuke, Watanabe Yuichiro, Noguchi Keiichi, Kanazawa Junichiro, Miyamoto Kazunori, Uchiyama Masanobu, Saito Akio	4. 巻 22
2. 論文標題 BF3-Catalyzed Skeletal Rearrangement of 7-En-2-ynones to endo-Type Cyclic Dienes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 4063 ~ 4067
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c00949	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 Saito Akio	4. 巻 24
2. 論文標題 Hypervalent Iodine-mediated/Catalyzed Oxidative Cycloisomerization/Annulation of Alkynes for Metal-free Synthesis of Oxazoles	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Current Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 2048 ~ 2069
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1385272824999200510232438	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 Amemiya Sho, Okemoto Shingo, Tsubouchi Akira, Saito Akio	4. 巻 19
2. 論文標題 Synthesis of -(aminoethyl)- , -enones via alkyne aza-Prins cyclization and their synthetic application to pyrrolidines	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 2959 ~ 2967
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D10B00072A	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 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Daisuke Sato, Akio Saito
2. 発表標題 Nonmetal-Catalyzed Skeletal Reorganization of 7-En-2-ynones into 3-Alkylidenecyclohexenes
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 雨宮将, 桶本慎吾, 齊藤亜紀夫
2. 発表標題 Alkyne aza-Prins環化反応を基軸とする共役エノン合成と複素環合成法への応用
3. 学会等名 第78回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤大介, 齊藤亜紀夫
2. 発表標題 7-エン-2-イノン誘導体の環化異性化反応によるピシクロ[3.1.0]ヘキサン合成
3. 学会等名 日本薬学会 第140年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小林菜穂子, 齊藤亜紀夫
2. 発表標題 共役ジニルアミド誘導体のAza-Prins環化反応
3. 学会等名 第114 回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤大介, 齊藤亜紀夫
2. 発表標題 非金属系触媒によるエンイン環化異性化反応を利用した3 - アルキリデンシクロヘキセン合成
3. 学会等名 第76回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松本優里、立石恵一郎、齊藤亜紀夫
2. 発表標題 メタルフリーな形式的[2+2+1]環形成型フラン合成法
3. 学会等名 日本薬学会 第139年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤大介、齊藤亜紀夫
2. 発表標題 非金属系酸触媒による7-エン-2-イノン誘導体の環化異性化反応
3. 学会等名 日本薬学会 第139年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Daisuke Sato, Akio Saito
2. 発表標題 AlCl <sub>3</sub> -Mediated Cycloisomerization of n-Ene-2-ynones for Synthesis of Bicyclo[3.1.0]hexenes
3. 学会等名 The 14th International Symposium on Organic Reactions (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤大介、齊藤亜紀夫
2. 発表標題 n-エン-2-イノン類の環化異性化反応による複素環合成法
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 青山慎治、佐藤大介、坪内彰、齊藤亜紀夫
2. 発表標題 Bronsted酸触媒によるエンイノン類からのピシクロ[3.2.0]ヘプタン合成法
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東京農工大学工学部応用分子化学科 齊藤研究室  <a href="http://web.tuat.ac.jp/~akio-sai/index.html">http://web.tuat.ac.jp/~akio-sai/index.html</a>          齊藤 亜紀夫 - 研究者プロフィール  <a href="http://kenkyu-web.tuat.ac.jp/Profiles/44/0004321/profile.html">http://kenkyu-web.tuat.ac.jp/Profiles/44/0004321/profile.html</a>          東京農工大学工学部応用分子化学科 齊藤研究室  <a href="http://web.tuat.ac.jp/~akio-sai/index.html">http://web.tuat.ac.jp/~akio-sai/index.html</a>          齊藤 亜紀夫 - 研究者プロフィール  <a href="http://kenkyu-web.tuat.ac.jp/Profiles/44/0004321/profile.html">http://kenkyu-web.tuat.ac.jp/Profiles/44/0004321/profile.html</a></p>
---

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
---------	---------