

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 11 日現在

機関番号：11201

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23550039

研究課題名(和文) イソテルラゾール類のヘテロ環化付加を経る縮環ピリジン系アルカロイド骨格の構築

研究課題名(英文) Novel Construction of Fused Pyridine Alkaloid Skeletons via Hetero Diels-Alder Reaction of Isotellurazoles

研究代表者

嶋田 和明 (SHIMADA, Kazuaki)

岩手大学・工学部・教授

研究者番号：10142887

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円、(間接経費) 1,260,000円

研究成果の概要(和文)：イソテルラゾール類のヘテロ環化付加はピリジン類合成の新たな手法として注目されているため、本研究ではこの反応の応用による縮環ピリジン系アルカロイド骨格の短段階合成を検討した。その結果、適切な置換基を有するイソテルラゾールと電子不足アセチレン類のヘテロ環化付加により相当する多置換ピリジン類が1段階で効率的に得られること、これらのピリジン環のアリール基とエステル基の分子内Friedel-Crafts反応により、*b*-および*d*-カルボリン、1-および4-アザフルオレノン、1-アザフェナントレン、1-アザアントラキノン等の縮環ピリジン系多環状アルカロイド骨格が高選択的に構築されることを見出した。

研究成果の概要(英文)：Hetero Diels-Alder reaction of isotellurazoles are recognized as a novel method for the regioselective synthesis of substituted pyridines, and we just attempted the expansion of the new methodology to the short-step synthesis of fused pyridine alkaloid skeletons. After an enormous efforts of our research work, we just attempted and succeeded in the short-step synthesis of fused pyridine alkaloid skeletons by using our original hetero Diels-Alder reaction of isotellurazoles and suitably designed electron-deficient acetylenic dienophiles as the important key step. Furthermore, we could find the subsequent Friedel-Crafts ring closure of the resulting pyridine ring bearing an aryl and ester groups on the suitable positions, and a convenient and short-step synthesis of a few fused pyridine alkaloid skeletons, i.e. *b*- and *d*-carbolines, 1- and 4-azafluorenones, 1-azaphenanthrenes, 1-azaanthraquinones, were finally achieved under a rather mild reaction conditions through our methodology.

研究分野：有機化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：イソテルラゾール ヘテロ環化付加 多置換ピリジン Friedel-Crafts環化 縮環ピリジン類

### 1. 研究開始当初の背景

自然界には多置換ピリジン・多置換キノリンの骨格を有する生理活性化合物が数多く知られており、これらの生理活性アルカロイドに共通する多置換ピリジン環の高効率の構築が今日の有機合成化学における主要な研究課題となっている。

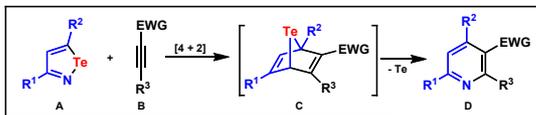
### 2. 研究の目的

イソテルラゾール類はテルル原子により架橋されたアザジエン構造を有している。我々はこの点に着目してイソテルラゾール類と種々のジエノフィルのヘテロ Diels-Alder 反応の検討を行い、極めて温和な反応条件下で多置換ピリジン類が合成できることを見出してきた。本研究ではこのヘテロ環化付加反応を鍵反応に用いる多置換ピリジン類、および縮環ピリジン系多環状アルカロイド骨格の短段階かつ高選択的構築を目的とする。そのために解決すべき問題点は主に以下の2点にまとめられる。

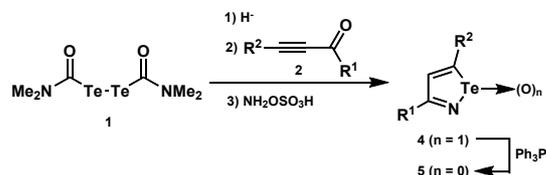
- (1) 一般に高周期イソカルコゲナゾール類にはヘテロジエンとしての性質がより現れやすく、しかも環化付加後のカルコゲン原子の熱的脱離も容易に進行することが期待される。本研究ではこのようなピリジン合成の手法の一般性の確立を第一の課題と位置づける。
- (2) 本研究の大きな目標はこの手法の応用により縮環ピリジン構造を有する種々の多環状アルカロイド骨格の短段階合成を実現することである。その実現のために、適切な官能基を有するピリジン類の選択的合成と引き続き選択的環化の方法論の開発が第二の課題となる。

### 3. 研究の方法

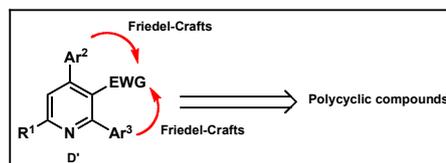
本研究ではイソテルラゾール類 **A** とアセチレン系ジエノフィル **B** のヘテロ Diels-Alder 反応による多置換ピリジン環 **D** の形成を共通のキーステップに用いた。ヘテロ環化付加の一般式は下図の通りである。



出発原料となるイソテルラゾール類 **A** (=化合物 **5**) の合成には当研究室で以前見出されたビス(*N,N*-ジメチルカルバモイル)ジテルリド (**1**) の還元とアルケニル化を経る下記のワンポット反応を適用し、得られるイソテルラゾール *Te*-オキシド類 **4** の脱酸素反応により最終的に高収率で **5** を調製した。



さらにイソテルラゾール類 **5** の環化付加に関して、① 多様な官能基を含むイソテルラゾール類 **5** の調製、② **5** と多様な置換基を有するジエノフィル類 **6** のヘテロ Diels-Alder 反応による多官能性ピリジン類 **7** の高選択的合成の実現、および ③ 生成するピリジン類 **7** からの分子内反応による更なる環化を経る縮環ピリジン系多環状化合物への効率的変換手法の確立、の3つの段階について順次検討した。

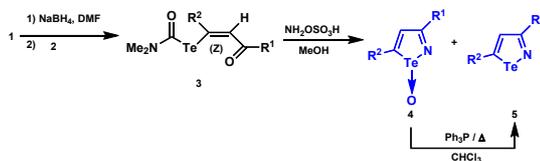


具体的には、(1) 2-および4-アザフルオレン骨格の構築、(2)  $\beta$ -および $\delta$ -カルボリン骨格の構築、(3) 1-アザフェナントレン骨格の構築、(4) 1-アザアントラキノン骨格の構築、のそれぞれのテーマについて順を追って検討を進めた。特にこれらの合成にあたってはピリジン誘導体 **7** からの Friedel-Crafts 型環化反応を前提として予めエステル基を導入したアセチレン系ジエノフィル **5** を用いることを基本方針とした。

### 4. 研究成果

#### (1) イソテルラゾール類 **5** の合成

ビス(*N,N*-ジメチルカルバモイル)ジテルリド (**1**) を水素化ホウ素ナトリウムで処理してテルロカルバメートイオンを発生させ、そのアセチレンケトン類 **2** への Michael 付加により  $\beta$ -カルコゲノ- $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン誘導体 **3** を調製した。さらに **3** にヒドロキシルアミン-*O*-スルホン酸を作用させ、オキシムの形成と分子内環化、トリフェニルホスフィンによる *Te*-オキシド体 **4** の脱酸素を経てイソテルラゾール **5** を形成した。



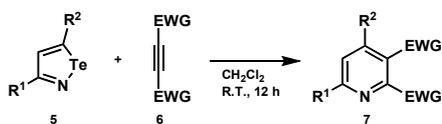
#### (2) アセチレン系ジエノフィル類 **6** の合成

本研究ではアセチレン系ジエノフィル **2** の合成の一般的な手法として、常法による末端アセチレンへのアシル化を行った。その詳細の報告は省略する。

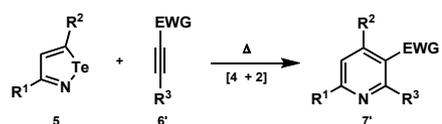
#### (3) イソテルラゾール類 **5** とアセチレン系ジエノフィル **6** のヘテロ環化付加反応

イソテルラゾール **5** と対称あるいは非対称アセチレン系ジエノフィル **6, 6'** のヘテロ Diels-Alder 反応は室温中または非常に温和な条件下で容易に進行し、テルル原子の析出を伴って相当するピリジン誘導体を高収率で与えた。いくつかの生成物については X 線結晶構造解析

を行い、生成物の構造、特に生成するピリジン環上の置換基の配置の確認を行った。実験内容は多岐にわたるため、その詳細の報告は省略する。



(EWG = COOCH<sub>3</sub>, COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, etc.)

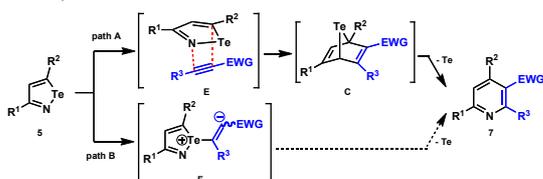


(R<sup>3</sup> = H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, *n*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, TMS, etc, EWG = COOCH<sub>3</sub>, COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CONMe<sub>2</sub>, CHO, SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, etc)

興味深いことに、本法により得られるピリジン誘導体 **7** **7'** はすべて単一異性体であった。これはイソテルラゾール **5** とアセチレン系ジエノフィル **6**, **6'** とのヘテロ Diels-Alder 反応が高い位置選択性を伴って進行することを示している。

#### (4) 反応機構の推定

イソテルラゾール **5** とアセチレン系ジエノフィル **6** のヘテロ Diels-Alder 反応について計算化学的な検討を行ったが、その詳細についてはここでは省略し、計算結果と実験結果の対応について説明を行う。理論的研究によれば本反応には以下の二通りの反応機構が考えられる。一つは通常の協奏的 Diels-Alder 型機構 (path A) であり、もう一つはイソテルラゾールの付加反応を経て中間体 **J** を通る段階的機構 (path B) である。



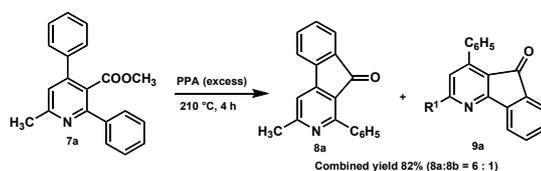
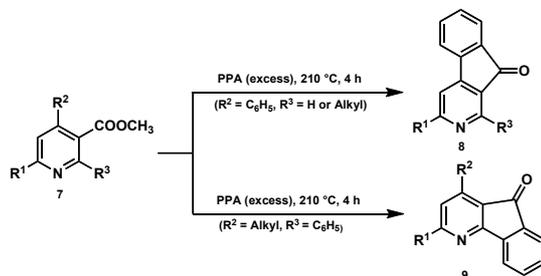
結論から言えば、本反応の反応機構としては段階的機構と Diels-Alder 型機構のどちらも可能と言える。現段階では計算化学からの反応予測と実際の実験結果より Diels-Alder 型機構が最も妥当と考えられる。しかしその一方でいくつかのアセチレン誘導体では求核付加に由来する生成物が得られており、その場合は環化付加生成物が得られない、このことより、ヘテロ Diels-Alder 型反応と段階的反応の二つの経路が競争的に進行している可能性が高いと考えられる。

#### (5) 多置換ピリジン類 **7** からの更なる環化を経る縮環ピリジン類の合成

#### ① 1-および3-アザフルオレンオン骨格

イソテルラゾールの環化付加反応により得られるピリジン誘導体 **7** の3位のエステル基はアシルカチオンの発生前駆体であり、隣接する置換基 R<sup>2</sup> または R<sup>3</sup> が芳香環である場合には分子内環化により 2 種類のアザフルオレンオン誘導体の形成が可能である。

実際に種々の置換基を有するイソテルラゾール **5** とアセチレン系ジエノフィル **6** のヘテロ環化付加により得られるピリジン誘導体 **7** に対して過剰量のポリリン酸を加え高温条件下で反応をさせると、EWG 基がメトキシカルボニル基、置換基 R<sup>2</sup> または R<sup>3</sup> がフェニル基の場合に相当する 1-アザフルオレンオン誘導体 **8** または 3-アザフルオレンオン誘導体 **9** が単一の先生物として高収率で得られた。さらに置換基 R<sup>2</sup> と R<sup>3</sup> がともにフェニル基である場合には化合物 **8a** と **9a** が 6:1 の比で生成した。



#### ② キノリン骨格

イソテルラゾール **7** はベンザインとも [4+2] 型環化付加を行うと考えられるため、はじめにブロモフェノールを出発原料として既知の手法により化合物 **77** を 78% の収率で調製し、続いてイソテルラゾール **6** とベンザインとの熱反応を検討した。その結果を以下の表に示す。

**Table 1.** イソテルラゾール **6** とベンザインとの環化付加反応

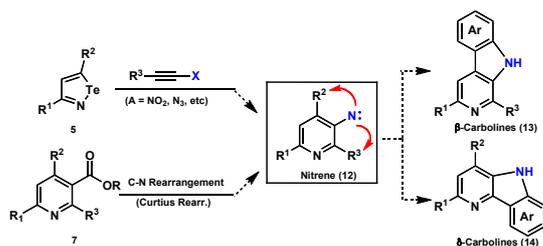
entry	F <sup>-</sup>	Solvent	Temp / °C	Yield / %
1	TBAF	Benzene	R.T.	trace
2	TBAF	Benzene	90 <sup>a)</sup>	21 <sup>b)</sup>
3	TBAF	Benzene	150 <sup>a)</sup>	Complex mixture
4	CsF	MeCN	R.T.	NR
5	CsF	MeCN	90	9 <sup>b)</sup>
6	KF <sup>c)</sup>	Dioxane	Reflux	21 <sup>b)</sup>

a) Carried out in a sealed tube. b) A mixture of uncharacterized products was obtained. c) 18-crown-6-ether was added as an additive.

種々の反応条件の検討にもかかわらず目的化合物 **11** の収率の向上が見られなかったことより、イソテルラゾールとベンザインとの間では目的以外の反応も競争的に進行していることが唆される

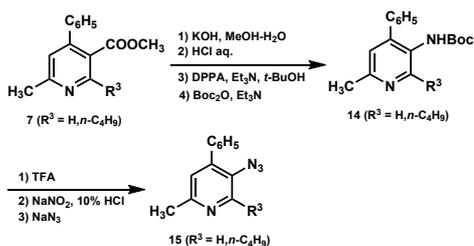
### ③ $\beta$ -カルボリン骨格

我々はカルボリン誘導体の合成のキーステップとして分子内ナイトレン挿入反応を用いることにした。従ってそのためにはピリジン誘導体の 3 位にナイトレンの発生源となる置換基を導入する必要がある。導入法としては環化付加による直接的な導入法とカルボニル基への転位反応を用いた間接的な導入法の二つを検討した。



まず、イソテルラゾール **5** のヘテロ環化付加により直接的にニトロ基の導入することを検討した。しかし実際に Schmitt らの手法によりニトロアセチレンを系中で発生させ、イソテルラゾール **5** との反応を試みたが、得られたものは非常に複雑なものとなり、ポリマー化した生成物しか確認できなかった。

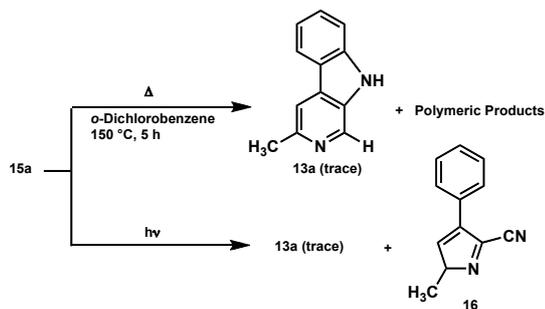
次にイソテルラゾール **5** の環化付加反応から得られたピリジン誘導体 **7** のエステル基を Curtius 転位によりアミノ基、さらにアジドへと変換する検討 (下図) を行った。



その結果、アミノピリジン誘導体 **14** に対して希塩酸と亜硝酸ナトリウムを作用させることで系中にジアゾニウム塩を発生させた、引き続きアジ化ナトリウムを作用させることにより相当するピリジニルアジド **15** をいずれも高い収率で合成することに成功した。

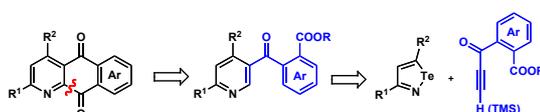
続いて種々の反応条件下でピリジニルアジド **15a** の熱反応を試みたが、反応系は複雑化し、 $\beta$ -カルボリン誘導体 **13** は痕跡量しか得られなかった。高圧水銀ランプによるピリジニルアジド **15a** の光反応も試みたが、この場合も  $\beta$ -カルボリン誘導体 **13** はごく低収率でしか得られず、予想外

の化合物 **16** が主生成物であった。



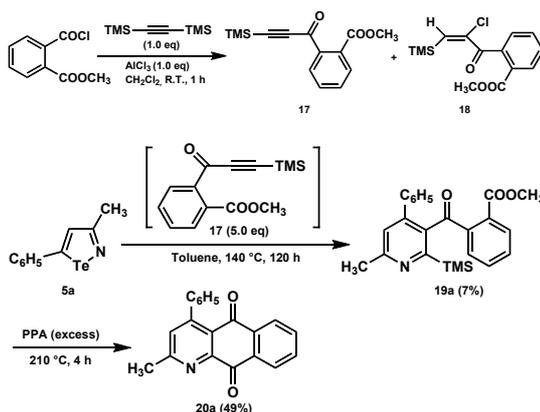
### ④ 1-アザアントラキノン骨格

1-アザアントラキノン骨格の構築のためにはその目的に合わせたジェノフィルの調製が必要となる。

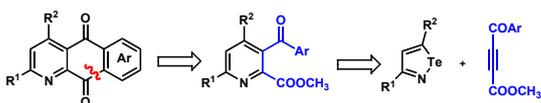


そこで、はじめにフタル酸モノメチルエステルに塩化チオニルを作用させ、続いて塩化アルミニウムの存在下でビス(トリメチルシリル)アセチレンを作用させることにより、アセチレン誘導体 **17** と副生成物 **18** の分離困難な混合物を得た。引き続きイソテルラゾール **5a** に対して **17** と **18** の混合物を作用させ、トルエン溶媒中 140 °C で加熱した。その結果、低収率ではあったが、相当するピリジン誘導体 **19ah** を得ることができた。

続いて化合物 **19a** に対して過剰量のポリリン産を作用させて 210 °C で 4 時間攪拌を行ったところ、目的とする 1-アザアントラキノン誘導体 **20a** が収率 49% で得られた。



このような形で今回 1-アザアントラキノン **20a** の構築には成功しているが、ジェノフィル **17** の調製の段階で分離困難な混合物が得られるために、結果的に目的生成物 **19** の収率が低い。この問題を解決するにはベンゾイルプロピオール酸エステルをジェノフィルに用いる合成経路の改良が必要と考えられ、現在既にその検討も進行中である。



⑤ 1-アザフェナントレン骨格

1-アザフェナントレン骨格の合成経路として、本研究では主に2通りの手法による検討を行っている。



はじめにビス(トリメチルシリル)アセチレンを出発原料にして収率70%でアセチレン誘導体 **21a** を調製した。続いてイソテルラゾール **5a** とアセチレン誘導体 **21b** の熱反応を行ったところ、トルエン中140 °Cで120時間の加熱により相当するピリジン誘導体が収率10%で得られた。一方この反応にアセチレン誘導体 **21c** を用いた場合には複雑な混合物が得られるのみであった。

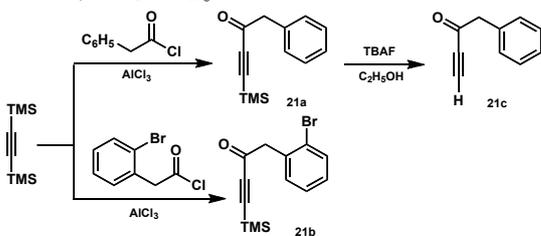
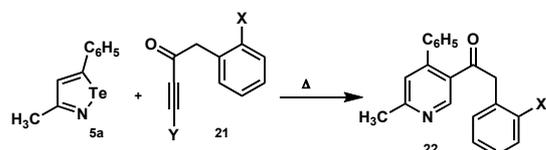
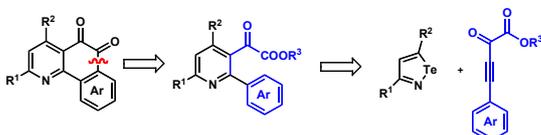


Table 2. イソテルラゾール **5a** とアセチレン類 **21** のヘテロ Diels-Alder 反応



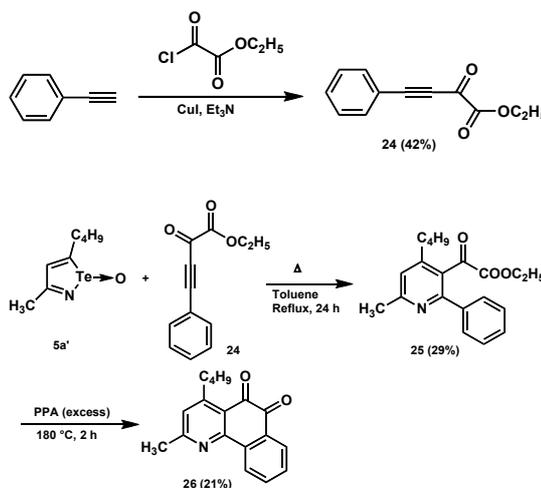
Acetylene	Solvent	Temp / °C	Time / h	Yield / %
<b>21a</b>	Toluene	140	120	12
<b>21b</b>	Toluene	140	120	10
<b>21c</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	R.T.	24	Complex mixture

しかしながら、化合物 **22** の2個の芳香環を種々の方法で分子内カップリングする試みはいずれも成功に至らず、この合成経路は断念することにした。新たな合成経路は以下に示す通りであり、その基本方針はイソテルラゾール **5** とジエノフィル **23** のヘテロ Diels-Alder 反応と引き続く Friedel-Crafts 環化を用いる事である。



はじめに既知の手法に基づきクロロシ

ュウ酸エチルにフェニルアセチレン、ヨウ化堂、トリエチルアミンを作用させることにより、収率45%で目的のジエノフィル **24** を調製した。次いでトルエン中でイソテルラゾール *Te*-オキシド **5a'** に対してこのジエノフィル **24** を作用させ、24時間の加熱還流を行ったところ、ピリジン誘導体 **25** が収率29%で得られた。さらにこの化合物に過剰量のポリリン酸を作用させて180 °Cで2時間加熱したところ、1-アザフェナントレンキノ **26** が収率21%であったが単一生成物として得られてきた。今後は *Te*-オキシド体 **5a'** ではなくイソテルラゾール **5a** をヘテロ Diels-Alder 反応に用いることにより生成物の収率向上を目指す予定である。



(6) 結論

本研究はイソテルラゾール **5** と種々のアセチレン系ジエノフィルのヘテロ Diels-Alder 反応による多置換ピリジン類の高選択的合成を実現している。さらにこの手法を用いることにより、本研究の当初からの目的であった種々の縮環ピリジン系多環状アルカロイド骨格(2-アザフルオレン、3-アザフルオレン、1-アザアントラキノ、1-アザフェナントレンキノ、キノリン等)の短段階構築を実現することができた。本手法による多置換ピリジン類の合成と縮環ピリジン類の合成は生理活性・薬理活性を有する様々なアルカロイドの骨格構築に有用であり、今後のさらなる合成的展開が期待できると結論される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計5件)

- (1) Synthesis of Sterically-Crowded Olefins, *gem*-Dihaloalkenes, Butatrienes, and Thioketenes through the Reaction of Bornane-2-thiones or

- Bornane-2-selones with Conventional Carbenes or Metal Carbenoids. Kazuaki Shimada, Jun Sasaki, Anna Kishi, Shigenobu Aoyagi, and Yuji Takikawa, *Natural Product Communications*, **2013**, 8 (7), 851-858. 査読有り.
- (2) SnCl<sub>4</sub>-Induced Unsymmetrical Cleavage of Bis(*N,N*-diethylcarbamoyltelluro)arylmethanes: Generation of Telluroaldehydes. Kazuaki Shimada, Takumi Higashi, Yaling Gong, Shigenobu Aoyagi, Yuji Takikawa, and Satoshi Ogawa, *Heteroatom Chem.*, **2013**, 24 (6), 482-489. DOI: 10.1002/hc.21115. 査読有り.
- (3) Seleno- and Tellurocarbonic Acids and Derivatives. Kazuaki Shimada, *Science of Synthesis, Knowledge Updates*, Schaumann, E., Ed., Thieme, Stuttgart, **2013**, 2013/2, 289-328. 査読なし.

[学会発表] (計 20 件)

- (1) イソテルラゾールのヘテロ Diels-Alder 反応をキーステップとする種々の縮環ピリジンアルカロイド骨格の短段階構築、嶋田和明・種市祐介・是永敏伸、日本化学会第 94 春季年会、2014 年 3 月 27 日～30 日、愛知県名古屋市、名古屋大学東山キャンパス
- (2) Synthesis of 2,3-Dihydro-1,2,4-thiadiazoles and 1,2,4-Oxadiazoles through Oxidative Cyclization of 1,3-Thiaza-1,3-butadiens. Isogami Megumi, Kazuaki Shimada, and Toshinobu Korenaga, International Symposium for the 70th Anniversary of the Tohoku Branch of the Chemical Society of Japan (平成 25 年度化学系学協会東北大会および日本化学会東北支部 70 周年記念国際会議), 2013 年 9 月 28 日～30 日、仙台市、東北大学川内キャンパス
- (3) One Step Synthesis of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbodichalcogenoate Esters from Propargyl Ethers. Fumiya Ishikawa, Kazuaki Shimada, and Toshinobu Korenaga, International Symposium for the 70th Anniversary of the Tohoku Branch of the Chemical Society of Japan (平成 25 年度化学系学協会東北大会および日本化学会東北支部 70 周年記念国際会議), 2013 年 9 月 28 日～30 日、仙台市、東北大学川内キャンパス
- (4) プロパジエンカルコゲノン中間体の発生と環化を経るヤエキノロン類の全合成、嶋田和明・和泉大典・是永敏伸、日本化学会第 93 春季年会、2013 年 3 月 23 日～26 日、滋賀県草津市、立命館大学琵琶湖草津キャンパス
- (5) 置換プロパルギルエーテルを用いる $\alpha,\beta$ -不飽和ジチオ酸エステル類のワンポット合成と

それらをヘテロジエンに用いる含イオウ複素環化合物の合成への応用、嶋田和明・石川郁弥・是永敏伸、第 39 回有機典型元素化学討論会、2012 年 12 月 6 日～8 日、盛岡市、アイーナ

- (6) プロパジエンカルコゲノン中間体を経る $\alpha$ -キノリノンアルカロイド骨格の簡便合成、嶋田和明・和泉大典・是永敏伸、第 39 回有機典型元素化学討論会、2012 年 12 月 6 日～8 日、盛岡市、アイーナ
- (7) プロパジエンカルコゲノンの発生と環化を経る 2-キノリノカルコゲノン類の短段階合成、嶋田和明・和泉大典・是永敏伸、第 42 回複素環化学討論会、2012 年 10 月 11 日～13 日、京都市、京都テルサ
- (8) イソテルラゾールとアセチレン系ジェノフィルのヘテロ環化付加をキーステップとする縮環ピリジン系アルカロイド骨格の短段階構築、嶋田和明、平成 23 年度化学系学協会東北大会(招待講演)、2012 年 9 月 17 日～18 日、仙台市、東北大学川内キャンパス
- (9) A Novel Synthesis of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Chalcogenoamides by Treating Propargyl Methyl Ethers with a Base, and Elemental Chalcogen, and a Primary Amine. Kazuaki Shimada, Hironori Izumi, and Fumiya Ishikawa, 25<sup>th</sup> International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur (ISOCOS), 2012 年 6 月 24 日～29 日、ポーランド、チェンストホーヴァ
- (10) イソテルラゾールと置換ベンゾイルアセチレン類のヘテロ環化付加を用いる縮環ピリジン系アルカロイド骨格の短段階構築、嶋田和明・伊藤巧・小川智、日本化学会第 92 春季年会、2012 年 3 月 26 日～29 日、横浜市、慶應義塾大学矢上キャンパス

[その他]

ホームページ等

- (1) 岩手大学工学部応用化学・生命工学科有機合成化学研究室 HP : <http://www.chem.iwate-u.ac.jp/web/labo/shimada/HP/index.html>
- (2) 岩手大学工学部応用化学・生命工学科嶋田和明用 HP: <http://www.chem.iwate-u.ac.jp/web/labo/shimada/Contents.html>

## 6. 研究組織

- (1) 研究代表者  
嶋田 和明 (SHIMADA, Kazuaki)  
岩手大学・工学部・教授  
研究者番号 : 10142887
- (2) 研究分担者  
なし
- (3) 連携研究者  
なし