

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 6 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24750037

研究課題名(和文)革新的なイソシアニドの付加-捕捉手法を基盤とする合成反応の新展開

研究課題名(英文)Development of novel isocyanide-based reactions

研究代表者

添田 貴宏 (Soeta, Takahiro)

金沢大学・物質化学系・助教

研究者番号：10506819

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円、(間接経費) 1,080,000円

研究成果の概要(和文)：イソシアニドはその炭素原子上に求核性と求電子性を併せ持つ「カルベン」として機能し、有機合成化学において重要な合成素子の1つである。イソシアニドを鍵とする反応は、含窒素複素環に代表される、生物活性化合物などの合成に有効である。

本研究では多成分反応(3種類以上の出発物質を用い、出発物質のうちの大部分が生成物に取り込まれ、副生成物が少ないだけでなく、ワンポットで標的化合物を得られるアトムエコノミーに優れた魅力的な反応)を指向した反応開発を行い、高効率的に医薬品中間体として期待できる化合物群を得ることに成功した。

研究成果の概要(英文)：In order to develop a practical method for the construction of crud like and heterocyclic compounds, we have designed a novel Passerini or Ugi reaction system where a compound (which we write in the general form as Z-X) composed of an electrophilic (Z) and nucleophilic (X) could perform the same reactivity as the carboxylic acid. Based on this concept, we have developed the O-silylative Passerini reaction and the borinic acid catalyzed addition of isocyanides to aldehydes. In addition, we have designed and demonstrated the addition reaction of isocyanides to nitrones in the presence of silyl halide. Furthermore, a novel [5+1] cycloaddition of isocyanide was explored to afford the heterocyclic compounds efficiently.

研究分野：有機化学

科研費の分科・細目：有機化学

キーワード：多成分反応 イソシアニド 複素環

### 1. 研究開始当初の背景

21世紀に入り、医薬、農薬をはじめとする有用な新規機能性物質の創出は、益々多方面から期待されている。このため、新概念に基づく革新的な有機合成手法を確立しなければならない。また、医薬品、高付加価値化学製品の合成においては、現在、任意の立体化学を有する光学活性化合物の効率的合成法の開発が重要な課題である。

### 2. 研究の目的

イソシアニドは同一炭素上に求核性と求電子性を共に有し、特異な反応性を示す有用な化合物である。本研究ではイソシアニドの革新的付加-捕捉手法の開拓というコンセプトに基づき、触媒的不斉 Passerini 型反応の開発、Ugi 型反応等の新規高効率の合成反応の開発を目的とする。イソシアニドを用いる反応では潜在的に2つの結合をワンポットで生成することができるため、新コンセプトに基づいてイソシアニドの利用範囲を拡大することができれば、21世紀型の環境に優しい有機合成反応開発へ広く展開可能となることから、本研究は非常に意義深いものである。

### 3. 研究の方法

本研究では革新的なイソシアニドの付加-捕捉手法を確立し、イソシアニドの特徴を活用した新規反応の開発と、触媒的不斉反応への展開を主目的とする。

本研究計画では、立体選択的 *O*-silylative Passerini 反応の開発、光学活性なボリン酸触媒の合成と不斉 Passerini 型反応への展開、

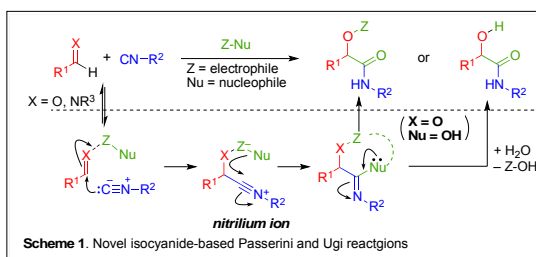
イソシアニドを鍵とする新規[5+1]付加環化反応、イソシアニドを鍵とする新規[4+1]付加環化反応、研究計画におけるキラルな Lewis 酸によるエナンチオ選択的反応へ展開、の5つの研究計画を行う。

以上の研究計画により、新規な多成分反応の開拓のみならず、革新的な含窒素複素環合成法の開発、及び不斉反応への展開が可能であり、プロセス化学や創薬化学など、産業界にも貢献できることから、本研究は非常に意義

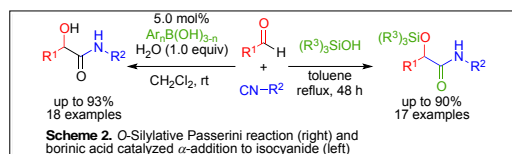
深い。

### 4. 研究成果

多成分反応は3種類以上の出発物質を用いる合成反応であり、イソシアニドを鍵とする Ugi 反応や Passerini 反応は有効であるが、未解決の問題が多く残されている。重要な問題点としては、反応中間体であるニトリリウムイオンを捕捉するためにカルボン酸を必要とする点が、反応系の多様性を制限していること、反応の立体選択性が低く、特に4成分からなる Ugi 反応は、従来の反応条件下では生成物がラセミ化してしまうこと、が挙げられる。



これらの問題点の解決法の一つとして、カルボン酸と同様に機能する物質、すなわち、同一分子内に求電子部位と求核部位を有する化合物 (Z-Nu) を用いれば、カルボン酸等価体として機能し、新規反応の開拓が可能と期待し、カルボン酸を必要としない革新的付加-捕捉手法の開拓というコンセプトを打ち立て (Scheme 1)、以下のような成果を上げることができた。

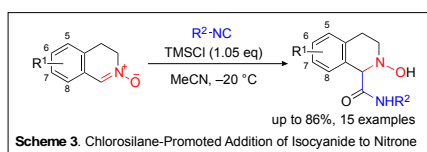


(1) Passerini 反応においてシラノールがカルボン酸に代わる成分として機能する、世界初の *O*-silylative Passerini 反応の開発に成功し、高収率で対応する  $\alpha$ -siloxyamide を得た (Scheme 2, 右)。

(2) 水存在下、触媒量の  $\text{Ph}_2\text{B-OH}$  を用いると、反応が劇的に促進され、アルデヒドへのイソシアニドの付加反応が室温で進行し

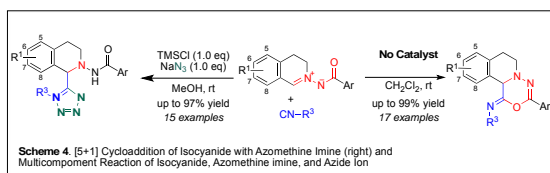
対応する  $\alpha$ -hydroxyamide を得ることに成功した (Scheme 2, 左)

(3) イミン等価体であるニトロンは、その酸素原子が Lewis 酸に容易に配位し、イミン部位を活性化することが可能である。そこで環状ニトロンへのイソシアニドの付加反応に着目し、TMSCl を用いてイソシアニドの付加反応を行ったところ、反応は速やかに進行し、対応するアミド誘導体が最高 82% で得ることに成功した (Scheme 3)。



(4) C,N-環状 N'-アシルアゾメチンイミンはその共役構造から 1,5-双極子として機能し、ニトリリウムイオンの分子内捕捉によりイソシアニドと[5+1]付加環化反応が進行すると期待した。そこでイソシアニドとの反応を行ったところ、わずか 10 分で完結し、対応するオキサジアジノン誘導体を高収率で得ることができた (Scheme 4, 右)。

(5) さらに、C,N-環状 N'-アシルアゾメチンイミンとイソシアニドとの新規多成分反応を行った。反応を精査した結果、安価な TMSCl とアジ化ナトリウムを利用することで対応する 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン骨格を有するテトラゾールを高効率的に得ることに成功した (Scheme 4, 左)。



以上のように、本研究では、カルボン酸を必要としない革新的付加-捕捉手法の開拓というコンセプトに基づき、イソシアニドの新規付加反応実現し、新規 Passerini 型及び Ugi 型反応等の高効率的合成反応の開発を行っ

た。イソシアニドを用いる反応では潜在的に 2 つの結合をワンポットで生成することができるため、新コンセプトに基づいてイソシアニドの利用範囲を拡大することができれば、21 世紀型の環境に優しい有機合成反応開発へ広く展開可能となる。

#### 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 9 件)

- [4+1] Cycloaddition of *N*-Acyl Imine Derivatives with Isocyanides: Efficient Synthesis of 5-Aminooxazoles and 5-Aminothiazoles. Takahiro Soeta\* Kaname Tamura, Yutaka Ukaji. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3005–3010. 査読有  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2014.03.016>
- A One-Pot *O*-Phosphinative Passerini/Pudovik Reaction: Efficient Synthesis of Highly Functionalized  $\alpha$ -(Phosphinyloxy)amide Derivatives. Takahiro Soeta\*, Syunsuke Matsuzaki, Yutaka Ukaji. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 5007–5012. 査読有  
DOI: 10.1002/chem.201304618
- Desymmetrization of 1,4-Pentadien-3-ol by the Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Imines. Mari Yoshida, Naotaro Sasa, Tomomitsu Kato, Shuhei Fujinami, Takahiro Soeta, Katsuhiko Inomata, Yutaka Ukaji. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2058–2064. 査読有  
DOI: 10.1002/chem.201302889
- Carboxylic Acid Free Novel Isocyanide Based Reaction. Takahiro Soeta\*, Yutaka Ukaji. *Chem. Rec.* **2014**, *14*, 101–116. 査読有  
DOI: 10.1002/tcr.201300021
- Stereoselective Synthesis of (2*Z*, 4*E*)-2,4-Pentadien-1-ols via Sequential 1,4-Elimination Reaction and [1,2]-Wittig Rearrangement Starting from (*E*)-4-Alkoxy-2-butenyl Benzoates. Takeo Nakano, Takahiro Soeta, Kohei Endo, Katsuhiko Inomata, Yutaka Ukaji. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12654–12661. 査読有  
DOI: 10.1021/jo402272r
- Magnesium–Tartramide Complex Mediated Asymmetric Strecker-Type Reaction of Nitrones Using Cyanohydrin. Takahiro Sakai, Takahiro Soeta, Kohei Endo, Shuhei Fujinami, Yutaka Ukaji. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2422–2425. 査読有  
DOI: 10.1021/ol400898p
- N*-Heterocyclic Carbene Catalyzed Oxidative Coupling of Aldehydes with Carbodiimides

- under Aerobic Conditions: Efficient Synthesis of *N*-Acylureas. Takahiro Soeta\*, Yuhta Tabatake, Shuhei Fujinami, Yutaka Ukaji. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2088–2091. 査読有  
DOI: 10.1021/ol400672c
- 8) Three-Components Reaction of *C,N*-Cyclic *N'*-Acyl Azomethine Imines, Isocyanide, and Azide Compounds: Effective Synthesis of 1,5-Disubstituted Tetrazoles Bearing Tetrahydroisoquinoline Skeletons. Takahiro Soeta\*, Kaname Tamura, Shuhei Fujinami, Yutaka Ukaji. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2168–2174. 査読有  
DOI: 10.1039/C3OB27297D
- 9) One-pot Stereoselective Syntheses of 2-Acylaziridines and 2-Acylpyrrolidines from *N*-(Propargylic)hydroxylamines. Yoshiaki Miyamoto, Norihiro Wada, Takahiro Soeta, Katsuhiko Inomata, Yutaka Ukaji. *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 824–831. 査読有  
DOI: 10.1002/asia.201201180  
〔学会発表〕(計9件)
- 1) 日本化学会第94会春季年会、名古屋(2014年3月)「イソシアニドを用いた[4+1]付加環化反応の開発: ベンゾチオフェン誘導体の高効率的合成」奥野 巧, 添田貴宏, 宇梶 裕。
- 2) 日本化学会第94会春季年会、名古屋(2014年3月)「パラジウム-銅触媒を用いた新規アルコキシカルボニル化反応の開発」古屋智樹, 添田貴宏, 遠藤恆平, 宇梶 裕。
- 3) 日本化学会第94会春季年会、名古屋(2014年3月)「*O*-Phosohinative Passerini/Pudovik 反応の開発:  $\alpha$ -ヒドロキシホスフィンアミド誘導体の高効率の one-pot 合成」松崎 駿介, 添田貴宏, 宇梶 裕。
- 4) 第104回有機合成シンポジウム、東京(2013年11月)含窒素複素環カルベンを用いた新規な有機触媒反応の開発。添田貴宏, 田畠雄太, 宇梶 裕。
- 5) 第43回複素環化学討論会、岐阜(2013年10月)「有機ケイ素化合物を活性化剤とした新規 Ugi 型反応の開発」田村 要, 添田貴宏, 宇梶 裕。
- 6) 平成25年度有機合成化学北陸セミナー、金沢(2013年10月)「新規なイソシアニドの付加 - 捕捉手法を基盤とする複素環合成反応の開発」田村 要, 添田貴宏, 宇梶 裕。
- 7) 平成25年度有機合成化学北陸セミナー、金沢(2013年10月)「酒石酸誘導体を不斉源として活用するアゾメチンイミンの不斉 1,3-双極子付加環化反応」吉田麻里, 佐々直太郎, 加藤智光, 添田貴宏, 猪股勝彦, 宇梶 裕。
- 8) Magnesium-Tartramide Complex Mediated Asymmetric Strecker-Type Reaction of Nitrones Using Cyanohydrin. Takahiro Sakai, Takahiro Soeta, Kohei Endo, Shuhei Fujinami, Yutaka Ukaji. The 10<sup>th</sup> International Symposium on Carbanion Chemistry (ISCC-10), September, **2013**, Kyoto.
- 9) *N*-Heterocyclic Carbene Catalyzed Oxidative Coupling of Aldehydes with Carbodiimides under Aerobic Conditions: Efficient Synthesis of *N*-Acylureas. Takahiro Soeta, Yuta Tabatake, Yutaka Ukaji, 1<sup>st</sup> International Conference & 6<sup>th</sup> Symposium on Organocatalysis, May, **2013**, Otsu.
- 〔図書〕(計1件)
- (1) Methods and Applications of Cycloaddition Reactions in Organic Syntheses.” Chap.11, Development of New Methods for the Construction of Heterocycles Based on Cycloaddition Reaction of 1,3-Dipoles. Yutaka Ukaji, Takahiro Soeta. Wiley, 2014.
- 〔産業財産権〕  
出願状況(計0件)
- 名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:
- 取得状況(計 件)
- 名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

添田貴宏 (SOETA, Takahiro)

金沢大学物質化学系・助教

研究者番号：10506819

(2)研究分担者

( )

研究者番号：

(3)連携研究者

( )

研究者番号：