

平成 29 年 6 月 13 日現在

機関番号：12608

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26810019

研究課題名(和文)ハロアルキンへの選択的求核付加反応による精密合成手法の開発

研究課題名(英文)Development of Synthetic Methodology Based on Nucleophilic Addition to Haloalkynes

研究代表者

重田 雅之 (SHIGETA, Masayuki)

東京工業大学・生命理工学院・助教

研究者番号：70607514

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：入手容易なアルキニルハライド(ハロアルキン)において、そのハロゲンを電子吸引性基とする、いわゆる共役付加反応がアンチ付加型にて進行することを見出したことを契機として、反応及び生成物の合成化学的な利用法の開発を継続して試行しており、この経緯に基づき本研究では、潜在的反応性を検証するアプローチから有用分子の新たな創出法の開発を目指して検討を行った。こうして得た紛然とした成果を取り纏めて、4項目の分子創製法の開発としたとともに、これらの方法を用いて医薬分子・生物活性分子の新たな合成経路を開拓した。

研究成果の概要(英文)：This study was aimed to develop new synthetic methodology for preparation of useful molecules by way of revealing hidden reactivities of alkynyl halides (haloalkynes) and these adducts. In contrast, we are continuously developing them as a chance for discovery of nucleophilic "conjugate" anti-addition to easily-prepared haloalkynes. By categorizing the confusing results of this study, there developed four fundamental protocols to prepare molecules. And these protocols were utilized for syntheses of medicinal molecules and bioactive molecules.

研究分野：有機合成化学、医薬品合成化学

キーワード：ハロアルキン 共役付加反応 潜在的反応性 分子内レッドックス反応 ビニリデン 減炭反応 アルカ  
ロイド 協奏的隣接基効果

### 1. 研究開始当初の背景

有機合成化学は、分子標的薬・光学機能材料をはじめとした先進的領域からプラスチックなどの汎用品まで広範囲に渡る分子供給を通じて、現代社会の構築に貢献してきた。さらなる発展を求めて機能の高度化を追求するほどに、現状の分子合成手法の限界が顕在化しており、有機合成化学の発展は、今なお望まれている。

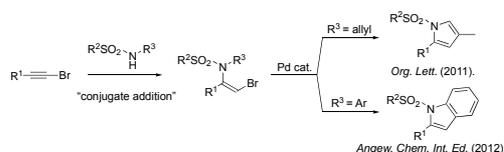
反応開発を志向した研究は、上記の要請を反映して、取り扱いに十分な安定性を持たない、もしくは多段階の調製が必要な活性化剤・原料分子を取り込み、今後の汎用が期待される革新的な成果を次々と創出してきた。

### 2. 研究の目的

現状において興隆を見せている上述の反応開発アプローチとは多少異なり、本研究の反応開発スタンスは、入手容易な原料分子の潜在的反応性を愚直に問い続ける中で見出した端緒を、有用分子の創出法へと発展させることを目指して取り組むとした。さらに薬剤・生物活性分子の合成を通じて、開発した反応の有用性を示すことに目的を据えて、研究を計画した。

### 3. 研究の方法

入手容易なアルケニルハライド(ハロアルキン)におけるハロゲンを電子吸引性基とした、いわゆるアンチ付加型の共役付加反応を見出したことを契機として、その適用範囲を拡大するとともに選択的に得られたアルケニルハライドの合成化学的な利用法を開拓してきた。すなわち、合成した種々のアルケニルハライドにクロスカップリング反応等の変換方法を施すことで、新たな分子創製法を開発してきた。



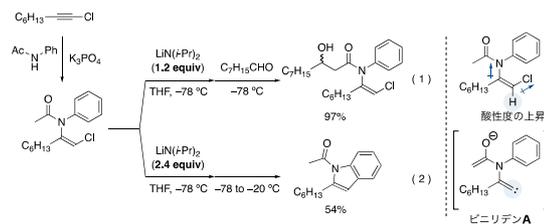
本研究では、既存の変換方法に端から頼るのではなく潜在的反応性を検証するアプローチから、アルケニルハライドを鍵分子とした有用分子の新たな創出法の開発を目指して検討を行った。

### 4. 研究成果

潜在的反応性の探索に基づくアプローチにて得た紛然とした成果を取り纏めて、主要4項目の分子創製法として以下に列挙した。さらに、これらの方法を用いて開拓した医薬分子・生物活性分子の新たな合成経路を末筆ながら記載した。

(1) 遷移金属錯体に頼らないインドール合成  
これまで、アゾール類、スルホンアミド、フェノール類といった求核剤の付加を達成

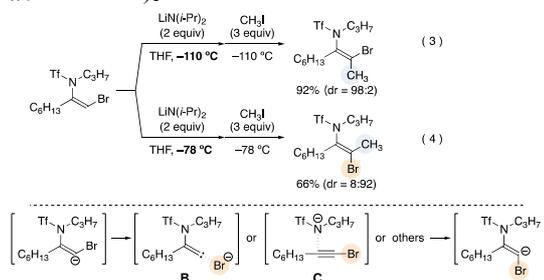
しており、今回、新たにカルボン酸アミドの付加を実現した。この方法により合成した*N*-フェニルアセトアミド付加体に等モル量のLiN(*i*-Pr)<sub>2</sub>を作用させると、まずエノラートが発生するものの(式1)、二倍モル量以上を作用させて昇温すると、インドールが得られることを見出した(式2)。



この反応は、アルケニルハライドと*N*-アリールカルボン酸アミドから出発しており、安価な原料分子を用いた遷移金属錯体に一切頼らないインドール合成法として、実用を期待される。さらに、ビニル位の酸性度上昇を示唆している点が、本研究を展開する段階にて有益であった。すなわち、インドールが得られたことは、ハロゲンとアミドの協奏的な誘起効果にてビニル位の酸性度が上昇し、そのプロトンの引き抜きを経て発生したピリリデンAが、アリール基C-H結合に挿入した結果であると考え、これを端緒として研究対象を2) ビニル位修飾の方法開発に移した。

#### (2) アルケニルハライドのビニル位修飾

トリフルアミド付加体をプラットホームとしてビニル位の修飾を検討した結果、-110 °CにてLiN(*i*-Pr)<sub>2</sub>を添加すると、副反応を伴わずに効率的にビニル位のプロトンを引き抜き、続く求電子剤の添加によって、所望の形式にて修飾できた(式3)。さらにLiN(*i*-Pr)<sub>2</sub>を加える温度を上げて同様に反応を行うと、徐々にオレフィンの幾何異性体も副生し、-78 °Cでついには1:9の割合に異性体比が逆転して偏ることを見出した(式4; 再現性に若干の疑義があるため継続して検討している)。

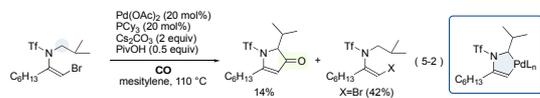
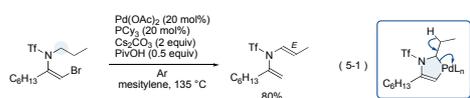
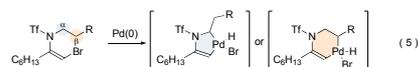


なお、この幾何異性化は、ビニルアニオンからピリリデンBやアルケニルハライドCに至らずとも、それらに近い構造の化学種を経て異性化が進行した結果と考えている。また、ビニル位のプロトン引き抜きには、しばしば強塩基が用いられるが、今回の場合、アルケニルハライドを有するために、強塩基条件ではハロゲン-金属交換反応の先行(潜在)を懸念していた。開発の肝は、隣接基の共同効果によって還元力を持たない中庸な塩基

にて、プロトンを引き抜くに足りた酸性度上昇にある。

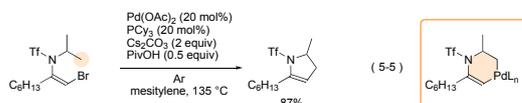
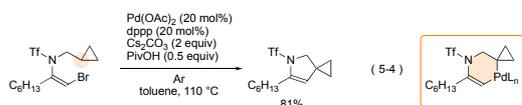
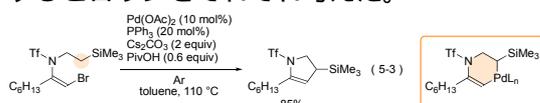
### (3) パラダサイクルを経る鎖状炭素鎖の修飾

上記 2) の研究にて使用したトリフルアミド付加体は、Pd 錯体による  $sp^3$  C-H 結合の活性化反応を経てパラダサイクルを形成し、これを鍵化学種として様々な分子変換に利用できることを見出した (式 5)。置換したアルキル基が直鎖の炭化水素である場合、分子内レドックス反応が起こり、*N,N*-ジピニルアミドを与えた (式 5-1)。 $\beta$ 位にて分岐した鎖状炭化水素の場合には、一酸化炭素の封入によってピロリオンを得た (式 5-2; 初期的知見を得た段階にあり、反応条件は最適化されていないため低収率・低転化率に留まっている)。



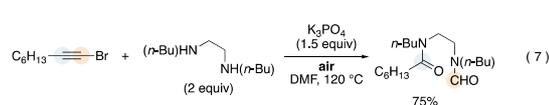
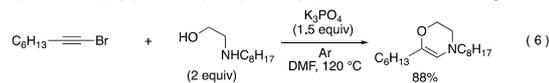
これらは、いずれもアミド $\alpha$ 位にて C-H 結合活性化が起こりパラダサイクルを形成し、 $\beta$ -ヒドリド脱離を経て鎖状に戻るか (式 5-1)、 $\beta$ 位が第三級炭素のためにヒドリド脱離反応が阻害されてパラダサイクルと一酸化炭素が反応した (式 5-2) それぞれ結果であると考えている。

一方、 $\beta$ 位にシリル基・エテニレンが置換した場合 (式 5-3,4) と、 $\alpha$ 位にて分岐したアルキル鎖を有する場合 (式 5-5) においては、アミド $\beta$ 位にて C-C 結合形成が起こり、対応するピロリンをそれぞれ与えた。



これらは、アミド $\beta$ 位にて C-H 結合活性化が起こりパラダサイクルを形成し、還元的脱離によって環化したものであり、先述のアミド $\alpha$ 位における C-H 結合活性化と対峙して、シリル基の $\alpha$ 効果 (式 5-3,5-1)、エテニレンによる C-H 結合の  $s$  性低下 (式 5-4,5-2) をそれぞれ起因とした $\beta$ 位の C-H 結合の結合次数の低下によって、もしくは、反応する機会の相対的な増加 (式 5-5,5-1) によって、それぞれ $\beta$ 位における反応が促進されたと考えている。

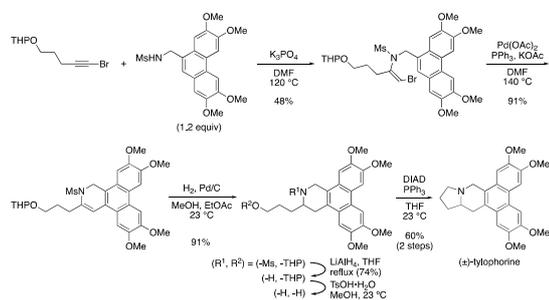
(4) アルキニルハライドに対するダブル付加  
アルキニルハライドの求電子性を利用した付加反応について、新たな求核剤の探索を行い、2-ヒドロキシアミンによるダブル付加反応を実現してジヒドロオキサジンの調製法とした (式 6)。また、同様のダブル付加反応を期待して 1,2-エチレンジアミンを用いた場合には、アルキニルハライドの三重結合の切断による減炭反応が進行した (式 7)。なお、検討の途上にて、反応条件をアルゴン雰囲気下での施行から乾燥空気下に変えている。



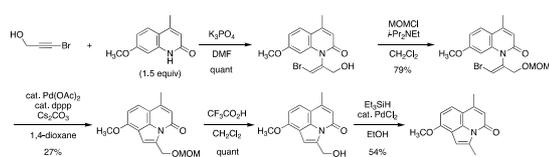
### (5) 医薬分子・生物活性分子の合成

以上に述べた反応開発の有用性を示すため、開発した分子変換法を利用して医薬分子・生物活性分子を合成した。

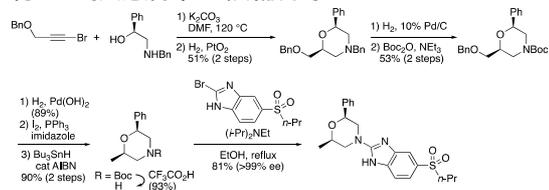
tylophorine (抗ウイルス・抗腫瘍活性分子)



### 光線力学的治療薬の候補分子



### 神経ペプチド NPY<sub>5</sub> 受容体拮抗作用を有する抗肥満薬の候補分子



以上、潜在的反応性を検証するアプローチにて本研究を進めた結果、分子創製法を開発し、さらに、開発した方法を利用して、医薬分子・生物活性分子を合成した。このほか、新たな反応開発の端緒を得たことから、本研究の継続を予定している。

### 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)

〔学会発表〕(計9件)

- (1) 「1-ハロ-1-アルキンへのカルボン酸アミドの付加反応とピロロキノリン合成への展開」重田雅之・坂口恵理子・小坂恭平・石井梓・山岸優仁・秦猛志・占部弘和、第111回有機合成シンポジウム 2-10 (2017年6月9日、岡山大学創立五十周年記念館、岡山県)
- (2) 「キノリノンおよびヒドロキシピリジンのハロアルキンへのアンビデンドな求核付加反応」重田雅之・坂口恵理子・秦猛志・占部弘和、日本化学会第97春季年会 4E5-28 (2017年3月19日、慶応義塾大学日吉キャンパス、神奈川県)
- (3) 「1-プロモ-1-アルキンと*N*-アルキルトリフルアミドの付加体を利用した多置換エナミドの立体選択的合成」松本翼・小坂恭平・重田雅之・秦猛志・占部弘和、日本化学会第97春季年会 2E2-05 (2017年3月17日、慶応義塾大学日吉キャンパス、神奈川県)
- (4) 「リチオ(プロモ)エナミドの立体化学反転を利用する多置換エナミドの立体選択的合成」小坂恭平・松本翼・重田雅之・秦猛志・占部弘和、日本化学会第97春季年会 2E2-06 (2017年3月17日、慶応義塾大学日吉キャンパス、神奈川県)
- (5) 「*N,N*-ジビニルアミドの新規合成法」水本詩菜・小川晋・重田雅之・秦猛志・占部弘和、日本化学会第97春季年会 2D3-45 (2017年3月17日、慶応義塾大学日吉キャンパス、神奈川県)
- (6) 「フェナントロインドリジン類の合成研究」重田雅之・大谷慧介・高力駿介・秦猛志・占部弘和、第110回有機合成シンポジウム 0-27 (2016年11月11日、早稲田大学国際会議場、東京都)
- (7) 「カルボン酸アミドのハロアルキンへの求核付加反応とその利用」石井梓・山岸優仁・小坂恭平・重田雅之・秦猛志・占部弘和、日本化学会第95春季年会 2E2-02 (2015年3月27日、日本大学理工学部船橋キャンパス/薬学部、千葉県)
- (8) 「ハロアルキンへの2-アミノアルカノールのダブル付加を経るジヒドロオキサジン類の簡便合成」山岸優仁・篠原裕樹・重田雅之・秦猛志・占部弘和、日本化学会第95春季年会 1E2-49 (2015年3月26日、日本大学理工学部船橋キャンパス/薬学部、千葉県)
- (9) 「ジアミンのハロアルキンへのダブル付加と空気酸化を経るアセチレン結合のワンポット切断反応」山岸優仁・篠原裕樹・重田雅之・秦猛志・占部弘和、日本化学会第95春季年会 1E2-50 (2015年3月26日、日本大学理工学部船橋キャンパス/薬学部、千葉県)

〔その他〕

ホームページ

<http://www.urabe-lab.bio.titech.ac.jp>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

重田 雅之 (SHIGETA Masayuki)  
東京工業大学・生命理工学院・助教  
研究者番号：70607514