

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 30 日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2013

課題番号：22550035

研究課題名(和文) オルト官能基化フェニルイソチオシアナートを用いるヘテロ環合成

研究課題名(英文) Heterocycle synthesis utilizing ortho-functionalized phenyl isothiocyanates

研究代表者

小林 和裕 (KOBAYASHI, Kazuhiro)

鳥取大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：90161976

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円、(間接経費) 870,000円

研究成果の概要(和文)：入手容易な出発原料から合成できる、オルト位(ベンゼン環の隣り合った位置)に官能基(化学的反応し易い置換基)を有するフェニルイソチオシアナート(ベンゼン環にイソチオシアナート基： $-N=C=S$ がついた化合物)誘導体を用いて、従来の方法では構築が困難であり、かつ医薬や農薬などの創製に役立つ可能性の高いヘテロ環(環の構成元素として、窒素、酸素、硫黄などのヘテロ原素を含む環状有機化合物)誘導体や新規ヘテロ環骨格の簡便かつ一般的な合成法を23方法開発した。

研究成果の概要(英文)：Twenty three simple methods for the general preparation of heterocyclic derivatives (organic cyclic compounds containing more than one hetero atom, such as N, S or O, in the ring(s)), which are hard or impossible to prepare by previous methods, utilizing ortho-functionalized phenyl isothiocyanates (benzene derivatives having a isothiocyanato: $-N=C=S$ group and a functional (labile) group adjacent to each other of the benzene ring) have been developed. The isothiocyanates can be prepared from readily available starting materials. The products prepared are of highly potential use for creation of new medicines or agricultural medicines.

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：有機合成化学 ヘテロ環 ファーマコフォア イソチオシアナート

1. 研究開始当初の背景

(1) ヘテロ環化合物は、高付加価値有機材料である医薬や農薬などの大半を占めるなど、極めて重要な有機化合物である。特に、縮合ヘテロ環系を基本骨格とした化合物のなかには、部分構造として生物活性を示すものが数多くある。さらに、より複雑な構造のヘテロ環化合物の合成中間体としても有用であることなどから、本研究での主なターゲットであるインドール誘導体など縮合ヘテロ環誘導体のより簡便かつ一般的な合成法の開発が、最近特に重要な課題になっていた。

(2) 申請者は、長年にわたって、ヘテロ環骨格の簡便合成法の開発研究を行ってきた。なかでも、オルト位に官能基を有するフェニルイソチオシアナド誘導体を出発物質として用いたヘテロ環化合物の合成を行い、数多くの成果を公表してきた。

(3) そして、これらを発展させた研究として、イソシアノ基をイソチオシアナート基に変換することにより、多様なヘテロ環化合物を合成できるのではないかと考え、研究に着手することとした。

2. 研究の目的

(1) オルト位に官能基を有するフェニルイソチオシアナート誘導体を出発物質として、既に有用性が広く知られているヘテロ環誘導体だけでなく、従来の方法では構築が極めて困難であった誘導体、さらに新規ヘテロ環骨格の簡便一般的合成法の開発を目的とした。

(2) これらはベンゼン環縮環ヘテロ環であるが、ベンゼン環がピリジン環に置き換わったそれぞれの誘導体の合成法の開発も目的とした。

(3) 最近のヘテロ環合成には、高価な触媒を用いたもの、出発原料の入手が容易でないものや、反応条件の厳しいものも多いが、本研究では、入手が極めて容易な化合物を出発原料とし、極めて安全かつ簡便な操作により、温和な条件で行える方法の開発を目的とした。

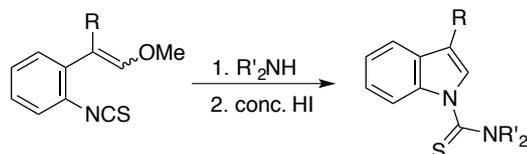
3. 研究の方法

(1) まず、入手が容易な出発原料から合成できる、オルト位に官能基を有するフェニルイソチオシアナート誘導体を前駆体として、従来の方法では構築が極めて困難であったヘテロ環誘導体や新規ヘテロ環骨格を簡便に合成できる反応条件を見いだす。

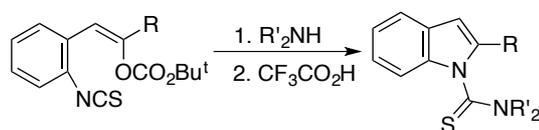
(2) 次に、その合成法が一般性を示すことを、多様な置換基を有する前駆体や反応相手にも適応できること明らかにした。

4. 研究成果

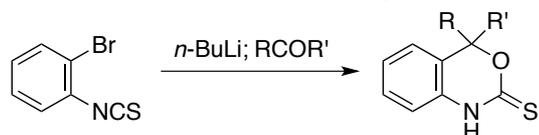
(1) 2-(2-メトキシビニル)フェニルイソチオシアナート誘導体を、第二級アミンと反応させた後、濃ヨウ化水素酸で処理することによる、3-置換 1-チオカルバモイルインドール誘導体の一般的合成法を開発した。



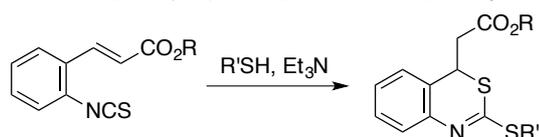
(2) 2-(2-*t*-ブチキシカルボニロキシビニル)フェニルイソチオシアナート誘導体を第二級アミンと反応させた後、トリフルオロ酢酸で処理することにより、2-置換 1-チオカルバモイルインドール誘導体を一般的に合成できることを見いだした。



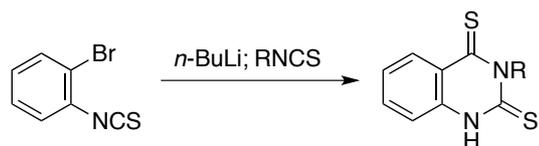
(3) 新規なリチウム化合物である 2-リチオフェニルイソチオシアナートを、2-ブロモフェニルイソチオシアナートとブチルリチウムとの反応により発生することに成功し、アルデヒド、ケトンとの反応により、4*H*-3,1-ベンゾオキサジン-2-チオン誘導体を一般的に合成できることを見いだした。



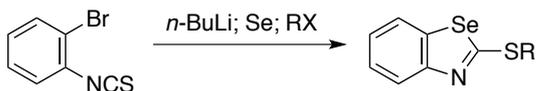
(4) 3-(2-イソチオシアナートフェニル)アクリル酸誘導体とチオールとの反応による、2-(2-スルファニル-4*H*-3,1-ベンゾチアジン-4-イル)酢酸誘導体の合成法を開発した。



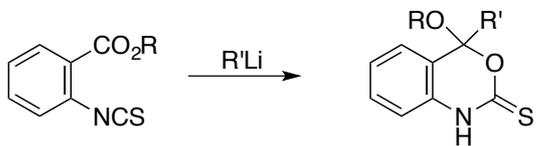
(5) 2-リチオフェニルイソチオシアナートと芳香族イソチオシアナートとの反応により、キナゾリン-2,4(1*H*,3*H*)-ジチオン誘導体を簡便かつ一般的に合成できることを見いだした。



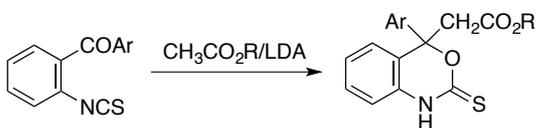
(6) また、セレンとの反応させた後、ハロゲン化アルキルを加えることにより、2-アルキルスルファニルベンゾセリナゾール誘導体を簡便かつ一般的に合成できることを明らかにした。



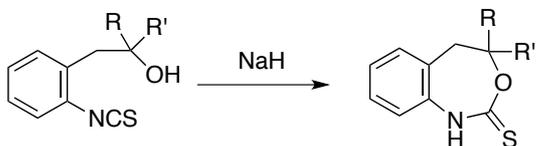
(7) 2-イソチオシアナートベンゾエートとアルキルリチウムとの反応により、4位にアルコキシ基を有する1,4-ジヒドロ-3,1-ベンズオキサジン-2-チオン誘導体を合成できることを見いだした。



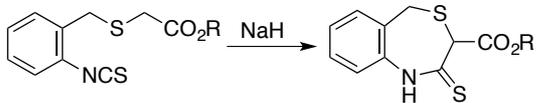
(8) また、2-イソチオシアナートベンゾフェノン誘導体と酢酸エステルリチウムエノラートとの反応により、4位に酢酸ユニットを有する1,4-ジヒドロ-3,1-ベンズオキサジン-2-チオン誘導体を合成できることを見いだした。



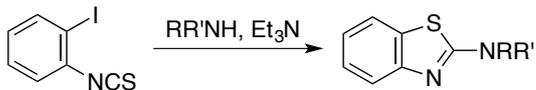
(9) 2-(2-イソシアノフェニル)エタノール誘導体から対応するイソチオシアナートへと変換した後、環化させることによる、4,5-ジヒドロ-3,1-ベンズオキサゼピン-2(1*H*)-チオン誘導体のワンポット合成法を開発した。



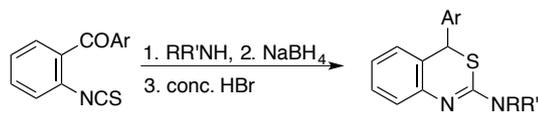
(10) 2-[(2-イソチオシアナートフェニル)メチルスルファニル]酢酸誘導体の環化による、1,2,4,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズチアゼピン-2-チオン誘導体の合成法を開発した。



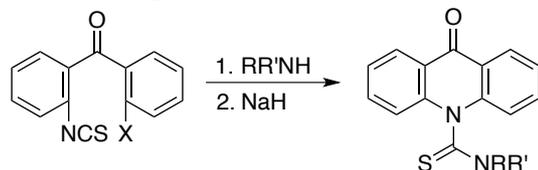
(11) 2-ヨードフェニルイソチオシアナートとアミンとの反応による、金属触媒を使わない条件下でのベンズチアゾール-2-アミン誘導体の合成法を開発した。



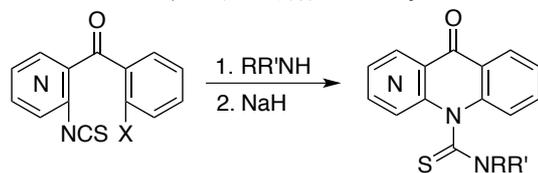
(12) 2-イソチオシアナートベンゾフェノン誘導体と第二級アミンとの反応を用いた、4*H*-3,1-ベンズチアジン-2-アミン誘導体の簡便合成法を開発した。



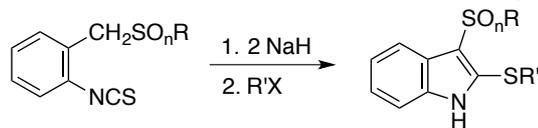
(13) 2-(2-ハロベンジル)フェニルイソチオシアナートと第二級アミンとの反応の後、環化させる方法により、9位にチオカルバモイル基を有するアクリジン-9(10*H*)-オン誘導体の合成を達成した。



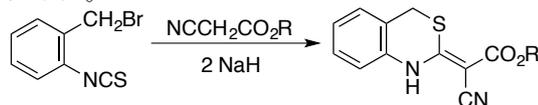
(14) 上記誘導体のアザ類縁体である、ベンゾ-1,8-, -1,7-および-1,6-ナフチリジノン誘導体も、それぞれ、1-, 2-および3-クロロピリジンから、同様に合成できた。



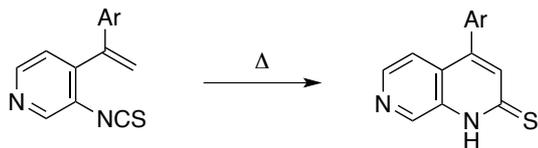
(15) 3位にスルフィニル基またはスルホンル基を、2位にアルキルスルファニル基を有するインドール誘導体を、2-[スルフィニル(or スルホンル)メチル]フェニルイソチオシアナートの環化により合成する方法を開発した。



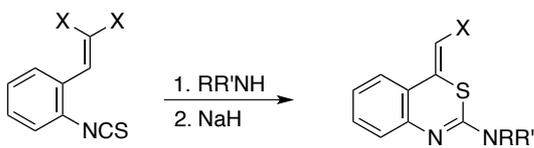
(16) (2-ブロモメチル)フェニルイソチオシアナート誘導体と活性メチレン化合物との反応により、4*H*-3,1-ベンズチアジンの2-イリデンマロン酸誘導体を合成できることを明らかにした。



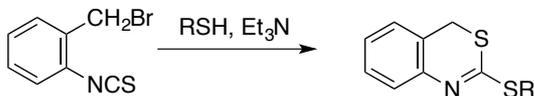
(17) 4-(1-アリールエテニル)-3-イソシアノピリジンから、対応するイソチオシアナート誘導体を中間体とする、4-アリール-1,7-ナフチリジニン-2(1*H*)-チオン誘導体のワンポット合成に成功した。



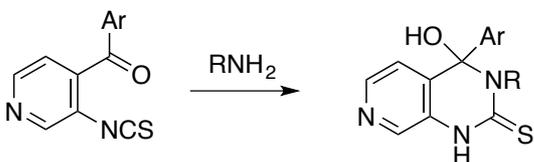
(18) 2-(2,2-ジハロエテニル)フェニルイソチオシアナートを第二級アミンと反応させた後、水素化ナトリウムで処理することによる、4-ハロモメチレン-4*H*-3,1-ベンズチアジン誘導体のワンポット合成法を開発した。



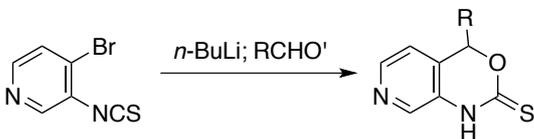
(19) 2-(ブロモメチル)フェニルイソチオシアナートとチオールとの反応による、3-スルファニル-4*H*-3,1-ベンゾチアジン誘導体の合成法を開発した。



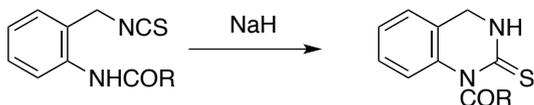
(20) アリール(3-イソチオシアナートピリジン-4-イル)メタノンと第一級アミンとの反応による、3,4-ジヒドロピリド[3,4-*d*]ピリミジン-2(1*H*)-チオン誘導体の合成法を開発した。



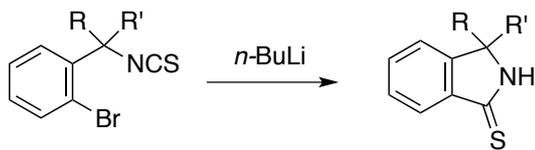
(21) 4-ブロモ-3-イソチオシアナートピリジンから、臭素-リチウム交換反応により3-イソチオシアナート-4-リチオピリジンを反応性中間体として発生させ、アルデヒドと反応させることにより、1,4-ジヒドロピリド[3,4-*d*]-3,1-オキサジン-2-チオン誘導体が生成することを明らかにした。



(22) オルト位に官能基を有するベンジルイソチオシアナート誘導体を前駆体とする合成法の開発としては、*N*-[2-(イソチオシアナートメチル)フェニルカルボン酸アミド]を反応性中間体として、水素化ナトリウムを用いて環化させることによる、1-アシル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1*H*)-チオン誘導体の合成法を開発した。



(23) また、1-ブロモ-2-(1-イソチオシアナートアルキル)ベンゼン誘導体を前駆体とし、臭素-リチウム交換反応により発生させた2-(1-イソチオシアナートアルキル)-2-リチオベンゼンの環化反応による、2,3-ジヒドロ-1*H*-インドール-1-チオン誘導体の合成法を開発した。



5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 20 件)

- 1) Shuhei Fukamachi, Seiki Fujita, Kazuya Murahashi, Hisatoshi Konishi, Kazuhiro Kobayashi: "Synthesis of 3-Substituted 1-Thioacyl- and 1-Thiocarbamoylindoles from α -Substituted 2-Isothiocyanato- β -methoxystyrenes," *Synthesis*, pp. 2985-2989 (2010). 査読有
- 2) Kazuhiro Kobayashi, Toshihide Komatsu, Shuhei Fukamachi, Hisatoshi Konishi: "Cyclization Reactions of 2-Isothiocyanatophenyl Ketones Giving 4-Hydroxyquinoline-2(1*H*)-thiones and 4-Alkylidene-1,4-dihydro-3,1-benzoxazine-2-thiones," *Heterocycles*, Vol. 81, pp. 2097-2104 (2010). 査読有
- 3) Kazuhiro Kobayashi, Yuki Yokoi, Toshihide Komatsu, Hisatoshi Konishi: "One-pot synthesis of 1,4-dihydro-3,1-benzoxazine-2-thiones by the reaction of 2-lithiophenyl isothiocyanates with aldehydes or ketones," *Tetrahedron*, Vol. 66, pp. 9336-9339 (2010). 査読有
- 4) Shuhei Fukamachi, Hisatoshi Konishi, Kazuhiro Kobayashi: "One-pot Synthesis of 2-(2-Sulfanyl-4*H*-3,1-benzothiazin-4-yl)acetic Acid Derivatives via Reactions of 3-(2-Isothiocyanatophenyl)prop-2-enoic Acid Derivatives with Thiols or Sodium Sulfide," *Helv. Chim. Acta*, Vol. 94, pp. 111-118 (2011). 査読有
- 5) Shuhei Fukamachi, Hisatoshi Konishi, Kazuhiro Kobayashi: "One-Pot Synthesis of 4,5-Dihydro-3,1-benzoxazepine-2(1*H*)-thiones from 2-(2-Isocyanophenyl)ethanols via the Corresponding Isothiocyanates," *Heterocycles*, Vol. 84, pp. 863-869 (2011). 査読有
- 6) Kazuhiro Kobayashi, Yuki Yokoi, Hisatoshi Konishi: "One-Pot Synthesis of 3-Arylquinazoline-2,4-(1*H*,3*H*)-dithiones by the Reaction of 2-Lithiophenyl Isothiocyanates with Aryl Isothiocyanates," *Synthesis*, pp. 1526-1528 (2011). 査読有
- 7) Kazuhiro Kobayashi, Hiroo Hashimoto, Yuuki Kanbe, Hisatoshi Konishi: "One-pot synthesis of 4-substituted 4-alkoxy-1,4-dihydro-3,1-benzoxazine-2-thiones by the reaction of 2-isothiocyanatobenzoates with organolithiums," *Tetrahedron*, Vol.

67, pp. 4535-4538 (2011). 査読有

8) Kazuhiro Kobayashi, Yoshinori Enmi, Daisuke Iitsuka, Yuuki Kanbe, Hisatoshi Konishi: "Synthesis of 1,2,3,5-Tetrahydro-4,1-benzothiazepine-2-thione Derivatives *via* Cyclization of 2-[(2-Isothiocyantophenyl)methylsulfanyl]-acetates with Sodium Hydride," *Heterocycles*, Vol. 83, pp. 2127-2135 (2011). 査読有

9) Kazuhiro Kobayashi, Akihiro Kobayashi, Kazuya Murahashi, Shuhei Fukamachi: "One-Pot Synthesis of Benzothiazol-2-amines by Cyclization of the Adducts between 2-Iodophenyl Isothiocyanates and Amines under Metal-Free Conditions," *Heterocycles*, Vol. 83, pp. 2589-2596 (2011). 査読有

10) Kazuhiro Kobayashi, Yuuki Kanbe: "Two-pot synthesis of *N,N*-disubstituted 4*H*-3,1-benzothiazin-2-amines from aryl(2-isothiocyantophenyl)methanones and secondary amines," *Tetrahedron*, Vol. 67, pp. 9680-9684 (2011). 査読有

11) Kazuhiro Kobayashi, Taketoshi Kozuki, Teruhiko Suzuki: "Synthesis of 4-Aryl-1,7-naphthyridin-2(1*H*)-thiones by the Electrocyclic Reaction of 4-(1-Arylalk-1-enyl)-3-isothiocyantopyridines Generated *in situ* from the Corresponding Isocyanides," *Helv. Chim. Acta*, Vol. 95, pp. 556-563 (2012). 査読有

12) Kazuhiro Kobayashi, Yuki Yokoi: "A Convenient Synthesis of 2-Sulfanylbenzoselenazole Derivatives *via* the Reaction of 2-Lithiophenyl Isothiocyanates with Selenium," *Helv. Chim. Acta*, Vol. 95, pp. 761-765 (2012). 査読有

13) Kazuhiro Kobayashi, Shuhei Fukamachi, Akihiro Kobayashi, Aogu Gotoh: "One-Pot Synthesis of 1,4-Dihydro-2-thioxo-2*H*-3,1-benzoxazine-4-acetic Acid Derivatives by the Reaction of 2-Isothiocyantophenyl Ketones with Lithium Enolates of Acetates and Tertiary Acetamides," *Helv. Chim. Acta*, Vol. 95, pp. 1561-1565 (2012). 査読有

14) Kazuhiro Kobayashi, Kosuke Ezaki: "One-Pot Synthesis of 2-(1,4-Dihydro-2*H*-3,1-benzothiazin-2-ylidene)propanedioic Acid Derivatives by the Reaction of 2-(1-Bromoalkyl)phenyl Isothiocyanates with Propanedioic Acid Derivatives Using Sodium Hydride," *Heterocycles*, Vol. 85, pp. 3007-3013 (2012). 査読有

15) Kazuhiro Kobayashi, Kazuya Yamane, Shuhei Fukamachi: "Synthesis of 2, *N,N*, -Trisubstituted 1*H*-indole-1-carbothioamides from

2-(Acylmethyl)phenyl Isocyanides," *Helv. Chim. Acta*, Vol. 96, pp. 93-98 (2013). 査読有

16) Kosuke Ezaki, Miyuki Tanmatsu, Kazuhiro Kobayashi: "Synthesis of 2-Sulfanyl-4*H*-3,1-benzothiazine Derivatives by the Reaction of 2-(Bromomethyl)phenyl Isothiocyanates with Thiols," *Heterocycles*, Vol. 87, pp. 1311-1317 (2013). 査読有

17) Kazuhiro Kobayashi, Akihiro Kobayashi, Kosuke Ezaki: "One-pot synthesis of 2-sulfanyl-3-sulfinyl(or sulfonyl)-1*H*-indoles *via* cyclization of 1-isothiocyanto-2-[sulfinyl(or sulfonyl)methyl]benzenes with sodium hydride," *Tetrahedron*, Vol. 69, pp. 7936-7942 (2013). 査読有

18) Kazuhiro Kobayashi, Yuki Yokoi, Tatsuya Nakahara, Naoki Matsumoto: "Synthesis of 2,3-dihydro-1*H*-isoindole-1-thiones *via* the bromine-lithium exchange between 2-(1-isothiocyantoalkyl)benzenes and butyllithium," *Tetrahedron*, Vol. 69, pp. 10304-10310 (2013). 査読有

19) Kazuhiro Kobayashi, Kazuhiro Nakagawa, Shohei Yuba: "Synthesis of *N,N*-Dialkyl-9-oxo-9-acridine-10(9*H*)-carbothioamides *via* the Reaction of (2-Halophenyl)(2-isothiocyantophenyl)methanones with Secondary Amines, Followed by Cyclization with NaH," *Helv. Chim. Acta*, Vol. 96, pp. 2033-2039 (2013). 査読有

20) Kazuhiro Kobayashi, Kazuya Yamane, Ipei Nozawa, Kosuke Ezaki: "One-Pot Synthesis of *N,N*-Disubstituted (*Z*)-4-(Halomethylidene)-4*H*-3,1-benzothiazin-2-amines from 2-(2,2-Dihaloethenyl)phenyl Isothiocyanates and Secondary Amines," *Helv. Chim. Acta*, Vol. 97, pp. 316-320 (2014). 査読有

[学会発表] (計 11 件)

1) 深町修平、小西久俊、小林和裕 「4,5-ジヒドロ-3,1-ベンズオキサゼピン誘導体の合成」第40回複素環化学討論会、平成22年10月14日、仙台市民会館

2) 横井優紀、小松利豪、小西久俊、小林和裕 「2-リチオフェニルイソチオシアナートの発生とそのカルボニル化合物との反応による1,4-ジヒドロ-3,1-ベンズオキサジン-2-チオン誘導体の合成」2010年日本化学会西日本大会、平成22年11月6日、熊本大学黒髪キャンパス

3) 橋本裕生、深町修平、小西久俊、小林和裕 「2-イソチオシアナートベンゼンと有機リチウムとの反応による4-置換4-アルコキシ-1,4-ジヒドロ-3,1-ベンズオキサジン-2-チオンの合成」2010年日本化学会西日本大会、平成22年11月6日、熊本大学黒髪キャンパス

ス

4) 横井優紀、小西久俊、小林和裕「2-リチオフェニルイソチオシアナートとアリアルイソチオシアナートの反応による 3-アリアルキナゾリン-2,4(1*H*,3*H*)-ジチオン誘導体の合成」日本化学会第 91 春季年会、平成 23 年 3 月 28 日、神奈川大学横浜キャンパス

5) 横井優紀、小松利豪、小林和裕「2-リチオフェニルイソチオシアナートの発生とそれを用いた複素環合成」第 41 回複素環化学討論会、平成 23 年 10 月 21 日、崇城大学ホール

6) 中川一洋、小林和裕「第三級 9-オキソ-9*H*-アクリジン-10-カルボチオアミドの合成」2011 年日本化学会西日本大会、平成 23 年 11 月 13 日、徳島大学常三島キャンパス

7) 小林明弘、小林和裕「1-イソチオシアナート-2-スルフィニルメチルベンゼンからの 2-スルファニル-3-スルフィニルインドール誘導体のワンポット合成」2011 年日本化学会西日本大会、平成 23 年 11 月 13 日、徳島大学常三島キャンパス

8) 中川一洋、小林和裕「第三級 9-オキソ-9*H*-アクリジン-10-カルボチオアミド誘導体およびそのアザ類縁体の合成」第 42 回複素環化学討論会、平成 24 年 10 月 12 日、京都テルサ

9) 江崎光佑、小林和裕「2-(1,4-ジヒドロ-3,1-ベンゾチアジン-2-イリデン)プロパン二酸誘導体の合成」2012 年日本化学会西日本大会、平成 24 年 11 月 11 日、佐賀大学本庄キャンパス

10) 江崎光佑、小林和裕「2-(ブロモメチル)フェニルイソチオシアナートを用いる 3,1-ベンゾチアジン誘導体の合成」第 43 回複素環化学討論会、平成 25 年 10 月 18 日、長良川国際会議場

11) 井ノ内宏樹、古西真奈美、小林和裕「(3-イソチオシアナートピリジン-4-イル)ケトンと第一級アミンとの反応による 4-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロピリド[3,4-*d*]ピリミジン-2(1*H*)-チオン誘導体の合成」平成 26 年 3 月 28 日、名古屋大学東山キャンパス

〔図書〕(計 0 件)

〔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 0 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

小林 和裕 (KOBAYASHI, Kazuhiro)

鳥取大学・工学研究科・准教授

研究者番号：90161976

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：