

令和 3 年 4 月 27 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06564

研究課題名(和文) 不飽和結合および超原子価ヨウ素化合物の特性を活用する新規連続反応の開発

研究課題名(英文) Investigation of cascade reactions using properties of unsaturated compounds and hypervalent iodine compounds

研究代表者

柳田 玲子 (Yanada, Reiko)

京都大学・薬学研究科・研究員

研究者番号：80239821

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：2-アルキニルビフェニル誘導体とジアリールヨードニウム塩の反応により、9-スピロフルオレン類の合成を達成した。また、1,6-ジイン化合物とアルデヒドとの分子間/分子内メタセシス/1,6-付加反応/超原子価ヨウ素化合物による酸化的芳香族化反応を経る連続反応により、ビアリール化合物の合成に成功した。N-アルキニル-3-ヒドロキシイソインドリノンと1,3-ジカルボニル化合物との位置選択的反応により、三環性イソインドロン誘導体が得られた。さらにortho-アルキニルベンズアルデヒドとTMSN₃との反応により、8H-[1,2,3]triazolo[5,1-a]isoindole体を得ることに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

医薬品の多くは有機化合物であり、多段階の化学反応を経て合成される。この場合、時間と手間がかかるうえに、多くの廃棄物による環境負荷の問題が生じる。これらの反応を連続反応にすることが可能ならば、単純な化合物から複雑な化合物がワンポットで合成できることになる。煩雑な操作を減らし実験効率を高め、より安全で環境に配慮した新規連続反応の開拓は合成化学分野の発展に貢献すると考えられる。

研究成果の概要(英文)：A tandem arylyative cyclization strategy to spiro cyclic compounds with 2-alkynylbiphenyl derivatives and diaryliodonium salt was achieved. This method enables the one-pot construction of 9-spirofluorenes via arylyative ring-closing reaction. We also reported an efficient synthetic route to 9-arylfluorenes and biaryl compounds from 1,6-diyne and aldehydes via inter- and intramolecular alkyne-carbonyl metathesis/1,6-addition/oxidative aromatization reactions. Regioselective addition of 1,3-dicarbonyl compounds to N-alkynyl-3-hydroxyisoindolin-1-ones was accomplished. An efficient one-pot synthesis of 1,2,3-triazole-fused isoindoles from o-alkynylbenzaldehydes and TMSN₃ was also achieved.

研究分野：有機合成化学

キーワード：不飽和結合 ジイン化合物 超原子価ヨウ素化合物 arylyative cyclization 連続反応 [2+2]反応 アルキン-カルボニルメタセシス

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、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

これまで我々は研究中に遭遇した非常に興味深い炭素-炭素三重結合の切断反応を詳細に検討してきた。近年、金属触媒による三重結合切断反応は Yamamoto ら (*J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6646), Liu ら (*J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11332), Jiang ら (*J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5030) により報告され、また、MCPBA による三重結合切断反応が Ochiai ら (*J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1382) により報告されている。我々が見出した新規三重結合切断反応は金属触媒を用いることなく、NIS と TMSN₃ により切断が起こり二種類のニトリル体が生成することから、メカニズム的に大変興味深い (*Org. Lett.* **2013**, *15*, 2571, Top 10 Most Read Articles from Organic Letters in Q2 2013, *SYNFACT*, **2013**, 840)。さらに面白いことに、三重結合の置換基の一つがアリール基からアルキル基に変わると、途端にこの切断反応は起きにくくなり、ヨードアジド体が得られることが判明した (*Org. Lett.* **2015**, *17*, 1336)。置換基の違いにより不飽和結合の特性が著しく変化する興味深い結果であった。

さらに超原子価ヨウ素化合物であるジアリールヨードニウム塩の反応性にも興味をもたれた。近年、Gaunt らにより活発に研究がなされており (*J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8851, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9160), 我々も反応性のさらなる発見を目指し、未知の領域であるアミド体、カルバメート体、ウレア体のアリール化を伴う連続環化反応を検討し、興味深い化合物を得ることができた (*E. J. Org. Chem.* **2016**, 541, *E. J. Org. Chem.* **2016**, 5990)。このアリール化をプロパルギルアルコール体に行うと、転位/アリール化/1,4-付加反応が連続的に進むことが判明した (*Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 4277)。

以上の様な背景から、未だ未開拓の領域も多い不飽和結合の特性を活用する連続 [2+2] 反応、PhI(OAc)₂ や Ph₂IOTf などの超原子価ヨウ素化合物の反応を連続反応として利用する多段階ワンポット反応の開発は効率的合成反応の発展に資するところ大と考え、新規連続反応の開拓を目指すことにした。

2. 研究の目的

『不飽和結合および超原子価ヨウ素化合物の特性を活用する新規連続反応の開発』の目的は、多岐にわたる生物活性化合物群を簡便なワンポット操作で合成可能にするとともに、鎖状化合物から芳香族化合物合成など未開拓領域への挑戦である新規連続反応を達成することにある。連続反応により煩雑な操作を減らし実験効率を高めるとともに、より安全で環境負荷に配慮した新規反応の開拓の達成を目標とする。安全な試薬は言い方を変えたと反応性が低いとも言えるので、その様な試薬の活性を上げる、基質の反応性を上げる等の工夫が重要となる。これまで当研究室で開発してきたカスケード合成法は我々のオリジナルな手法であり、さらに金属触媒によらない三重結合切断反応も独創的な研究と言える。これまでの研究成果を基盤とし、不飽和結合の特性、超原子価ヨウ素化合物の特性を生かした新規連続反応の開発を主目的とする。さらに上述反応を創薬化学分野へ応用することを最終目標とする。

3. 研究の方法

(1) ジアリール置換アルキニルアルコールのタンデム反応による 9-スピロフルオレン誘導体のワンポット合成

アルキニル化合物と求電子剤との反応において、ジアリールヨードニウム塩による不飽和結合への付加反応が連続反応の引き金になる様な反応を検討する。

(2) 鎖状ジイン化合物とカルボニル化合物を原料とする新規連続反応の開発

鎖状ジイン化合物とカルボニル化合物の [2+2] 反応が連続反応の引き金になる様な反応を検討する。

(3) -ヒドロキシイナミドのNi触媒による開環-付加-環化反応を経る三環性イソインドロン誘導体の合成

N-アルキニル-3-ヒドロキシイソインドロンの環開裂反応が連続反応の引き金になる様な反応を検討する。

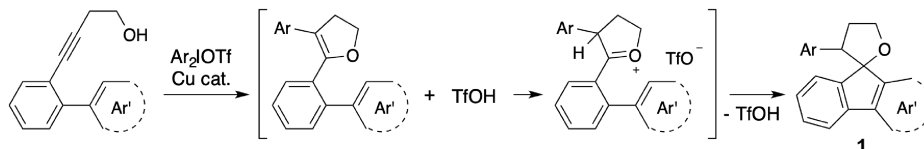
(4) ortho-アルキニルベンズアルデヒドのタンデム反応によるトリアゾール縮環型イソインドール誘導体の合成

ortho-アルキニルベンズアルデヒドに対する TMSN₃ の付加反応が連続反応の引き金になる様な反応を検討する。

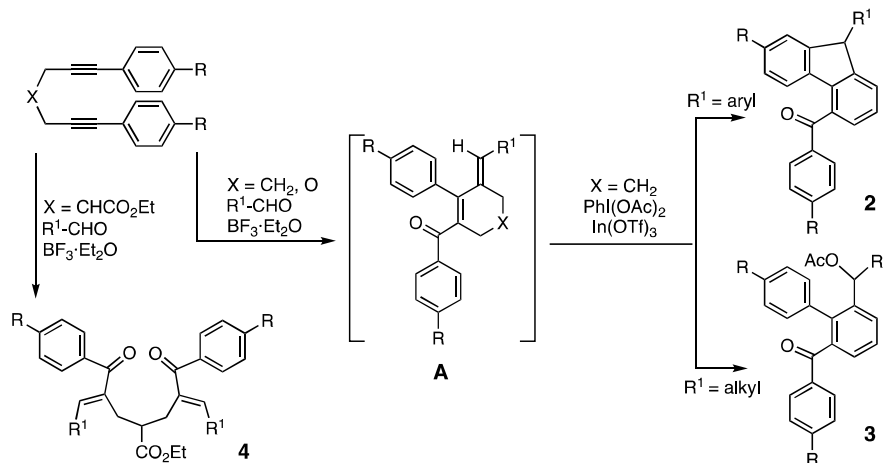
4. 研究成果

(1) ピアリール置換アルキニルアルコールのタンデム反応による 9-スピロフルオレン誘導体のワンポット合成

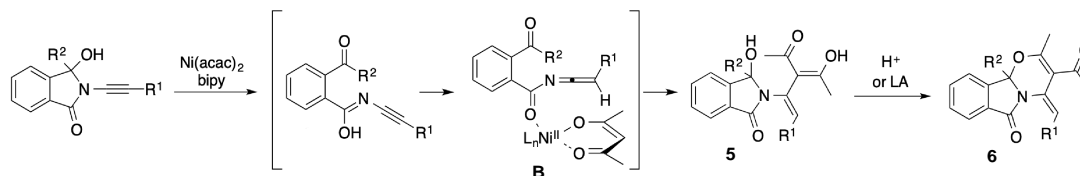
ワンポット合成: 2-アルキニルピフェニル誘導体に対しジアリールヨードニウム塩を反応させ、9-スピロフルオレン誘導体を得る方法を開発した。種々条件を検討した結果、三重結合に対するアリール化/ヘテロ原子の求核攻撃による5員環形成、オルト位のアリール基による Friedel-Crafts 型の環化反応が連続的に進行し、9-スピロフルオレン誘導体をワンポットで高収率に得ることに成功した。フルオレンの9位にスピロ環を有するフルオレン誘導体には、gymnothespirolignan 類や 5-HT2B/5-HT7 受容体アンタゴニスト活性を示す化合物などが知られており、アリール基が導入された **1** においても興味深い生物活性を示すことが期待される。



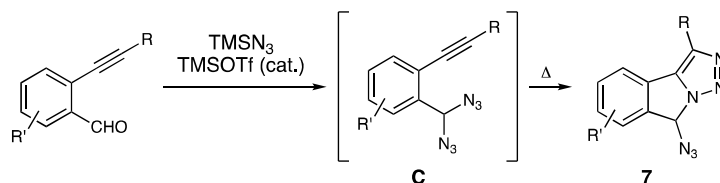
(2) 鎖状ジエン化合物とカルボニル化合物を原料とする新規連続反応の開発: 1,6-ジエン化合物とアルデヒドとの分子間、続く分子内 [2+2]-付加反応(アルキン-カルボニルメタセシス)/1,6-付加反応/酸化的芳香族化反応を経由して、ピアリール化合物 **2, 3** をワンポットで効率よく合成することに成功した。一段階目の分子間、続く分子内 [2+2]-付加反応は、BF₃·Et₂O 触媒により環状中間体を経由して進行することが推測された。中間体ジエノン **A** の構造は X-線結晶構造解析により明らかにすることができ、ほぼ完全な立体選択性で進行していることが判明した。それに続く、In(OTf)₃ 触媒による 1,6-付加反応は R¹ が aryl の場合と alkyl の場合で生成物が異なる興味深い結果が得られた。また 1,6-ジエン化合物の X が炭素の場合、置換基の有無でも反応経路は異なり、置換基がある場合 (X = CHCO₂Et), 2箇所で分子間 [2+2]-付加反応が起こり、全く異なる化合物 **4** が生成するなど、大変興味深い結果が得られた。中間体ジエノン **A** を経由する反応の最終段階は In(OTf)₃ 触媒存在下、ヨードベンゼンジアセテートによる酸化的芳香族化が起こり、最終的にワンポットで 9-アリールフルオレン誘導体 **2** およびピアリール化合物 **3** が良好な収率で得られた。ピアリール骨格を有する Celecoxib などは COX-2 阻害活性を示すことから、化合物 **2** や **3** の生物活性についても検討中である。



- (3) -ヒドロキシイナミドの Ni 触媒による開環-付加-環化反応を経る三環性イソインドロン誘導体の合成: *N*-アルキニル-3-ヒドロキシイソインドリノンと Ni(acac)₂ との反応では, リガンドであるアセチルアセトナートの位置選択的な付加反応により, 付加体 **5** が生成することがわかった. この反応はタンデム decyclization-addition-cyclization メカニズムが位置選択的に進行し, ketenimine **B** が中間体と推測される. 付加体 **5** は酸性条件下で容易に分子内脱水反応が進行し, 最終的に三環性イソインドロン誘導体 **6** を高収率で得ることに成功した.



- (4) ortho-アルキニルベンズアルデヒドのタンデム反応によるトリアゾール縮環型イソインドール誘導体の合成: *ortho*-アルキニルベンズアルデヒドに TMSN₃, および TMSOTf を加え, 4Å MS を添加し加熱すると, 8 位にアジド基が導入された 8*H*-[1,2,3]triazolo[5,1-*a*]isoindole **7** が良好な収率で得られた. 本反応はアルデヒドに対する TMSN₃ の付加により生成したジアジド体 **C** を中間体として進行すると推測された. 生成物に含まれるトリアゾール骨格は, β-ラクタマーゼ阻害薬のタゾバクタムや抗てんかん薬のルフィナミドなどに含まれ, 種々の生物活性を示すこと, また抗炎症薬インドプロフェンなどに含まれるイソインドール骨格も様々な生物活性を示すことが知られている. その二つが縮環した 8*H*-[1,2,3]triazolo[5,1-*a*]isoindole は興味深い生物活性を有することが期待される.



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4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 Noriko Okamoto, Takuya Sueda, Reiko Yanada	4. 巻 101
2. 論文標題 One-Pot Synthesis of 9-Spirofluorenes via Tandem Copper-catalyzed Arylative Cyclization and Spirocyclization of Biaryl-substituted Alkynyl Alcohols	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heterocycles (invited)	6. 最初と最後の頁 407-416
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-19-S(F)22	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 Noriko Okamoto, Takuya Sueda, Hideki Minami, Reiko Yanada	4. 巻 21
2. 論文標題 Inter- and Intramolecular Alkyne - Carbonyl Metathesis/1,6- Addition/Oxidative Aromatization Tandem Reactions between 1,6- Diynes and Aldehydes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Org. Lett.	6. 最初と最後の頁 8847-8851
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b03494	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 Noriko Okamoto, Reiko Yanada, Takuya Sueda	4. 巻 なし
2. 論文標題 Synthesis of tricyclic isoindolones via nickel catalyzed decyclization-addition-cyclization of hydroxy ynamides	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur. J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 691-695
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.201801207	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 Noriko Okamoto, Takuya Sueda, Hideki Minami, Reiko Yanada	4. 巻 59
2. 論文標題 One-pot synthesis of triazole-fused isoindoles from o-alkynylbenzaldehydes and trimethylsilyl azide	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Tetrahedron Lett.	6. 最初と最後の頁 1461-1464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2018.03.002	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9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 岡本典子, 柳田玲子, 末田拓也
2. 発表標題 N-アレニルフタルイミドを活用するイソキサゾール誘導体の合成
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 末田拓也, 湯浅文陽, 岡本典子, 柳田玲子
2. 発表標題 N-アレニルフタルイミドを活用するイソキサゾールの合成
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石井杜国, 岡本典子, 末田拓也, 柳田玲子
2. 発表標題 アルキン-カルボニルメタセシスを利用する新規タンデム反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡本典子, 末田拓也, 柳田玲子
2. 発表標題 ピアリール置換アルキニルアルコールのタンデム反応による9-スピロフルオレンのワンポット合成
3. 学会等名 第45回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋美帆, 末田拓也, 岡本典子, 柳田玲子
2. 発表標題 1級アレニルアミン等価体としてのN-アレニルフタルイミドの活用
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大島早貴, 岡本典子, 末田拓也, 柳田玲子
2. 発表標題 鎖状ジイン化合物とカルボニル化合物を原料とする新規連続反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川井健太郎, 岡本典子, 末田拓也, 柳田玲子
2. 発表標題 超原子価ヨウ素試薬を用いるスピロ環化合物のワンポット合成
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡本典子, 末田拓也, 柳田玲子
2. 発表標題 N-アルキニルフタルイミドを活用する複素環合成-ルイス酸に依存する反応経路の選択性
3. 学会等名 第44回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川井健太郎, 岡本典子, 末田拓也, 柳田玲子
2. 発表標題 超原子価ヨウ素試薬を用いる9-スピロフルオレン化合物の合成
3. 学会等名 第57回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 山口泰史、安藤章、藤岡晴人、宮岡宏明、森川勉、田口博明、表雅章、柳田玲子、河野富一	4. 発行年 2018年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 445ページ
3. 書名 薬系有機化学	

1. 著者名 穴田 仁洋、石井 伊都子、今川 洋、大高 章、大和田 智彦、片川 和明、齋藤 直樹、周東 智、杉原 多公通、高橋 秀依、田村 修、張 功幸、夏苺 英昭、林 良雄、広川 美視、廣谷 功、福山 愛保、前崎 直容、宮田 興子、柳田 玲子、山口 泰史、吉田 昌裕	4. 発行年 2021年
2. 出版社 化学同人	5. 総ページ数 262ページ
3. 書名 現場で役に立つ！臨床医薬品化学	

〔産業財産権〕

〔その他〕

有機薬化学研究室（発表論文） http://www.hirokoku-u.ac.jp/pharm/organic_medicinal_cat/announce/ 有機薬化学研究室 https://www.hirokoku-u.ac.jp/pharm/organic_medicinal/
--

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
研究分担者	末田 拓也 (Sueda Takuya) (40260682)	広島国際大学・薬学部・准教授 (35413)	
研究分担者	岡本 典子 (Okamoto Noriko) (40535580)	広島国際大学・薬学部・助教 (35413)	

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