

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 30 日現在

機関番号：23803

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009 ～ 2011

課題番号：21550106

研究課題名（和文） 重要合成中間体の実用的合成法確立を目指した有機触媒開発研究

研究課題名（英文） Development of organocatalysis aiming for the preparation of important synthetic intermediates

研究代表者

鈴木由美子（SUZUKI YUMIKO）

静岡県立大学・薬学部・講師）

研究者番号：20295546

研究成果の概要（和文）：イミドイルクロリド とアルデヒドとから含窒素複素環式カルベン (NHC) 触媒反応により生成する α -ケトアミンの加水分解による1,2-ジケトンのone-pot合成とそれに続く、含窒素複素環化合物のone-pot合成法を開発した。

不斉触媒反応への利用を目的とし、新規 C_2 -対称性イミダゾリウム塩を合成した。第二級アルコールのアシル化を利用した速度論的分割やアルデヒドのシアノシリル化反応に合成した C_2 -対称性イミダゾリウム塩から生成するNHC触媒を用いた。イミダゾール環4,5位フェニル基が反応を大きく加速する効果があることを見出した。

研究成果の概要（英文）： An efficient one-pot synthesis of various unsymmetrical benzils and heterocycles has been developed. NHC-catalyzed aroylation of *N*-phenylimidoyl chlorides with aromatic aldehydes followed by acidic hydrolysis gives benzils. A one-pot synthesis of quinoxalines and pyrazines by condensation/ cyclization reaction of unsymmetrical benzils generated in situ with diamines was also achieved.

Novel C_2 -symmetrical imidazolium salts were synthesized and used in kinetic resolution of secondary alcohols and in asymmetric cyanosilylation as a catalyst precursor. It was found out that substituents at 4- and 5-position of imidazole increase the reaction rates.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：不斉合成・反応、触媒設計・反応、環境調和型反応、選択的合成・反応、有機触媒反応

1. 研究開始当初の背景

有機触媒反応は十数年前から注目されるようになった。有機触媒の開発研究が盛んになるとともに、NHCの有機触媒としての利用研究も国内外の多くの研究者により検討され、

新規反応も次々と報告されるようになった。研究代表者は有機触媒の流行に先駆けてNHCを有機触媒とする反応開発研究を開始しており、NHCを有機触媒とする、炭素-炭素結合形成反応や不斉反応を開発してきた。

2. 研究の目的

本研究は効率的、経済的で環境に優しい有機合成法の開発を目的とする。有機分子 NHC 触媒を利用した重要な合成中間体 1,2-ジケトン類の高効率な合成法の確立と光学活性 NHC を用いた不斉合成を検討する。NHC の分子構造をデザインし、より選択性、反応性の高い触媒の開発を行う。

3. 研究の方法

有機触媒 NHC の構造は多様である。NHC を触媒とする多くの反応が報告されているが、その構造と触媒活性との詳しい相関は明らかでない。いくつかの反応例で示されるように、個々の反応にはそれぞれ適した触媒構造が存在すると考えられる。1,2-ジケトン類の合成と不斉シアノシリル化、不斉アシル化に用いる NHC の分子構造を設計し、より選択性、反応性の高い触媒の開発を行う。

4. 研究成果

(1) ①含窒素複素環式カルベン (NHC) の触媒反応を利用した非対称ベンジルの合成を検討した。NHCの前駆体としてはイミダゾリウム塩を用いた。イミドイルクロリドと芳香族アルデヒドとからNHCの触媒反応により α -ケトイミンを合成し、このイミン部分を加水分解することで、非対称ベンジルを合成した。イミドイルクロリドのアロイル化反応条件を検討し、3 mol % という少量の触媒量でも高収率で反応が進行する条件を見出した。また、4位と5位にフェニル基が置換したイミダゾリウム塩から生成するNHCの触媒活性が高いことを見出した。 α -ケトイミンの加水分解は定量的に進行した。種々の置換基を持つイミドイルクロリドとアルデヒドとの組み合わせにより、この方法を用いて多様な非対称ベンジルの合成が可能になった。

②生成物を単離精製することなく、NHC触媒反応に引き続いて加水分解反応を行う one-pot 法による1,2-ジケトンの合成が可能であることを見出した。従来の方法では合成が困難などの問題があった非対称ベンゾイン類が、市販の簡単な化合物から効率よく合成できた。1,2-ジケトンは医薬品のファルマコアとして重要な含窒素ヘテロ環化合物の合成中間体となる。

③キノキサリンのone-pot合成とその反応条件について検討した。イミドイルクロリドのアロイル化に続く脱水縮合反応はTHF中、イミドイルクロリドに対してフェニレンジアミンを10当量と濃 H_2SO_4 を用いて24時間還流を行うことが最適であることを見出した。そして実際にこの条件を用い、one-potにて多種のジアリールキノキサリンを合成することができた。

④ピラジンのone-pot合成法を開発した。イミドイルクロリドのアロイル化に続き反応系内に H_2SO_4 を加え、ベンジル体を合成した。その後、イミドイルクロリドに対してエチレンジアミンを12当量を加えて還流を行うと縮合反応が進行した。その反応溶液に硫黄を加えて再び還流を行うと芳香化が完結し、ピラジン体ができた生成した。以上の条件がピラジン体のone-pot合成において最適であることを見出し、この条件を用いて多種類の基質からone-potにてピラジン体の合成を行った。

⑤1,2-ジケトン類は合成化学上有用である。例えば1,2-ジアリール体であるベンジル類は複素環化合物の合成原料として重要である。非対称ベンジルから合成される複素環には有用な生物活性を持つものが多く存在するため、非対称なベンジルの合成は医薬品の開発において有用である。既存の合成法は毒性の高い試薬や中間体の利用、反応の位置選択性制御が困難、必ずしも任意の置換基を持つ化合物を合成できないなどの問題点を持っていたが、本研究にて開発した方法により、これらの問題点の一部が解決できた。

(2) ①触媒反応への利用を目的とし、新規 C_2 -対称性イミダゾリウム塩の合成を行った。窒素元素上の置換基に1-フェニルエチル基あるいは1-(1-ナフチル)エチル基を持ち、4位および5位にメチル基等が置換したイミダゾリウム塩を合成した。新規化合物である4,5-ジメチル体は光学活性なアミンとオルト儀酸エステルとからアミジンを合成し、これと3-クロロプロタノンとの環化反応、続く酸化/芳香化反応により合成できた。

②4,3位に置換基を持つ C_2 -対称性のイミダゾリウム塩をNHC触媒の前駆体として用いたアルデヒドの不斉シアノシリル化反応、第二級アルコールの不斉アシル化反応による速度論的分割を行った。その結果、4,3位の置換基 (Me, Ph) の存在が触媒反応の速度を著しく速めることが分かった。

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3件)

- ① Yumiko Suzuki, Abu Bakar Md., Takashi Tanoi, Naoko Nomura, and Masayuki Sato: Synthesis of unsymmetrical benzils using *N*-heterocyclic carbene catalysis. *Tetrahedron* **2011**, 67, 4710-4715. doi:10.1016/j.tet.2011.04.020
- ② Yumiko Suzuki, Yoshinori Fukuta, Shinya Ota, Masayo Kamiya, and Masayuki Sato: Xanthone natural products via

N-heterocyclic carbene catalysis: Total synthesis of atroviridin. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3960-3967.

<http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/jo200303c>

- ③ Hirokazu Matsunaga, Kiyoshi Ikeda, Ken-ichi Iwamoto, Yumiko Suzuki, Masayuki Sato: A one-pot synthesis of 3-arylglutaric anhydrides by reaction of ketene with aromatic aldehydes and ketones. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2334-2336
doi:10.1016/j.tetlet.2009.02.193

[学会発表] (計 件)

- ① 室伏 舞、眞鍋 敬、鈴木由美子、非対称ベンジルおよび含窒素複素環式化合物の one-pot 合成、日本薬学会第 132 回年会、2012 年 3 月 31 日、札幌
- ② 鈴木由美子、北村太樹、眞鍋 敬、位置選択的 Claisen 転位反応および NHC 触媒反応を利用した termicalcicolanone A の合成研究、第 42 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、2011 年 11 月 5 日、長野
- ③ 室伏 舞、眞鍋 敬、鈴木由美子、含窒素複素環式カルベンの触媒反応を利用した非対称ベンジルの one-pot 合成、第 57 回 日本薬学会東海支部大会、2011 年 7 月 9 日、名古屋
- ④ 大竹亜耶奈、鈴木由美子、石井浩介、松野研司、浅井章良、眞鍋 敬、がん細胞増殖阻害活性を示すキナゾリン誘導体の合成研究、日本薬学会第 131 年会 2011 年 3 月 31 日、静岡
- ⑤ 北村太樹、鈴木由美子、眞鍋 敬、位置選択的 Claisen 転位反応を用いる termicalcicolanone A の合成研究、日本薬学会第 131 年会 2011 年 3 月 29 日、静岡
- ⑥ 鈴木由美子、北村太樹、眞鍋 敬、Termicalcicolanone A の合成研究、平成 22 年度日本薬学会東海支部例会、2010 年 11 月 28 日、静岡
- ⑦ 鈴木由美子、宇都宮崇広、北村太樹、福田吉則、太田慎也、神谷昌代、佐藤雅之、眞鍋 敬、複素環式カルベンの触媒反応を用いた天然キサントン化合物の合成研究、第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム、2010 年 11 月 1 日、名古屋
- ⑧ 宇都宮 崇広、北村 太樹、眞鍋 敬、鈴木由美子、Termicalcicolanone A, B の合成研究、第 40 回複素環化学討論会、2010 年月日、仙台
- ⑨ 宇都宮崇広、福田吉則、太田慎也、佐藤雅之、眞鍋 敬、鈴木由美子：有機触媒反応を利用したキサントン天然物の合成研究、第 52 回天然有機化合物討論会、2010 年 9 月 29 日、静岡
- ⑩ 宇都宮崇弘、眞鍋 敬、鈴木由美子、Termicalcicolanone B の合成研究、日本薬

学会第 130 年会、2010 年 3 月 26 日

- ⑪ 鈴木由美子、福田吉則、太田慎也、上田雄貴、佐藤雅之、含窒素複素環式カルベン触媒によるジアリルケトンの合成とその天然物合成への利用、第 35 回反応と合成の進歩シンポジウム、2009 年 11 月 16 日、金沢
- ⑫ 鈴木由美子、野村奈生子、Md. Abu Bakar、田野井隆、佐藤雅之、含窒素複素環式カルベンの触媒反応を利用した非対称 1,2-ジケトンの合成、第 2 回有機触媒シンポジウム、2009 年 9 月 28 日、京都
- ⑬ 鈴木由美子、福田吉則、太田慎也、佐藤雅之：含窒素複素環式カルベンの触媒反応を利用した atroviridin の全合成、第 26 回有機合成化学セミナー、2009 年 9 月 16 日、前橋
- ⑭ Yumiko Suzuki, Yoshinori Fukuta, Shinya Ota, Masayuki Sato, Total Synthesis of Atroviridin using Nucleophilic Acylation Catalyzed by *N*-Heterocyclic Carbene, The 5th Japan-Korea Young Scientists Meeting on Bioorganic and Natural Products Chemistry, 2009 年 8 月 28 日, Yugawara
- ⑮ Yumiko Suzuki, Yoshinori Fukuta, Shinya Ota, Yuki Ueda, Masayuki Sato, New synthetic approach to xanthone natural products using *N*-heterocyclic carbene catalysis, 22nd International Congress on Heterocyclic Chemistry, 2009 年 8 月 6 日, St. John's, Canada
- ⑯ 鈴木由美子、Atroviridin の全合成、2008 US フォーラム、2009 年 8 月 5 日、静岡
- ⑰ Masayuki Sato, Kie Suwa, Katsuya Fusazaki, Yasuko Morie, Kiyoshi Ikeda, Yumiko Suzuki, Ken-ichi Iwamoto: Highly efficient synthesis of 2,5- or 2,6-bridged pyridine: intramolecular [4+2] cycloaddition of bis(acylketene) followed by ring transformation, 22nd International Congress on Heterocyclic Chemistry, 2009 年 8 月 4 日, St. John's, Canada

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称：キナゾリン化合物を有効成分とする医薬組成物

発明者：浅井章良、澤田潤一、松野研司、鈴木由美子

権利者：浅井章良、澤田潤一、松野研司、鈴木由美子

種類：特願

番号：特願 2010-046911

出願年月日：2010 年 3 月 5 日

国内外の別：国内

○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

http://www.mls.sophia.ac.jp/~yumiko_suzuki/

<http://www.u-shizuoka-ken.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木由美子 (SUZUKI YUMIKO)

研究者番号：20295546