

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 4月 6日現在

機関番号：32624

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21790024

研究課題名（和文） アルキン化合物を合成素子とする複素環化合物の触媒的合成法の開発

研究課題名（英文） Development of novel catalytic reactions of alkyne derivatives for the construction of heterocycles

研究代表者

齊藤 亜紀夫 (SAITO AKIO)

昭和薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：10339103

研究成果の概要（和文）：本研究は、以下の反応を基盤とする連続的な結合形成反応を利用した複素環合成法に関する検討結果である。1）クライゼン転位反応を経由する連続反応として、金触媒を用いる多置換ピロール及びフラン合成法を開発した。2）環化異性化反応を経由する連続反応として、パラジウム触媒を用いる環化-アリル化反応並びに金属触媒を用いない酸化環化反応を見出し、側鎖修飾型のオキサゾール及びフラン合成法を開発した。3）ヘテロエン-インメタセシス反応を経由する連続反応として、アンチモン-アルコール混合触媒によるジヒドロキノリン合成法並びに3成分縮合型のイミノキノリン合成法を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：We developed efficient synthetic methods of heterocyclic compounds by means of consecutive bond formation approaches based on each of the following reactions: 1) syntheses of highly substituted pyrroles and furans via Au-catalyzed Claisen rearrangement reactions, 2) syntheses of oxazoles and furans concomitantly with incorporation of allyl groups or oxygen functional groups via Pd-catalyzed cyclization-allylation sequences or metal-free oxidative cyclization reactions, and 3) syntheses of dihydroquinolines and iminoquinolinones via hetero en-yne metatheses.

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	900,000	270,000	1,170,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：有機化学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：アルキン、複素環、金属触媒、酸化剤

1. 研究開始当初の背景

複素環骨格は医薬・農薬などの多岐にわたる物質に含まれる重要な基本骨格である。しかしながら、これまでに知られている複素環骨格構築法は過酷な条件や多段階の合成反応を必要とする場合が多く、現在もなお、新規かつ効率的な複素環骨格構築法の開発は望まれている。

一方、遷移金属錯体を触媒とする炭素-炭

素および炭素-ヘテロ原子結合形成反応は、温和な条件で原子効率性の高い合成反応を可能とし、近年では多数の結合形成反応を進行させる手法も見出されてきている。

2. 研究の目的

アルキン化合物は炭素求核種やヘテロ原子求核種との付加反応により置換基の導入を伴ったアルケン化合物へと誘導でき、さら

に分子内反応へと応用することにより、種々の置換基様式を有する環状化合物の合成が可能である。また、アルキン化合物を用いるメタセシス反応や異性化反応ではジェンやアレン（あるいはエノン）などの官能性分子への変換が可能であり、新規かつ効率的な触媒系の開発によりアルキン類の新たな反応性や有用性の高い合成法が見出されてきている。報告者は、このようなアルキン化合物の反応性に注目し、効率的な金属触媒系を見出すことにより、入手容易なアルキン化合物からの複素環化合物の触媒的合成法を開発することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) クライゼン転位反応を基盤とする複素環合成法の開発

これまでに、報告者は入手容易な *N*-プロパルギルアニリン誘導体からの触媒的インドール合成法を開発しており、1価ロジウム触媒が芳香族アミノクライゼン転位反応と続く環化反応を効率的に触媒することを明らかにした（図1，route a）。本合成法は、従来法による *N*-プロパルギルアニリン誘導体のヒドロアリアル化反応によるキノリン骨格構築法（route b）と異なる環化様式を提供するものである。そこで、本合成法で用いた触媒系、あるいはその改良法を、他のプロパルギルアミン化合物に応用することにより、従来法とは異なる反応性や環化様式を示すことが考えられる。このような観点から *N*-プロパルギル- β -エナミノン誘導体の分子内反応の検討を行った。

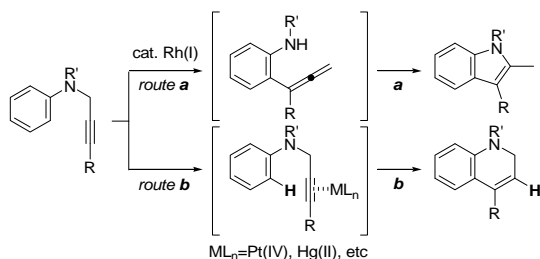


図1. *N*-プロパルギルアニリンの分子内反応

(2) 環化異性化反応を基盤とする複素環合成法の開発

プロパルギルアミド誘導体の環化異性化反応はオキサゾール化合物の簡便な合成法の一つとして知られており、Pd触媒存在下では、親電子試薬とのカップリング反応により1段階で側鎖にアリアル基あるいはアシル基などの置換基の導入を伴ったオキサゾール合成が可能となる（図2）。一方、辻トロスト反応に代表されるPd触媒によるアリル化反応（図3）は数多く報告されているが、環化異性化反応とアリル化反応を組み合わせたオキサゾール合成法は知られていなか

った。そこで、これらの知見を基に、プロパルギルアミド誘導体とアリル炭酸エステルとの環化-アリル反応によるオキサゾール合成法について検討した。

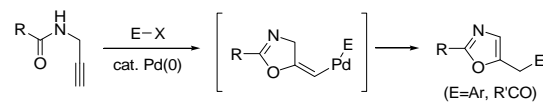


図2. プロパルギルアミドの環化-カップリング反応

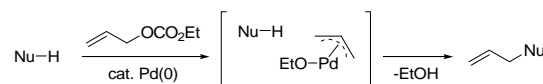


図3. 辻トロスト反応

(3) ヘテロエン-インメタセシス反応を基盤とする複素環合成法の開発

アルキン類とカルボニル化合物との触媒的なヘテロエン-インメタセシス反応は、有機合成で汎用される共役エノン化合物の簡便かつ原子効率性の高い合成法である。報告者は以前に、フェニルアルキン誘導体とアルデヒド類からの触媒的な1段階インダノン合成法を見出している。本反応はフェニルアルキンとアルデヒドとのメタセシス反応により形成されるフェニルビニルケトン中間体のナザロフ環化反応を経由して、高立体選択的に *trans*-2,3-二置換インダノンを与えることを明らかにした（図4）。そこで、本方法論をヘテロ原子求核種で芳香環を官能基化したフェニルアルキンに適用し、複素環合成への展開を行った。

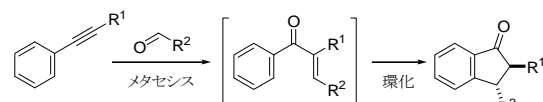


図4. メタセシス-環化反応によるインダノン合成

4. 研究成果

(1) クライゼン転位反応を基盤とする複素環合成法の開発

N-プロパルギル- β -エナミノン誘導体の分子内反応について検討したところ、含窒素ヘテロ環状カルベン(NHC)配位子を有するカチオン性金触媒を用いることにより、アミノクライゼン転位反応と続く環化反応が連続的に進行し、多置換ピロール化合物が良好な収率で得られることを見出した（図5上）。また、本触媒系は酸素類縁体である *o*-プロパルギル- β -エノロン誘導体からのフラン合成法にも適用可能であった（図5下）。従来の触媒を用いる *N*-プロパルギル- β -エナミノン誘導体の分子内反応では六環形成反応が主流であったことから、本検討結果は従来法とは異なる環化様式を示す点で興味深く、生理活性物質の合成に有用な多置換ピロールおよびフラン合成法の開発に成功した。

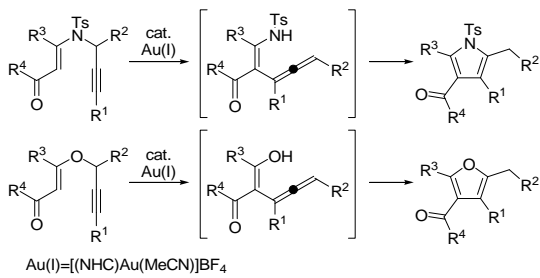


図5. 金触媒による多置換ピロール・フラン合成

(2) 環化異性化反応を基盤とする複素環合成法の開発

a) プロパルギルアミド誘導体の環化-アリル化反応によるオキサゾール合成法

プロパルギルアミド誘導体とアリル炭酸エステルとの環化-アリル化反応は、イミダゾリウム塩 (IPr·HCl) と Cy_3P を配位子として用いた Pd 触媒系により良好に進行し、側鎖に不飽和結合部位を有するオキサゾール化合物が得られることを明らかにした (図6)。不飽和結合は種々の変換反応に多様な官能基であることから、更なる側鎖修飾も可能となる。

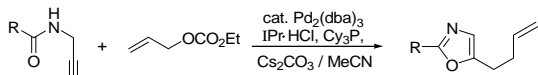


図6. プロパルギルアミドの環化-アリル化反応

b) プロパルギルアミド誘導体の酸化的環化反応によるオキサゾール合成法

上記の a) に関する研究の検討過程において、三価ヨウ素試薬である PIDA を用いたプロパルギルアミド誘導体の酸化的環化反応を見出した (図7)。本手法では、PIDA がアルキン部の活性化による環化反応の促進と酸素官能基の導入に関与するため、金属触媒を必要としない側鎖修飾型のオキサゾール合成法である。従前の酸化的環化反応では、化学量論量の酸化剤に加え、金属触媒を必要としている点から、本手法は環境調和性の高い手法であり、有機合成化学上興味深い知見を提供していると考えている。

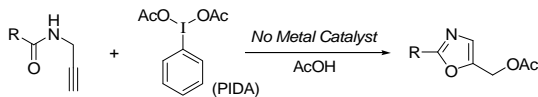


図7. プロパルギルアミドの酸化的環化反応

c) 4-アルキノン誘導体の環化-アリル化反応によるフラン合成法

a) の研究成果を基に、プロパルギルアミド誘導体と類似の部分構造を有する 4-アルキノン誘導体の環化-アリル化反応への展開を試みた (図8)。本反応では、Pd 触媒の配位子を tBu_3P に変更することにより、側鎖に不飽和結合部位を有するフラン化合物が 1 段階で得られることを明らかにした。

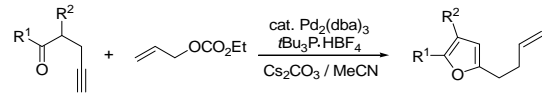


図8. 4-アルキノンの環化-アリル化反応

d) 酸化的環化反応によるフルフリルアルコールとフルフラールの選択的合成法

b) の研究成果を基に、2-プロパルギル-1,3-ジカルボニル化合物の酸化的環化反応の開発を行った (図9)。本手法では、PIFA (1.2 当量) を酸化剤として用いた場合に良好であり、トリフルオロ酢酸共存下で反応を行った後に、加アルコール分解することにより、対応するフルフリルアルコールが良好な収率で得られる。また、PIFA の当量を 2~3 当量に増量することにより、2-プロパルギル-1,3-ジカルボニル化合物から直接的にフルフラールへと変換も可能である。

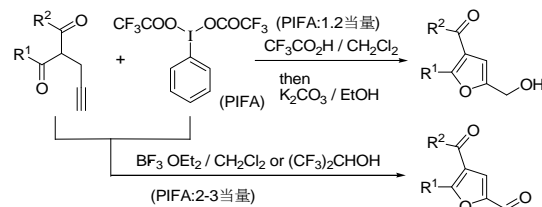


図9. 2-プロパルギル-1,3-ジカルボニルの酸化的環化反応

(3) ヘテロエン-インメタセシス反応を基盤とする複素環合成法の開発

a) メタセシス-環化反応による一段階ジヒドロキノリノン合成法

オルト位にカルバメート基を有するフェニルアルキン誘導体とアルデヒドとの反応について検討したところ、フッ化アンチモンとメタノール (当量比 1:5) より調製される $SbF_5 \cdot 5MeOH$ を触媒とすることにより、トランス選択的にジヒドロキノリノン化合物が得られることを見出した (図10)。また、本反応がヘテロエン-インメタセシス反応より形成されるエノン中間体の環化反応を経由していることを明らかにした。

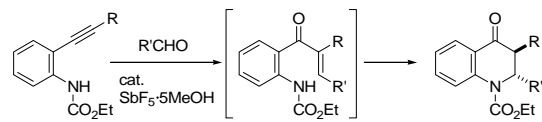


図10. 一段階ジヒドロキノリノン合成

b) メタセシス-環化反応による一段階イミノキノリノン合成法

上記の a) に関する研究成果を基に、*o*-アルキルアニリン誘導体とイミンからの一段階イミノキノリノン合成法の開発を行った (図11上)。本手法では、ヘキサフルオロイソプロパノール (HFIP) を溶媒にすることにより、触媒を用いることなく上記と同様な反応機構を経て、高立体選択的にイミノキノリノン化合物を提供することが可能である。また、本手法は *o*-

アルキニルアニリン、アルデヒド、およびアミンからの三成分混合型反応においても適用可能であることを明らかにした (図1 1下)。ジヒドロキノリン化合物からの直接的なイミン化反応が困難である点からも、本合成法は有用の高い手法を提供している。

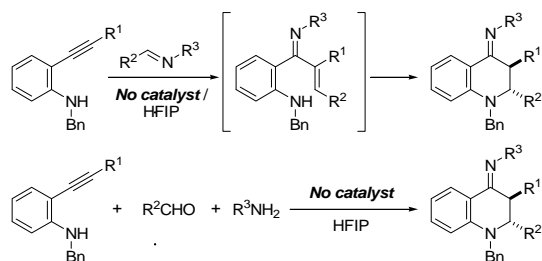


図1 1. 一段階イミノキノリン合成

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 8 件)

- ① 齊藤亜紀夫, 安西俊幸, 松本亜佐美, 榛澤雄二, PIFA-mediated Oxidative Cycloisomerization of 2-Propargyl-1,3-Dicarbonyl Compounds: Divergent Synthesis of Furfuryl Alcohols and Furfurals, *Tetrahedron Letters*, **52**, 4658-4661 (2011), 査読有, DOI: 10.1016/j.tetlet.2011.06.117
- ② 齊藤亜紀夫, 榎本洋平, 榛澤雄二, Pd-catalyzed Cycloisomerization-Allylation of 4-Alkynes: Synthesis of 5-Homoallylfuran derivatives, *Tetrahedron Letters*, **52**, 4299-4302 (2011), 査読有, DOI: 10.1016/j.tetlet.2011.06.037
- ③ 齊藤亜紀夫, 河西潤, 小西知世, 榛澤雄二, Tandem Synthesis of 2,3-Dihydro-4-iminoquinolines via Three-Component Alkyne-Imine Metathesis, *The Journal of Organic Chemistry*, **75**, 6980-6982 (2010), 査読有, DOI: 10.1021/jo1013993
- ④ 齊藤亜紀夫, 松本亜佐美, 榛澤雄二, PIDA-mediated Synthesis of Oxazoles through Oxidative Cycloisomerization of Propargylamides, *Tetrahedron Letters*, **51**, 2247-2250 (2010), 査読有 DOI: 10.1016/j.tetlet.2010.02.096
- ⑤ 齊藤亜紀夫, 飯村康一, 榛澤雄二, Synthesis of Oxazoles through Pd-catalyzed Cycloisomerization-Allylation of *N*-Propargylamides with Allyl Carbonates, *Tetrahedron Letters*, **51**, 1471-1474 (2010), 査読有, DOI: 10.1016/j.tetlet.2010.01.018
- ⑥ 齊藤亜紀夫, 小西知世, 榛澤雄二, Synthesis of Pyrroles by Gold(I)-

catalyzed Amino-Claisen, *Organic Letters*, **12**, 372-374 (2010), 査読有, DOI: 10.1021/ol1902716n

- ⑦ 齊藤亜紀夫, 河西潤, 大平優, 深谷晴彦, 榛澤雄二, Synthesis of 2,3-Dihydroquinolin-4(1H)-ones through Catalytic Metathesis of *o*-Alkynylanilines and Aldehydes, *The Journal of Organic Chemistry*, **74**, 5644-5647 (2009), 査読有, DOI: 10.1021/jo900857c
- ⑧ 齊藤亜紀夫, 小田祥子, 深谷晴彦, 榛澤雄二, Rhodium(I)-catalyzed Synthesis of Indoles: Amino-Claisen Rearrangement of *N*-Propargyl Anilines, *The Journal of Organic Chemistry*, **74**, 1517-1524 (2009), 査読有, DOI: 10.1021/jo8022523

[学会発表] (計 21 件)

- ① 齊藤亜紀夫, 松本亜佐美, 安西俊幸, 榛澤雄二, 超原子価ヨウ素試薬を用いるアルキニル化合物の酸化的環化反応, 第37回反応と合成の進歩シンポジウム, 2011年11月7日, 徳島
- ② 齊藤亜紀夫, 松本亜佐美, 安西俊幸, 榛澤雄二, 酸化的環化反応を利用する複素環合成, 第41回複素環化学討論会, 2011年10月20日, 熊本
- ③ 齊藤亜紀夫, 河西潤, 小西知世, 榛澤雄二, アルキン-イミンメタセシス反応を経由する iminoquinoline 合成, 第36回反応と合成の進歩シンポジウム, 2010年11月1日, 愛知
- ④ 齊藤亜紀夫, 小西知世, 榛澤雄二, 金(I)触媒を用いるクライゼン転位反応を経由する複素環合成, 第57回有機金属化学討論会, 2010年9月18日, 東京
- ⑤ 齊藤亜紀夫, 小西知世, 榛澤雄二, Synthesis of Pyrroles and Furans via Au(I)-catalyzed Claisen Rearrangement, 240th American Chemical Society National Meeting, 2010年8月23日, ボストン (米国)
- ⑥ 飯村康一, 齊藤亜紀夫, 榛澤雄二, Pd-触媒存在下プロパルギルアミド誘導体の環化/アリル化反応によるオキサゾール合成, 第35回反応と合成の進歩シンポジウム, 2009年11月17日, 石川
- ⑦ 齊藤亜紀夫, 河西潤, 榛澤雄二, Synthesis of Cyclic Compounds through Alkyne-Carbonyl Metathesis, The 11th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry, 2009年11月11日, 京都
- ⑧ 齊藤亜紀夫, 河西潤, 榛澤雄二, アルキン-カルボニルメタセシスを経由する複素環合成, 第39回複素環化学討論会, 2009

- 年 10 月 14 日, 千葉
- ⑨ 齊藤 亜紀夫, 小田祥子, 榛澤雄二, One-Pot Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles: RhH(CO)(PPh₃)-catalyzed Reaction of N-Alkylaniline and Propargyl Bromide, 15th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis, 2009 年 7 月 27 日, グラスゴー (英国)

他 1 2 件

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.shoyaku.ac.jp/labosite/hannou/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

齊藤 亜紀夫 (SAITO AKIO)
昭和薬科大学・薬学部・講師
研究者番号: 10339103

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし