

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 6 日現在

機関番号：35413

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590032

研究課題名(和文) 不飽和結合の特性を活用する多成分連続反応の開発と創薬への展開

研究課題名(英文) Investigation of tandem reaction using advantage of the characteristics of the unsaturated bond

研究代表者

柳田 玲子 (Yanada, Reiko)

広島国際大学・薬学部・教授

研究者番号：80239821

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：オルトアルキニルアミド，アルデヒド，触媒，超原子価ヨウ素試薬の反応により2,3-ジヒドロキノロンがトランス選択的に生成することを見出した。またアルキニルベンゼン，酢酸，N-ヨードスクシンイミドの反応により，位置および立体選択的にエニルアセテートが得られ，続くワンポットタンデム反応により，多置換フラン誘導体が生成することを見出した。さらに金属触媒を用いることなく，炭素-炭素三重結合を切断することに初めて成功した。

研究成果の概要(英文)：Various trans-2,3-disubstituted-2,3-dihydro-4-quinolones have been synthesized via tandem Hofmann-type rearrangement, nucleophilic addition of alcohols to the isocyanate intermediates, intermolecular [2+2]-cycloaddition, and intramolecular aminocyclization. Multisubstituted furans were readily prepared from (Z)- or (E)-conjugated enynyl acetates with NXS under metal-free conditions via the same haloallenylic ketone intermediates. A new cleavage reaction of carbon-carbon triple bonds proceeds efficiently with NIS and TMSN<sub>3</sub>, giving the corresponding nitriles in moderate to good yields.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：酸アミド ジヒドロキノロン エニルアセテート 多置換フラン 三重結合切断

### 1. 研究開始当初の背景

アルキニルベンゼンを原料とし、遷移金属触媒による不飽和結合の活性化と続く分子内ヘテロ原子求核付加による複素環形成反応は、近年多くの研究者による報告が相次いでいる重要な領域である(例えば山本ら, *Chem. Rev.* **108**, 3395 (2008), Wu ら, *Chem. Commun.* 3469, (2009)). 我々は不安定で高価な遷移金属触媒に代わる安定で安価な低毒性環境調和型金属触媒として、典型金属でありながら  $\pi$  電子配位性があるインジウム(III)を触媒とし、含窒素複素環化合物のタンデム合成を達成した(*Angew. Chem. Int. Ed.* **45**, 3822 (2006), *J. Org. Chem.* **72**, 4462 (2007), *J. Org. Chem.* **73**, 5135 (2008)).

研究の展開として、安定で安価な原料であるアミドに着目した。ヨウ素を共存させイソインドロン骨格とイソキノリン骨格を合成する方法が Larock ら(*J. Org. Chem.* **70**, 1432 (2005))により報告されている以外は、強塩基によるアミド窒素のプロトン引き抜きにより開始する反応がほとんどであり、触媒による三重結合の活性化がきっかけとなる環化反応はあまり知られていない。これはアミドが安定で反応性に乏しいためと考えられる。もし安定安価入手容易なアミドからイソシアナートのような反応性に富む化合物に簡単に定量的に変換することができれば、不飽和結合の特性を活用し、多様な反応への応用が可能と考えられる。

イソシアナートを原料とする反応は、山本(*Angew. Chem. Int. Ed.* **44**, 7718 (2005)), 村上(*Org. Lett.* **13**, 3560 (2011))らにより報告されている。我々は最近、安定なアミドから反応性に富むイソシアナートへの変換が、 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  による Hofmann 型転位を経て効率よく進行することを見出した。引き続き触媒で活性化し電子不足炭素原子に求核剤を反応させれば、活性化された部位の電子不足炭素が求核攻撃され一挙に複素環化合物が得られると考えた。求核剤としてアルコールを反応させインドール骨格、イソキノリン骨格、大員環ビスインドールが得られることを見出し報告したところである(*Angew. Chem. Int. Ed.* **48**, 9693 (2009), *SYNFACT*, 283 (2010), *J. Org. Chem.* **75**, 7615 (2010)).

### 2. 研究の目的

「不飽和結合の特性を活用する多成分連続反応の開発と創薬への展開」では不飽和結合の電子密度と種々の試薬との反応性が鍵となる。得られる知見を基にさらに以下の研究に発展させる。

- (1) オルト位の不飽和結合と求電子剤、求核剤との反応性を考慮して、多様な連続ワンポット反応を計画し、生物活性含窒素複素環化合物の新規合成法を確立する。
- (2) アルキンに対する位置および立体選択的付加反応による同時二官能基化アルケンの合

成と続く連続反応をめざす。

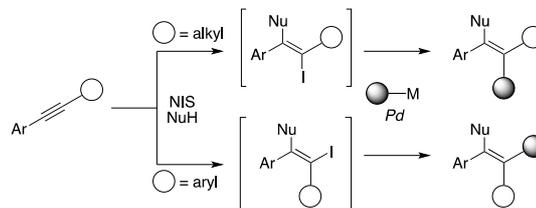
- (3) 炭素-炭素三重結合切断を金属触媒が存在しない条件で達成し、反応のメカニズムを解明する。この新規反応を創薬分野へ応用することを目的とする。

### 3. 研究の方法

- (1) アルキンに対する求核剤の反応を検討し、付加反応による位置および立体選択的二官能基化によるアルケンの合成を達成する。
- (2) オルトアルキニルアミドからイソシアナートに変換 イソシアナートとアルデヒドとのメタセシス反応  $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンへの分子内 1,4-付加によるキノロン類の合成法を確立する。
- (3) アルキンの立体選択的二官能基化に続く連続反応を達成する。
- (4) 金属触媒が存在しない反応条件で、アルキン三重結合の炭素-炭素結合切断反応についてさらに研究を進め、反応メカニズムも解明する。

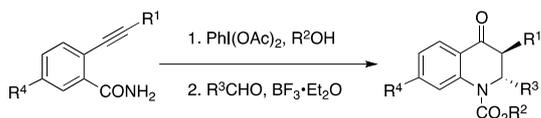
### 4. 研究成果

(1) 炭素-炭素不飽和結合へのハロゲン原子と求核剤の付加反応であるコハロゲネーションは、隣接位にハロゲン原子を含む二つの官能基化を同時に行うことができる有用な反応である。生成するハロアルケンを経由して多置換アルケン合成することができる。パラ位に電子供与基を持つアルキニルベンゼンを酢酸存在下、*N*-ヨードスクシンイミドと反応させると、アルキンのコハロゲネーションが位置および立体選択的に進行することがわかった。反応の立体選択性はアルキン上の置換基に依存し、置換基がアリール基のときは*Z*体が、アルキル基のときは*E*体が選択的に得られた。続いてヨードアルケンとアルキンの菌頭カップリングにより、(*Z*)-および (*E*)-エニルアセテートをそれぞれ立体選択的に合成することに成功した。

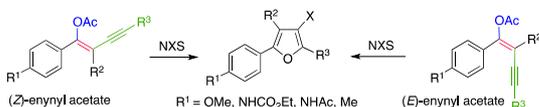


(2) 酸アミドに対する超原子価ヨウ素試薬の反応により Hofmann 型の転位を経てイソシアナートが生成すると同時にアルコール求核剤が求核攻撃しカルバメートが定量的に生成することを見出した。続いてこの反応の応用として、カルバメート中間体とアルデヒドとのアルキン-カルボニルメタセシスを組み合わせたワンポットキノロン合成の可能性を検討した。アミドから Hofmann 型転位に

よりカルバメートに変換したのち、アルデヒドとルイス酸を加えて反応させると、アルキン-カルボニルメタセシスによりエノンが生成し、次いで窒素原子の分子内1,4-付加が起こり、2,3-ジヒドロキノロンがtrans選択的に得られることを見出した。



(3) アルキニルベンゼンの位置および立体選択的付加反応を利用し、(Z)-および(E)-エニルアセテートをそれぞれ合成した。これを用いてN-ハロスクシンイミドによる環化反応を検討したところ、(Z)-および(E)-エニルアセテートのどちらの異性体からも、共通の中間体としてアレノンを經由して、フランが得られることを見いだした。フラン合成を検討している際、反応時間が長い時、TLC上で中間体と思われるスポットが観察された。そこで異性体である(Z)-および(E)-エニルアセテートの反応を短時間で停止し中間体の単離を試みたところ、どちらからも中間体としてアレノンが得られた。エニルアセテートとアレノンを経る多置換フラン誘導体のワンポットタンデム反応の開発に初めて成功した。



(4) 炭素-炭素結合の切断反応は、有機合成において有用な変換反応のひとつである。炭素-炭素単結合、二重結合の切断反応に関しては多くの報告例があるが、炭素-炭素三重結合の切断反応は少なく、さらに金属触媒を用いて行われているのみである。われわれはアルキンをトリメチルシリルアジドおよびN-ヨードスクシンイミドで処理すると、アルキン三重結合の切断反応が容易に進行し、二分子のニトリル体へと変換されることを見出した。対称アルキンを用いて置換基の電子的影響を検討したところ、三重結合の電子密度が高くなるほど得られるニトリル体の収率が高い傾向が見られた。また非対称アルキンでは、どちらか一方の芳香環に電子供与性基が置換していれば反応は進行するが、アルキル基が置換した基質や末端アルキンではニトリル体の収率が低下することが判明した。以上、金属触媒を用いることなく、炭素-炭素三重結合切断反応に初めて成功した。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計9件)

- (1) *N*-Carboxylated-2-substituted Indoles and 2,3-Disubstituted-2,3-dihydro-4-quinolones from 2-Alkynylbenzamides  
Noriko Okamoto, Kei Takeda, Reiko Yanada  
*Org. Synth.* **91**, 27–38 (2014).
- (2) One-Pot Construction of 3,3'-Bisindolylmethanes through Bartoli Indole Synthesis  
T. Abe, S. Nakamura, R. Yanada, T. Choshi, S. Hibino, M. Ishikura  
*Org. Lett.* **15**, 3622–3625 (2013).
- (3) Cleaving Carbon-Carbon Triple Bonds-A New Route to Nitriles  
N. Okamoto, M. Ishikura, R. Yanada  
*SYNFACT*, 840 (2013).
- (4) Cleavage of Carbon-Carbon Triple Bond: Direct Transformation of Alkynes to Nitriles  
N. Okamoto, M. Ishikura, R. Yanada  
*Org. Lett.* **15**, 2571–2573 (2013).  
“Top 10 Most Read Articles for 12 months in *Organic Letters*.”
- (5) Multisubstituted Furan Formation from (Z)- or (E)-Enynyl Acetates: Tandem Reactions Accelerated by Electron-Donating Groups on Aromatic Rings  
N. Okamoto, R. Yanada  
*J. Org. Chem.* **77**, 3944–3951 (2012).
- (6) Total Synthesis of Calothrixins A and B by Palladium-Catalyzed Tandem Cyclization/Cross-Coupling Reaction of Indolylborate  
T. Abe, T. Ikeda, T. Choshi, S. Hibino, N. Hatae, E. Toyata, R. Yanada, M. Ishikura  
*Eur. J. Org. Chem.*, 5018–5027 (2012).
- (7) One-Pot Approach to 2,3-Disubstituted-2,3-dihydro-4-quinolones from 2-Alkynylbenzamides  
N. Okamoto, K. Takeda, M. Ishikura, R. Yanada  
*J. Org. Chem.* **76**, 9139–9143 (2011).
- (8) Regio- and Stereoselective Multisubstituted Enol Ester Synthesis  
N. Okamoto, Y. Miwa, H. Minami, K. Takeda, R. Yanada  
*J. Org. Chem.* **76**, 9133–9138 (2011).
- (9) Concise Total Synthesis of Calothrixins A and B  
T. Abe, T. Ikeda, R. Yanada, M. Ishikura  
*Org. Lett.* **13**, 3356–3359 (2011).

〔学会発表〕(計12件)

- (1) 三重結合の特性を活用する新規タンデム反応の開発  
谷口彰正, 岡本典子, 柳田玲子  
日本薬学会第134年会(2014年3月28–30日) 熊本, 29pmM-175
- (2) アルキニルアルコールの特性を活用する

- 新規タンデム反応の開発(2)  
亀岡大樹, 岡本典子, 柳田玲子  
日本薬学会第134年会(2014年3月  
28-30日) 熊本, 29pmM-176
- (3) 炭素-炭素三重結合の切断反応  
岡本典子, 柳田玲子  
第39回反応と合成の進歩シンポジウム  
(2013年11月5,6日) 福岡, 九州大学医学  
部百年講堂 1P-60(11月5日)
- (4) アルキニルアルコールの特性を活用する  
新規タンデム反応の開発  
亀岡大樹, 岡本典子, 柳田玲子  
第52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  
松山大学(2013年10月26,27日)  
26A-13-20
- (5) アルキン三重結合の切断反応  
下平悠太, 田中越, 岡本典子, 柳田玲子  
日本薬学会第133年会(2013年3月28-30  
日) 横浜, 30pmA-801
- (6) ハロアジド化を経由するアルキン三重結合  
の切断反応  
田中越, 岡本典子, 柳田玲子  
第51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  
島根県民会館・サンラポーむらくも(2012年  
11月10,11日) 10A9-40
- (7) Enynyl acetates を用いる多置換フランの  
合成  
岡本典子, 柳田玲子  
第38回反応と合成の進歩シンポジウム  
(2012年11月5,6日) 東京, タワーホール  
船堀 1P-07(11月5日)
- (8) 三重結合の活性化を経る多置換アルケンの  
合成  
岡本典子, 徳本貴裕, 前田龍人, 三澤尚弥,  
柳田玲子  
日本薬学会第132年会(2012年3月29-31  
日) 北海道, 30P2-pm011
- (9) 位置選択的多置換フランの合成  
岡本典子, 多賀野正嗣, 野田貴夫, 柳田玲  
子  
日本薬学会第132年会(2012年3月29-31  
日) 北海道, 30P1-pm131
- (10) 位置および立体選択的四置換アルケンの  
合成(2)  
前田龍人, 多賀野正嗣, 岡本典子, 武田敬,  
柳田玲子  
第50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  
(高松, 2011)
- (11) 2,3-ジヒドロキノロン類の立体選択的ワン  
ポット合成(2)  
岡本典子, 武田敬, 柳田玲子  
第50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  
(高松, 2011)

- (12) 位置および立体選択的四置換アルケンの  
合成と応用  
岡本典子, 武田敬, 柳田玲子  
第37回反応と合成の進歩シンポジウム(徳  
島, 2011)

[その他]  
ホームページ等  
<http://www.hirokoku.jp/yy/TOP/JPTop.html>

## 6. 研究組織

- (1) 研究代表者  
柳田 玲子 (YANADA REIKO)  
広島国際大学・薬学部・教授  
研究者番号: 80239821
- (2) 研究分担者  
岡本 典子 (OKAMOTO NORIKO)  
広島国際大学・薬学部・助教  
研究者番号: 40535580
- (3) 連携研究者  
武田 敬 (TAKEDA KEI)  
広島大学大学院医歯薬学総合研究科・教授  
研究者番号: 30135032