

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 3 日現在

機関番号：23701

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23659010

研究課題名（和文） 医薬品合成の鍵中間体複素環化合物のヒトと環境に優しいワンポット合成法の開発研究

研究課題名（英文）

Study of Environmentally Benign One-Pot Syntheses of Heterocyclic Key Intermediates for Drug

研究代表者

伊藤 彰近 (ITO AKICHIKA)

岐阜薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：10203126

研究成果の概要（和文）：

申請者はイミダゾール、チアゾール及びオキサゾール類に関して、スチレン類からのワンポット合成の検討を行った。しかし、いずれの場合もフェナシルハライド類の生成は観察されるものの、目的の複素環化合物を得るには至らなかった。中間体であるフェナシルハライド類が相当量生成していることから、カップリングの原料であるアミジン、チオアミド、アミド類の反応系中における不活性化が原因と推定している。今後、反応場の精査によるカップリング原料の活性化により、当該複素環合成への展開を見いだせるものと考えている。

研究成果の概要（英文）：

We studied one-pot syntheses of imidazoles, thiazoles and oxazoles from styrenes; however, we could not obtain the corresponding heterocyclic compounds. Since considerable quantity of intermediates phenacyl halides were detected in the reaction mixture, deactivation of coupling reagents, for example thioamides, is thought to be the reason for these results. We believe that further optimization of reaction conditions for activation of coupling reagent develops one-pot synthesis of these heterocyclic compounds.

交付決定額

(金額単位：円)

|       | 直接経費      | 間接経費    | 合計        |
|-------|-----------|---------|-----------|
| 交付決定額 | 2,900,000 | 870,000 | 3,770,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

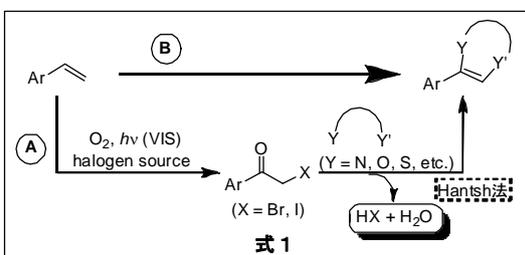
キーワード：光酸素酸化反応、ワンポット、ハロゲン、触媒、複素環、フェナシルハライド、スチレン

## 1. 研究開始当初の背景

酸化反応は有機合成における大きな柱であるが、従来の酸化反応は重金属や複雑な有機

試薬、或いは高温が必要、さらには後処理が面倒で廃棄物が大量に副生するなどグリーンケミストリーの概念に反する問題点を有するものが多かった。これに対して、近年分

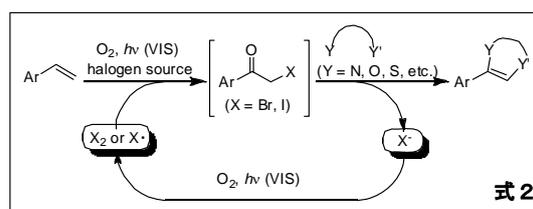
子状酸素をターミナルオキシダントとして用いる酸化反応が報告されている。しかし、その反応系は遷移金属や他の有機化合物等の組み合わせによる複雑なものが多い。このような背景において、申請者は分子状酸素雰囲気中、触媒として様々なブロムソース存在下、紫外光・可視光さらには太陽光を照射することで、各種アルコールや芳香環上メチル基を対応するカルボン酸まで効率よく酸化することに世界で初めて成功している。本反応は従来法に比較して廃棄物が少なく、操作も簡便であることから有機合成化学の見地から非常に興味深い新規な酸化法とすることができる。そこで、さらに基質拡大を目指して検討を行ったところ、ハロゲンソース存在下スチレン類を光酸素酸化することにより、対応する $\alpha$ -ハロケトン類を良好な収率で得ることに成功した(式1, ㉔)。また、本酸化反応をさらに発展させ、スチレン類から $\alpha$ -ハロケトン単離することなく各種複素環をワンポットで合成することにも成功している(式1, ㉕)。周知の通り、チアゾールやイミダゾールなどの複素環化合物は様々な医薬品等の基本骨格である。しかしながら式2にも記したように、 $\alpha$ -ハロケトン類を原料として合成する Hantsh 法は、脱離基であるハライドイオンが大量に廃出されるという大きな問題点を有しており、環境負荷低減型の複素環合成法の確立が望まれている。



## 2. 研究の目的

前項で述べた背景に基づき、申請者が開発した上記反応において $\alpha$ -ハロケトン類と種々

の求核剤が反応した際に副生成物として生じるハライドイオンの有効利用を目指す。すなわち、生成したハライドイオンを反応系内で光酸素酸化によってハロゲン或いはハロゲンラジカルへ再酸化し、再びスチレン類の $\alpha$ -ハロケトン類への反応に供することで、ハロゲンソースを無駄なく触媒的に使用する、よりヒトと環境に優しいワンポット複素環合成法の開発を検討する(式2)。

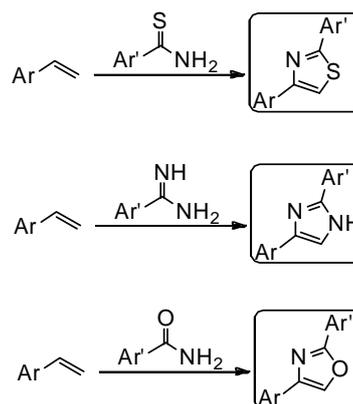


## 3. 研究の方法

### 1) 反応条件の最適化

#### a) チアゾール、イミダゾール、オキサゾール等のワンポット合成

求核剤としてチオアミド、アミジン、アミド等を用いる。ハロゲンソースや求核剤の種類や当量、反応時間、濃度などを精査し、収率の向上及び一般化について検討を行う。



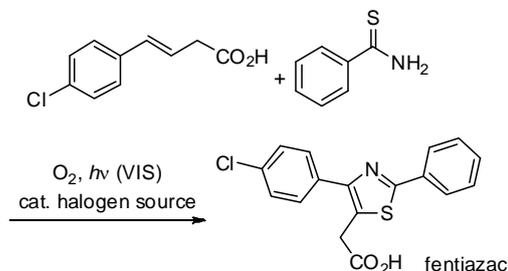
#### b) 作用スペクトル測定による至適波長および光源の確定

多波長照射分光器により本反応の至適波長を調査すると共に、副反応等を抑

えるために至適波長のみを照射することのできる光源を確定する。

## 2) 医薬品や生物活性物質への展開

合成に成功した複素環化合物に関しては、その骨格を含んだ医薬品や生物活性物質合成への展開を検討する。



## 4. 研究成果

申請者は既に、スチレン類から光酸素酸化反応によりフェナシルハライド類を一端合成し、同一フラスコ内で連続してアミジン誘導体と反応させることで、ワンポットでイミダゾール誘導体の合成を行うことに成功している。この結果は、光酸素酸化の際に生じる副生成物（ヨードヒドリン類、アルデヒド類）や消費されなかったハロゲンが複素環合成を阻害しないことを示しており、触媒量のハロゲンソースを用いた光酸素酸化/カップリングによる複素環合成が可能であることを示唆している。そこで、アミジン類の代わりにチオアミド類を添加することで同様にフェナシルハライド類を経由するチアゾール類のワンポット合成を試みたところ、良好な収率で目的のチアゾール類を与えることが分かった。そこで、チアゾール類、イミダゾール類及びオキサゾール類に関して、スチレン類からのワンポット合成の検討を行った。しかしながら、いずれの場合もフェナシルハライド類の生成は観察されるものの、目的の複素環化合物（チアゾール **3**、イミダゾール **7**、オキサゾール **9**) を得るには至らなかった (Table 1-3)。いずれの場合も中間体であるフェナシルハラ

イド類 **4** が相当量生成していることから、カップリングの原料であるチオアミド **2** やアミジン **6**、アミド **8** 等が、反応系中において不活性な状態に変換されているものと推定している。

Table 1. Synthesis of Thiazole

| entry          | solvent (mL)                      | Product (%) |    |    | Recovery of 1 (%) |
|----------------|-----------------------------------|-------------|----|----|-------------------|
|                |                                   | 3           | 4  | 5  |                   |
| 1              | EtOAc / H <sub>2</sub> O (3 / 2)  | 0           | 12 | 34 | 0                 |
| 2              | Hexane / H <sub>2</sub> O (3 / 2) | 0           | 1  | 25 | 0                 |
| 3 <sup>a</sup> | EtOAc / H <sub>2</sub> O (3 / 2)  | 0           | 7  | 23 | 0                 |

<sup>1</sup>H-NMR yields. <sup>a</sup> TFA (1 equiv.).

Table 2. Synthesis of Imidazole

| entry | additive (equiv.)                  | Product (%) |    |    | Recovery of 1 (%) |
|-------|------------------------------------|-------------|----|----|-------------------|
|       |                                    | 7           | 4  | 5  |                   |
| 1     | -                                  | 0           | 40 | 22 | 0                 |
| 2     | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1) | 0           | 0  | 13 | 16                |

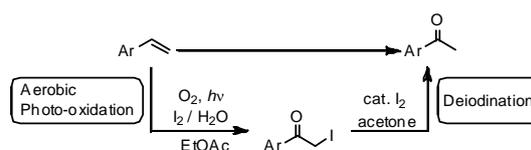
<sup>1</sup>H-NMR yields.

Table 3. Synthesis of Oxazole

| entry          | solvent | temp (°C) | Product (%) |                 |                | Recovery of 1 (%) |
|----------------|---------|-----------|-------------|-----------------|----------------|-------------------|
|                |         |           | 9           | 4               | 5              |                   |
| 1              | EtOAc   | rt        | 0           | 75              | 0              | 0                 |
| 2 <sup>a</sup> | EtOAc   | rt        | 0           | 53 <sup>b</sup> | 0 <sup>c</sup> | 0                 |
| 3              | PrOAc   | 100       | 0           | 8               | trace          | 0                 |
| 4              | EtOAc   | 70        | 0           | 65              | 0              | 0                 |
| 5              | toluene | 110       | 0           | 35              | 0              | 0                 |

<sup>1</sup>H-NMR yields. <sup>a</sup> aq HBr (1.1 equiv.) was used instead of I<sub>2</sub>. <sup>b</sup> <sup>c</sup>

一方申請者は、本反応の検討過程において、スチレン類からフェナシルヨード類を経由して、遷移金属を用いることなくアセトフェノン類をワンポットで直接得ることに初めて成功した (Scheme 1)。



Scheme 1. Metal-free Syntheses of Acetophenones from Styrenes

本反応では、ワンポット条件下、反応場（溶媒）を代えることで、単体ヨウ素にヨード化剤及びルイス酸触媒としての2種類の機能を発現させている。今回、触媒量のハロゲンソースによるスチレン類からのワンポット複素環合成を行うことができなかったが、反応場の変換によるカップリング原料の活性化等についてさらに精査することにより、当該複素環合成への展開を見いだせるものと考えている。

#### 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0件）

〔学会発表〕（計17件）

- ① 多田 教浩、信田 智哉、藤谷 明敏、三浦 剛、伊藤 彰近  
ヨウ素を触媒とするビスインドリルメタンのワンポット合成法  
日本薬学会第133年会  
2013年03月27日～2013年03月31日  
横浜
- ② 長澤 圭倫、堀田 敏行、信田 智哉、多田 教浩、三浦 剛、伊藤 彰近  
芳香族アルデヒド類を用いる光酸素酸化ベンゾイミダゾール合成  
日本薬学会第133年会  
2013年03月27日～2013年03月31日  
横浜
- ③ 田口 雅、崔 蕾、多田 教浩、三浦 剛、伊藤 彰近  
トルエン類の光酸素酸化による過安息香酸類の生成とワンポットエポキシ化反応への利用  
日本薬学会第133年会  
2013年03月27日～2013年03月31日  
横浜
- ④ 松井 啓太、石神 敬文、多田 教浩、

三浦 剛、伊藤 彰近

光酸素酸化反応を利用するアリールボロン酸のフェノール類への変換反応

日本薬学会第133年会

2013年03月27日～2013年03月31日

横浜

- ⑤ 藤谷 明敏、信田 智哉、多田 教浩、三浦 剛、伊藤 彰近  
触媒量の単体ヨウ素を用いる三級アミン類と炭素求核との酸化的縮合反応  
日本薬学会第133年会  
2013年03月27日～2013年03月31日  
横浜
- ⑥ 松崎 葉子、多田 教浩、三浦 剛、伊藤 彰近  
フルオラスアントラキノンを用いる芳香環上メチル基の光酸素酸化反応  
日本薬学会第133年会  
2013年03月27日～2013年03月31日  
横浜
- ⑦ 信田 智哉、多田 教浩、三浦 剛、伊藤 彰近  
単体ヨウ素を触媒とした酸化的酸素-炭素結合形成反応の開発  
日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部 合同学術大会2012 岐阜  
2012年11月18日～2012年11月18日  
岐阜
- ⑧ 堀田 敏行、信田 智哉、多田 教浩、三浦 剛、伊藤 彰近  
一重項酸素酸化反応を経る $\beta$ -オキシエステル類の酸化転位タンデム反応の開発  
第38回反応と合成の進歩シンポジウム  
2012年11月05日～2012年11月06日  
東京
- ⑨ 古橋 草平、崔 蕾、多田 教浩、三浦 剛、伊藤 彰近  
光酸素酸化による過酸化水素の生成とワ

ワンポットエポキシ化反応への利用  
第 58 回日本薬学会東海支部 総会・大会  
2012年07月07日～2012年07月07日  
静岡

- ⑩ Tomoya Nobuta, Norihiro Tada, Tsuyoshi Miura, Akichika Itoh

One-Pot Metal-Free Syntheses of Acetophenones from Styrenes with Iodine  
19th International Conference on Organic Synthesis in conjunction with The 24th Royal Australian Chemical Institute Organic Conference

2012年07月01日～2012年07月07日  
(オーストラリア)

- ⑪ 信田 智哉、多田 教浩、三浦 剛、伊藤 彰近

光酸素酸化/脱ヨウ素化によるスチレン類からアセトフェノン類へのメタルフリー合成法の開発研究

日本薬学会第 132 年会  
2012 年 3 月 29 日

札幌市

- ⑫ 堀田 敏行、信田 智哉、多田 教浩、三浦 剛、伊藤 彰近

一重項酸素増感剤を用いた  $\beta$ -ケトエステル類のタンデム転位反応の開発

日本薬学会第 132 年会  
2012 年 3 月 29 日

札幌市

- ⑬ 立川 友麻、崔 蕾、松崎 葉子、多田 教浩、三浦 剛、伊藤 彰近

アントラキノン類を用いる 1,3-ジケトン類の光酸素酸化的開裂反応

日本薬学会第 132 年会  
2012 年 3 月 29 日

札幌市

- ⑭ 藤谷 明敏、信田 智哉、多田 教浩、三浦 剛、伊藤 彰近

光酸素酸化による芳香族カルビノール類から芳香族カルボン酸エステル類への直接合成法の開発

日本薬学会第 132 年会

2012 年 3 月 29 日

札幌市

- ⑮ 信田 智哉、多田 教浩、三浦 剛、伊藤 彰近

単体ヨウ素を用いる光酸素酸化/脱ヨウ素化によるスチレン類からアセトフェノン類の合成法の開発

第 14 回ヨウ素学会

2011 年 11 月 18 日

千葉市

- ⑯ 茜 茉衣、大久保 裕章、多田 教浩、三浦 剛、伊藤 彰近

分子状酸素とベンズアルデヒドを用いるアルケン類のワンポットエポキシ化反応

第 37 回反応と合成の進歩シンポジウム

2011 年 11 月 7 日

徳島市

- ⑰ 信田 智哉、多田 教浩、三浦 剛、伊藤 彰近

光酸素酸化/脱ヨウ素化によるスチレン類からアセトフェノン類へのワンポットメタルフリー合成法の開発

2011 年 光化学討論会

2011 年 9 月 6 日

宮崎市

[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

<http://www.gifu-pu.ac.jp/lab/gousei/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

伊藤 彰近 (ITO AKICHIKA)  
岐阜薬科大学・薬学部・教授  
研究者番号：10203126

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：