

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 22 日現在

機関番号：12605

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24790024

研究課題名(和文) 効率的複素環合成法を指向したアルキン化合物の新規カスケード反応の開発

研究課題名(英文) Development of novel cascade reactions of alkyne derivatives for the efficient synthetic procedures of heterocycles

研究代表者

齊藤 亜紀夫 (SAITO, AKIO)

東京農工大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：10339103

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

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反応や多成分連結型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)カルボアルコシキ化反応を経由する連続反応として、金触媒を用いる多環性イソクロマン合成法及び側鎖修飾型ベンゾフラン合成法を開発した。2)メタルフリーな多成分連結型反応として、超原子価ヨウ素試薬を用いる[2+2+1]環形成型オキサゾール合成法及びイミダゾール合成法を開発した。3)環化異性化反応を経由する連続反応として、超原子価ヨウ素試薬を用いる含フッ素オキサゾール合成法を開発した。

研究成果の概要(英文)：We have developed the efficient synthetic methods of heterocyclic compounds by means of cascade reactions and multi-component reactions based on each of the following reactions: 1) syntheses of polycyclic isochromane and benzofuran via Au-catalyzed carboalkoxylation reactions, 2) syntheses of oxazoles and imidazoles by metal-free [2+2+1]annulation reactions, and 3) syntheses of fluorinated oxazoles through hypervalent iodine-mediated cycloisomerization-fluorination reaction.

研究分野：有機合成化学

キーワード：アルキン 複素環 金触媒 ヨウ素試薬

1. 研究開始当初の背景

天然資源の乏しい本国において、炭素資源を有効活用しつつ、有用物質を供給する革新的な技術の開発は急務な研究課題である。また、環境負荷となる化学廃棄物を低減できる有機分子変換法は、現代の有機化学者に求められている使命の一つである。

複素環骨格は医薬品や農薬などの多岐にわたる有用物質に含まれる重要な骨格であるが、既存の方法論に基づく複素環合成法は過酷な反応条件や多段階の合成反応、化学量論量以上の活性化剤等を必要とする場合が多い。これらの有用物質を安定かつ低コストで供給していく上で、「資源の有効利用」や「環境問題」に配慮した新規かつ効率的な複素環合成法は、現在でも切望されている。

2. 研究の目的

本研究は、単一の触媒系を用いて一つのフラスコ内で逐次的に複数の変換反応(カスケード反応, 図1)を引き起こし、入手容易な出発物質から標的とする複素環化合物を一段階で合成できる有機分子変換法の開発を目的とした。カスケード反応は合成経路の短工程化や後処理の簡略化に寄与するだけでなく、多段階合成の各段階で排出される化学廃棄物(使用後の活性化剤等も含む)が軽減できる環境調和性の高い手法となる。さらに、カスケード反応に含まれている各反応は、炭素資源を有効活用できるように原子効率性の高い反応を計画した。

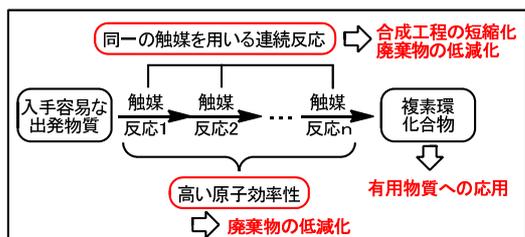
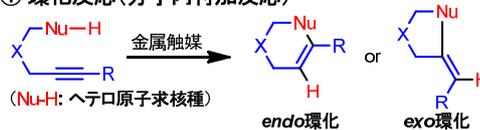


図1. 触媒的カスケード反応の概要

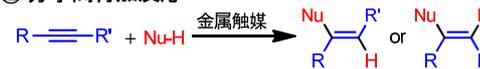
3. 研究の方法

アルキンは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へと誘導でき、その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(図2)。また、アルキンを用いるメタセシス反応は共役エノンのような官能性分子への変換が可能であり(図2)、遷移金属触媒が温和な条件での結合形成反応を可能にしていることから、新規な金属触媒系の開発によりアルキン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多様な反応性に注目し、付加反応やメタセシス反応のような原子効率性の高い反応を基盤とするカスケード反応に有効な金属触媒系について検討した。また、近年のレアメタル問題を考慮して、国内で自給可能なヨウ素を中心元素とする触媒や試薬についても併せて検討した。

① 環化反応(分子内付加反応)



② 分子間付加反応



③ メタセシス反応(ヘテロエン-インメタセシス反応)

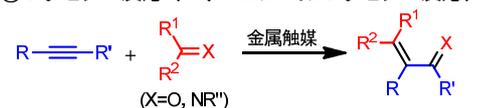


図2. 本研究の基盤となる反応

4. 研究成果

(1) *o*-アルキニルベンジルアルコール誘導体からの多環性イソクロマン合成法

o-アルキニルフェノールのカルボアルコキシ化反応は2,3-二置換ベンゾフランの簡便な合成法の一つとして有用である。しかし、一炭素長い*o*-アルキニルベンジルーエテル1の*α*-アルコキシアルキル基の転位を伴うカルボアルコキシ化反応は知られておらず、対応するイソクロメン誘導体Aが非芳香族性にに基づき、2位酸素原子の電子供与により、不安定な中間体Bを形成することが懸念される(図3下)。そこで、1のカルボアルコキシ化反応により形成される中間体Bと種々の求核種との側鎖修飾型イソクロメン合成法について検討した。その結果、カチオン性Au(I)触媒を用いることにより、1とMOM基で保護されたフェノール誘導体から多環性イソクロマン2が一段階で得られることを見出した(図3上)。

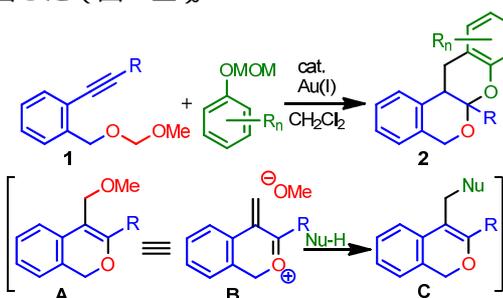


図3. 多環性イソクロマン合成

(2) *o*-アルキニルフェノール誘導体からの側鎖修飾型ベンゾフラン合成法

(1)の知見を基に、*o*-アルキニルフェノール3のカルボアルコキシ化反応を経由する側鎖修飾型ベンゾフラン合成法への展開を試みた。本反応では、カチオン性Au(III)触媒が有効であり、3とMe基で保護されたフェノール誘導体から対応するベンゾフラン4が一段階で得られることを見出した(図4)。



図4. 側鎖修飾型ベンゾフラン合成

(3) アルキンとニトリルとヨウ素試薬由来の酸素原子からの[2+2+1]環形成型オキサゾール合成法

報告者が以前に行った研究結果から、超原子価ヨウ素試薬が金属触媒と同様に、炭素-炭素三重結合の活性化に有効であることを見出した。そこで、アルキンとニトリルと超原子価ヨウ素試薬由来の酸素原子との[2+2+1]環形成反応について種々検討した(図5)。その結果、トリフルオロメタンスルホン酸(TfOH)とヨードシルベンゼン(PhIO)より調製されるヨウ素試薬を用いると、所望の環形成反応が好収率かつ完全な位置選択性で進行し、種々のアルキン化合物とニトリル化合物からオキサゾールが一段階で得られることを見出した。また、トリフルリイミド(Tf₂NH)をTfOHの代わりに用いると、所望の反応が室温で進行することを明らかにした。本手法は、非ステロイド系抗炎症薬である Oxaprodine の短工程合成にも応用可能であった(図6)。

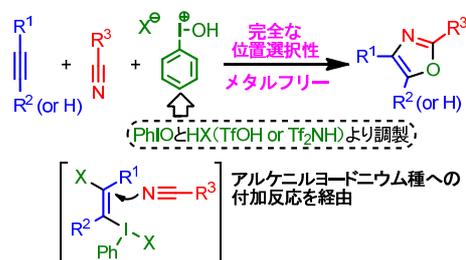


図5. [2+2+1]環形成型オキサゾール合成法

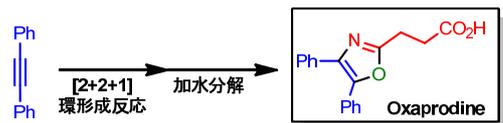


図6. Oxaprodineの短工程合成

これまでに、アルキンとニトリルと酸化剤由来の酸素原子との触媒的[2+2+1]環形成反応は金触媒反応と銅触媒反応の二例報告されているが、これらの手法は末端アルキンあるいは内部アルキンのどちらか一方にしか適用できない。一方、本手法は両アルキンに適用できることは特筆すべき点である。さらに、本手法において、超原子価ヨウ素試薬が「活性化剤」と「酸素原子供与体」として機能するため、本手法はレアメタル問題を考慮した環境調和型合成法と位置づけられる。

(4) アルキンとニトリルとヨウ素試薬由来の窒素原子からの[2+2+1]環形成型イミダゾール合成法

(3)の手法を、アルキンとニトリルと超原子価ヨウ素試薬 PhINTs 由来の窒素原子との[2+2+1]環形成型イミダゾール合成法へと拡張した。本反応では酸添加物として BF₃-ニトリル錯体が有効であり、対応するイミダゾールが完全な位置選択性かつ一段階で得られることを明らかにした(図7)。さらに本手法を、漢方薬 qiung laug から単離される天

然物 Catharsitoxin E の合成に応用した(図8)。

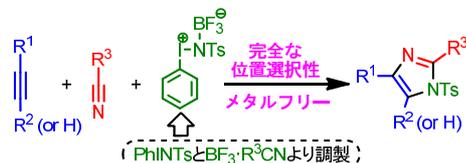


図7. [2+2+1]環形成型イミダゾール合成法

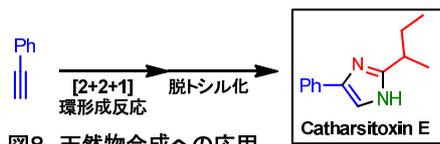


図8. 天然物合成への応用

(5) プロパルギルアミド誘導体の環化-フッ素化反応による含フッ素オキサゾール合成法

有機フッ素化合物は医・農薬などの物性に対して優れた特徴を発現することから、複素環化合物へのフッ素原子導入法が盛んに研究されてきている。その中で、環状骨格構築と同時にフッ素原子の導入を行える環化-フッ素化反応は魅力的な手法であり、遷移金属触媒を用いる環化-フッ素化反応を利用した含フッ素複素環合成法が開発されてきている。一方、報告者は側鎖に酸素官能基の導入を伴ったオキサゾール合成法として、超原子価ヨウ素試薬によるプロパルギルアミド誘導体の酸化的環化反応をすでに見出していたことから、超原子価ヨウ素試薬によるプロパルギルアミド誘導体のメタルフリーな環化-フッ素化反応の開発を行った(図9)。本反応は1,2-ジクロロエタン(DCE)中、加熱還流下で含フッ素ヨウ素試薬5を使用することにより効率的に進行し、対応する含フッ素オキサゾールが好収率で得られることを明らかにした。



図9. 含フッ素イミダゾール合成法

(6) ヨードニウムイオンによる活性化を利用したヘテロエン-インメタセシス反応

報告者は当初、1,4-ジインとアルデヒドとのヘテロ-インメタセシス反応より形成されるα-プロパルギルエノン中間体 D からフラン合成法の開発を計画した(図10)。しかしながら、従来のヘテロ-インメタセシス反応で有効な触媒系について種々検討したが、所望のフランは BF₃·OEt₂ を用いた際に最大33%で得られるのみであった。本反応を段階ごとに精査したところ、カルボニル基を活性化に有効なσ-酸性とカルボニル基を活性化に有効なπ-酸性をバランスよく兼ね備えた触媒の開発必要となった。

そこで、ヨードニウムイオンがσ-酸性とπ-酸性の両機能を有することに着目して、アルキンとアルデヒドとの分子間及び分子内へ

テロ-インメタセシス反応について検討した(図11)。その結果、ピス(ピリジン)ヨードニウム塩あるいは*N*-ヨードサクシミド由来のヨードニウムイオンが従来の触媒系よりも温和な条件(室温)下で本反応を触媒することを見出した。ヨードニウムイオンによる基質の活性化様式を¹³C-NMRで観察したところ、ヨードニウムイオンはアルキンとアルデヒドの両者を活性化することが明らかとなった。

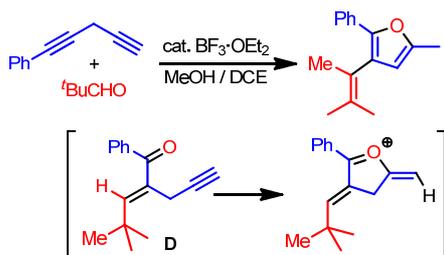


図10. ヘテロインメタセシス反応を経由するフラン合成法

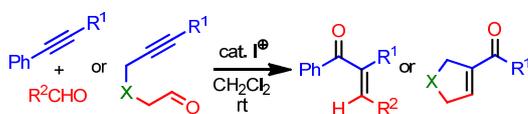


図11. ヨードニウムイオンによるヘテロインメタセシス反応

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計8件)

齊藤亜紀夫, 神原結衣, 柳生琢磨, 野口恵一, 吉村祥, Viktor V Zhdankin, Metal-Free [2+2+1]Annulation of Alkynes, Nitriles and N-Atoms from Iminoiodanes for Synthesis of Highly Substituted Imidazoles, *Adv. Synth. Catal.* **357**, 667–671 (2015), 査読有, DOI: 10.1002/adsc.201500032.

齊藤亜紀夫, 植松勇樹, 須藤耕平, 榛澤雄二, Formal N-Acylation Reaction of Azaaromatics with Acylzirconocene Chloride Complexes and 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol, *Adv. Synth. Catal.* **357**, 1049–1052 (2015), 査読有, DOI: 10.1002/adsc.201401108.

齊藤亜紀夫, 植松勇樹, 須藤耕平, 榛澤雄二, Three-Component Synthesis of Indolizines from Azaaromatic-Acetylenedicarboxylate Zwitterions with Acylzirconocene Chloride Complexes, *Heterocycles* **90**, 108–112 (2015), 査読有, DOI: 10.3987/COM-14-S(K)22.

齊藤亜紀夫, 榛澤雄二, アルキン類の触媒的逐次反応を基盤とする複素環合成法の開発, 有機合成化学協会誌 **72**, 246–256 (2014), 査読有, DOI: 10.5059/yukigoseikyokaisi.72.246.

齊藤亜紀夫, 桜井光, 須藤耕平, 村井洸介, 榛澤雄二, Reissert-type Acylation using Acylzirconocene Chloride Complexes, *Eur. J. Org. Chem.* 7295–7299 (2013), 査読有,

DOI: 10.1002/ejoc.201301264.

齊藤亜紀夫, 谷口彰啓, 神原結衣, 榛澤雄二, Metal-Free [2+2+1]Annulation of Alkynes, Nitriles, and Oxygen Atoms: Iodine(III)-Mediated Synthesis of Highly Substituted Oxazoles, *Org. Lett.* **15**, 2672–2675 (2012), 査読有, DOI: 10.1021/ol4009816.

齊藤亜紀夫, 兵頭菜緒, 榛澤雄二, Synthesis of Highly Substituted Oxazoles through Iodine(III)-Mediated Reactions of Ketones with Nitriles, *Molecules* **17**, 11046–11055 (2012), 査読有, DOI: 10.3390/molecules170911046.

齊藤亜紀夫, 須藤耕平, 飯村康一, 林未来, 榛澤雄二, Reissert-like Alkenylation of Azaaromatic Compounds with Alkenylzirconocene Chloride Complexes, *Heterocycles* **86**, 267–280 (2012), 査読有, DOI: 10.3987/COM-12-S(N)7.

〔学会発表〕(計16件)

篠本雪乃, 吉村祥, Viktor V. Zhdankin, 齊藤亜紀夫, 超原子価ヨウ素試薬を用いるアルデヒド誘導体のC-Hアジド化反応, 日本薬学会第135年会, 2015年3月28日, 兵庫県神戸市(神戸学院大学)

村井洸介, 齊藤亜紀夫, ヨードニウムイオンによる活性化を利用したアルキン-カルボニルメタセシス反応, 日本薬学会第135年会, 2015年3月26日, 兵庫県神戸市(神戸学院大学)

浅利直生, 齊藤亜紀夫, プロパルギルアミド誘導体の逐次的環化-フッ素化反応, 第37回フッ素化学討論会, 2014年10月30日, 大阪府大阪市(大阪府立男女共同参画・青少年センター)

小幡智之, 齊藤亜紀夫, 逐次的カルボアルコキシレーション-付加反応による多環性イソクロマン合成, 日本薬学会第134年会, 2014年3月29日, 熊本県熊本市(熊本市総合体育館)

神原結衣, 齊藤亜紀夫, メタルフリーな[2+2+1]環形成反応を利用したイミダゾール合成, 第39回反応と合成の進歩シンポジウム, 2013年11月6日, 福岡県福岡市(九州大学医学部百年講堂)

齊藤亜紀夫, 神原結衣, 谷口彰啓, 榛澤雄二, 三価ヨウ素試薬を用いる[2+2+1]環形成反応を利用した複素環合成法, 第103回有機合成化学シンポジウム, 2013年6月5日, 東京都港区(慶應義塾大学芝共立キャンパス)

齊藤亜紀夫, 効率的複素環合成法を指向したアルキン化合物の連続反応, 創薬基盤化学研究若手セミナー, 2013年2月8日, 滋賀県草津市(立命館大学びわこ・くさつキャンパス), 招待講演

齊藤亜紀夫, アルキン化合物の連続反応を利用した触媒的複素環合成法, 第3回

化学系若手研究者講演会,2012年9月11日,千葉県千葉市(千葉大学亥鼻キャンパス),招待講演
他8件(うち2件は国際学会)

〔図書〕(計1件)

齊藤 亜紀夫, 榛澤 雄二, Metathesis Reactions in Drug and Natural Product Synthesis (Chapter 24) In: V. Andrushko, N. Andrushko (eds) Stereoselective Synthesis of Drugs and Natural Products, John Wiley & Sons, Hoboken, 1836 (pp 687-731), 2013.

〔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.tuat.ac.jp/~akio-sai/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

齊藤 亜紀夫 (SAITO AKIO)

東京農工大学・大学院工学研究院・准教授

研究者番号: 10339103

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし