

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：35413

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25870983

研究課題名(和文) 不飽和結合の反応性を利用した新規メタルフリー反応の開発

研究課題名(英文) Development of novel metal-free reaction triggered by reactive unsaturated bond

研究代表者

岡本 典子 (OKAMOTO, Noriko)

広島国際大学・薬学部・助教

研究者番号：40535580

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：電子豊富なアリール置換アルキンにN-ヨードスクシンイミドとトリメチルシリルアジドで処理するとアルキン三重結合の切断が進行し、二分子のニトリル体が見いだされた。本反応は金属触媒非存在下に進行する興味深い反応である。一方、電子供与性基を持たないアルキンからは、 α -ジアジドケトンが得られることが明らかとなった。また、電子豊富なアリール基を持つ第1級プロパルギルアルコール誘導体からの3価ヒスマス触媒を用いたMeyer-Schuster転位と続く分子内1,4-付加によるワンポットキノロン合成を達成した。

研究成果の概要(英文)：A cleavage reaction of carbon-carbon triple bond of electron-rich diarylalkynes proceeds with N-iodosuccinimide and trimethylsilylazide, giving the corresponding nitriles in moderate to good yields. The reaction of aryl alkyl alkynes affords α -diazidoketones via the regioselective iodoazidation of alkynes. Electron-rich primary propargyl alcohols undergo bismuth(III)-catalyzed Meyer-Schuster rearrangement and successive 1,4-addition of alcohol to give α -alkoxyketones.

研究分野：有機化学

キーワード：タンデム反応 メタルフリー アルキン

1. 研究開始当初の背景

炭素-炭素不飽和結合への分子内ヘテロ原子(N, O, S など)の付加反応を利用した複素環の効率的合成法の開発は研究が盛んな分野である。このタイプの反応の利点として、基質の調製が容易であること、原子効率が良いこと、触媒設計を工夫することで反応形式や選択性を変化させることができることが挙げられる。しかしながら、高活性・高機能な触媒錯体は、一般に、高価であり非常に不安定なものも多く、特殊な設備や実験技術が要求される等の課題もある。

我々はこれまでにアルキニルアミドを基質とするワンポット含窒素複素環合成やアルキンへの位置および立体選択的付加反応を報告している。前者の反応は安定な基質から Hofmann 型転位により反応性の高いイソシアナートを系内で発生させてタンデム反応に利用するものであり、後者はアルキンの電子的な影響が反応の選択性に影響を与える結果となった。この結果をもとに高い反応性および置換基の性質を利用する金属触媒を用いない反応の開発に取り組んだ。

2. 研究の目的

炭素-炭素および炭素-ヘテロ原子不飽和結合の特性を利用し、生物活性化合物の合成に応用可能な新規反応手法を開発することを目的とする。また、入手容易な原料を使用したワンポット連続反応とし、複雑な操作を必要としないことも重視して行う予定である。具体的には、アルキン置換基の性質によって選択性が制御される付加反応、アルキンの金属を使用しない官能基変換について検討することとした。

3. 研究の方法

(1) 金属触媒を使用しないアルキンの官能基変換

金属触媒を用いるアルキン三重結合の切断反応は報告例があるが、金属触媒のない条件での反応はほとんど例がない。我々はアルキンの付加反応を検討する過程において金属触媒非存在下で切断反応が進行することを見いだした。そこでこの反応を精査し、反応条件の確立および適用範囲を明らかにすることを試みた。

(2) 電子豊富なアルキンの反応性を利用する新規タンデム反応の開発

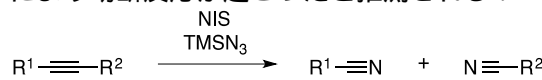
容易に合成可能であるプロパルギルアルコール誘導体を基質とし、電子豊富なアルキンの特性を利用した第1級プロパルギルアルコールの Meyer-Schuster 転位の検討を行った。また、生じたビニルケトンへの1,4-付加を連続的に行うワンポット反応を試みた。

4. 研究成果

(1) アルキン三重結合の切断反応

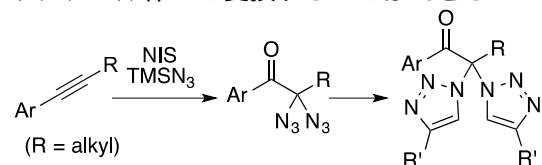
アセトニトリル/ジクロロエタン混合溶媒中、電子豊富なジアリールアルキンを N-

ヨードスクシンイミドおよびトリメチルシリルアジドと反応させると、アルキン三重結合の切断反応が進行し2当量のニトリルへと変換されることを見出した。三重結合のヨードアジド化により、ヨードアルケニルアジドを経由したのちパラ位電子供与性基の影響により切断反応が起こったと推測される。



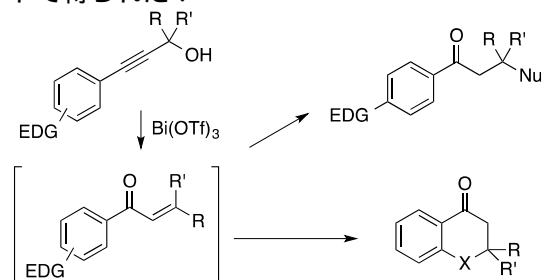
(2) アルキンへの位置選択的な iodoazidation を経由するジアジドケトンの合成

前述のアルキンに対する金属を使用しない三重結合切断反応の応用として、電子供与性基を持たないアリール基とアルキル基が置換したアルキンに対する反応の詳細を検討した。その結果、位置選択的な iodoazidation による azidoiodoalkene を経由して α,α -ジアジドケトンが得られることを見いだした。 α,α -ジアジドケトンは Huisgen 環化によりピストリアゾール体へと変換することができる。



(3) 3 価ビスマス触媒を用いたプロパルギルアルコールのタンデム反応

アルコール存在下、プロパルギルアルコール誘導体をトリフルオロメタンスルホン酸ビスマス(III)で処理すると、Meyer-Schuster 転位による α,β -不飽和ケトンの生成と続くアルコールの1,4-付加により β -アルコキシケトンが得られた。また、分子内にカルバメート基を有する基質を用いて反応を行ったところ、 α,β -不飽和ケトンへのカルバメート窒素の分子内1,4-付加によりキノロンがワンポットで得られた。



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4件)

Noriko Okamoto, Takuya Sueda, Hideki Minami, Yoshihisa Miwa, Reiko Yanada
Regioselective Iodoazidation of Alkynes:
Synthesis of α,α -Diazidoketones
Organic Letters, **2015**, *17*, 1336–1339.
DOI: 10.1021/acs.orglett.5b00395

査読有

Noriko Okamoto, Takuya Sueda, Reiko Yanada

Bi(OTf)₃-Catalyzed Tandem Meyer-Schuster Rearrangement and 1,4-Addition to the Resulting Vinyl Ketone

The Journal of Organic Chemistry, **2014**, *79*, 9854–9859.

DOI: 10.1021/jo5017663

査読有

Noriko Okamoto, Kei Takeda, Reiko Yanada
N-Carboxylated-2-substituted Indoles and 2,3-Disubstituted-2,3-dihydro-4-quinolones from 2-Alkynylbenzamides

Organic Syntheses, **2014**, *91*, 27–38.

DOI: 10.15227/orgsyn.091.0027

査読有

Noriko Okamoto, Minoru Ishikura, Reiko Yanada

Cleavage of Carbon–Carbon Triple Bond: Direct Transformation of Alkynes to Nitriles

Organic Letters, **2013**, *15*, 2571–2573.

DOI: 10.1021/ol401311h

査読有

[学会発表](計 12 件)

佐藤 岳春, 末田 拓也, 岡本 典子, 柳田 玲子

アレニミドを活用する α -ヒドロキシアレナミドの合成とその分子内環化反応

日本薬学会第 135 年会(神戸)

2015 年 3 月 27 日(金)

デザイン・クリエイティブセンター神戸 (KIITO)

南 英輝, 末田 拓也, 岡本 典子, 三輪 嘉尚, 柳田 玲子

2-アルキニルベンズアミド誘導体のタンデム反応によるイミノイソクマリン合成 (2)

日本薬学会第 135 年会(神戸)

2015 年 3 月 27 日(金)

デザイン・クリエイティブセンター神戸 (KIITO)

坂口 貴胤, 末田 拓也, 岡本 典子, 柳田 玲子

オルト置換アルキニルベンゼン誘導体の特性を活用する新規タンデム反応の開発

日本薬学会第 135 年会(神戸)

2015 年 3 月 27 日(金)

デザイン・クリエイティブセンター神戸 (KIITO)

杉原 諒, 末田 拓也, 岡本 典子, 柳田 玲子

イニミドを活用する 5-アミノ-イソキサゾールの合成

日本薬学会第 135 年会(神戸)

2015 年 3 月 27 日(金)

デザイン・クリエイティブセンター神戸 (KIITO)

末田 拓也, 岡本 典子, 柳田 玲子

Ynimide を用いる α -hydroxy ynamide の合成と oxazole 誘導体への異性化反応

第 40 回反応と合成の進歩シンポジウム

2014 年 11 月 11 日(火)

東北大学 川内萩ホール

佐藤 岳春, 末田 拓也, 岡本 典子, 柳田 玲子

インイミドへの炭素求核剤の付加とオキサゾールへの異性化反応

第 53 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(広島)

2014 年 11 月 8 日(土)

広島国際会議場

南 英輝, 末田 拓也, 岡本 典子, 三輪 嘉尚, 柳田 玲子

2-アルキニルベンズアミド誘導体のタンデム反応によるイミノイソクマリン合成

第 53 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(広島)

2014 年 11 月 8 日(土)

広島国際会議場

Noriko Okamoto, Reiko Yanada

Cleavage of Carbon–Carbon triple bond

The International Symposium on Reactive Intermediates and Unusual Molecules (ISRIUM) 2014

(ISRIUM) 2014

2014 年 4 月 3 日(木)

Aster Plaza

谷口 彰正, 岡本 典子, 柳田 玲子

三重結合の特性を活用する新規タンデム反応の開発

日本薬学会第 134 年会(熊本)

2014 年 3 月 29 日(土)

熊本市総合体育館

亀岡 大樹, 岡本 典子, 柳田 玲子

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)

日本薬学会第 134 年会(熊本)

2014 年 3 月 29 日(土)

熊本市総合体育館

岡本 典子, 柳田 玲子

炭素-炭素三重結合の切断反応

第 39 回反応と合成の進歩シンポジウム

2013 年 11 月 5 日(火)

九州大学 医学部 百年講堂

亀岡 大樹, 岡本 典子, 柳田 玲子

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

第 53 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)

2013 年 10 月 26 日(土)

松山大学

[図書](計 件)

[産業財産権]

出願状況（計 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 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岡本 典子 (OKAMOTO, Noriko)
広島国際大学・薬学部・助教
研究者番号：40535580

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし