

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 7 日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26410051

研究課題名(和文) オルト官能基化ベンジルアジドを用いるヘテロ環合成

研究課題名(英文) Heterocycle synthesis utilizing ortho-functionalized benzyl azides

研究代表者

小林 和裕 (KOBAYASHI, Kazuhiro)

鳥取大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：90161976

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：入手容易な出発原料から簡単に合成できる、オルト位(ベンゼン環の隣り合った位置)に官能基(化学的な反応がし易い置換基)を有するベンジルアジド(トルエンのベンゼン環のメチル基の3個の水素原子のうちの1個が、3個の窒素原子で構成されたアジドと呼ばれる原子団で置き換えられた化合物)誘導体を用いて、従来の方法では構築が困難であり、かつ医薬や農薬などの創製に役立つ可能性の高いヘテロ環(環の構成元素として、窒素、酸素、硫黄などのヘテロ原子を含む環状化合物)誘導体や新規ヘテロ環骨格の簡便かつ一般的な合成法を10方法開発した。

研究成果の概要(英文)：Ten simple and efficient methods for the general preparation of heterocyclic derivatives (cyclic compounds containing more than one hetero atom, such as nitrogen, sulfur or oxygen, in the ring(s)), which are hard or impossible to construct by previous conventional methods, utilizing ortho-functionalized benzyl azides (benzene derivatives having a azidomethyl: $-CH_2N_3$ group and a functional (labile) group adjacent to each other of the benzene ring) have been developed. The benzyl azides can be prepared from readily available starting materials utilizing simply operational sequences. The products prepared are of highly potential use for creation of new medicines or agricultural medicines.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ベンジルアジド ソインドリノン ヘテロ環 ペンゾトリアジン 臭素-リチウム交換 aza-Wittig反応 Staudinger反応 キナゾリン イ

1. 研究開始当初の背景

(1) ヘテロ環化合物は、高付加価値有機材料である医薬や農薬などの大半を占めるなど、極めて重要な有機化合物である。特に、縮合ヘテロ環系を基本骨格とした化合物のなかには、部分構造として生物活性を示すものが数多くある。さらに、より複雑な構造のヘテロ環化合物の合成中間体としても有用であることなどから、本研究での主なターゲットであるキナゾリンやイソインドリノン誘導体など縮合ヘテロ環誘導体のより簡便かつ一般的な合成法の開発が、最近特に重要な課題になっていた。

(2) 申請者は、長年にわたって、ヘテロ環骨格の簡便合成法の開発研究を行ってきた。なかでも、オルト位に官能基を有するフェニルイソシアニドやフェニルイソチオシアナート誘導体を出発物質として用いたヘテロ環化合物の合成を行い、数多くの成果を挙げ、公表してきた。

(3) そして、これらを発展させた研究として、イソチオシアナート基への変換も可能なアジド基を、オルト位に官能基を有するベンジル位に持つ化合物を出発原料として用いることにより、多様なヘテロ環化合物を合成できるのではないかと考え、研究に着手することとした。

2. 研究の目的

(1) オルト位に官能基を有するベンジルアジド誘導体を出発物質として、既に有用性が広く知られているヘテロ環誘導体だけでなく、従来の方法では構築が極めて困難であった誘導体、さらに新規ヘテロ環骨格の簡便一般的合成法の開発を目的とした。

(2) これらはベンゼン環縮環ヘテロ環であるが、ベンゼン環がピリジン環に置き換わった誘導体の合成法に応用できるかどうかを検討することも目的とした。

(3) 最近のヘテロ環合成には、高価な触媒を用いたもの、出発原料の入手が容易でないものや、反応条件の厳しいものも多いが、本研究では、入手が極めて容易な化合物を出発原料とし、極めて安全かつ簡便な操作により、温和な条件で行える方法の開発を目的とした。

3. 研究の方法

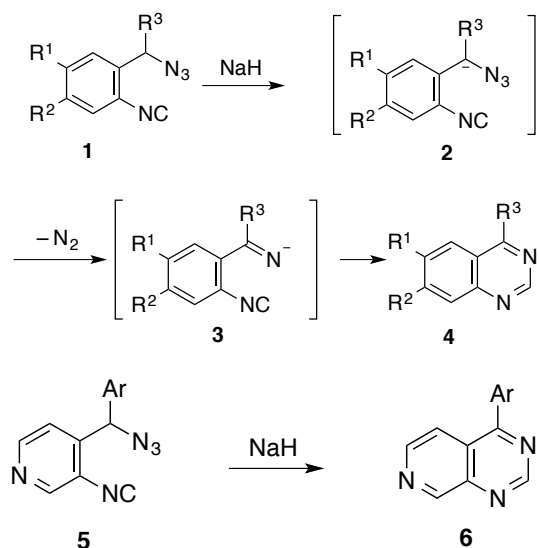
(1) まず、入手が容易な出発原料から合成できる、オルト位に官能基を有するベンジルアジド誘導体を前駆体として、従来の方法では構築が極めて困難であったヘテロ環誘導体や新規ヘテロ環骨格を簡便に合成できる反応条件を見いだした。

(2) 次に、その合成法が一般性を示すこと

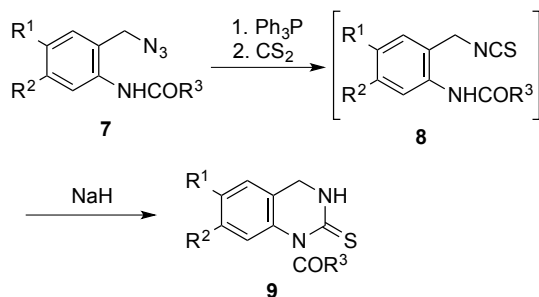
を、多様な置換基を有する前駆体にも適用できること明らかにした。

4. 研究成果

(1) 2-イソシアノベンジルアジド誘導体 **1** を、水素化ナトリウムと反応させると、ベンジルアニオン **2** が発生し、脱窒素が起こることによりベンジリデンアミニドアニオン **3** が生成した。これが、分子内でイソシアノ基を攻撃することにより、キナゾリン誘導体 **4** が生成することを見いだした。また、出発原料のベンゼン環をピリジン環に置き換えた基質 **5** でも同様の反応に適用することができ、7-アザキナゾリン誘導体 **6** を合成できることを明らかにした。

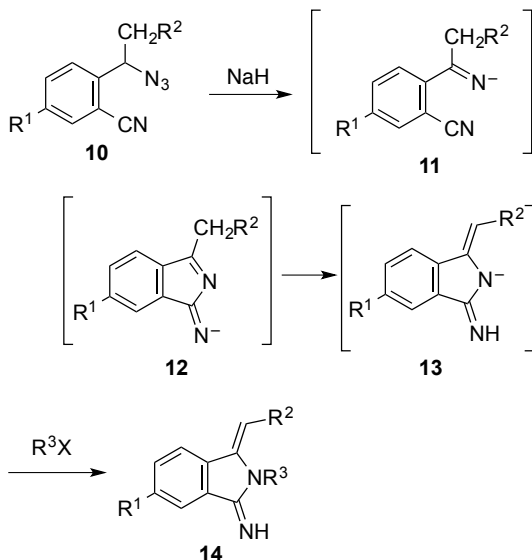


(2) 2-(アシルアミノ)ベンジルアジド誘導体 **7** をトリフェニルホスフィンと反応させた後、二硫化炭素で処理することにより、2-(アシルアミノ)ベンジルイソチオシアナート誘導体 **8** を反応溶液中で発生することができた。ここに水素化ナトリウムを加え、分子内環化を行うことにより、1-アシル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1*H*)-オン誘導体 **9** を一般的に合成できることを見いだした。

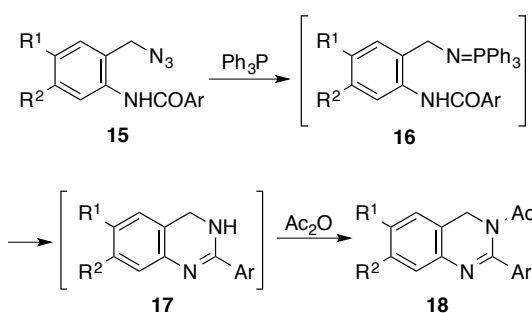


(3) 2-シアノベンジルアジド誘導体 **10** を、水素化ナトリウムで処理すると、上記 (1) と同様にベンジリデンアミニドアニオン中

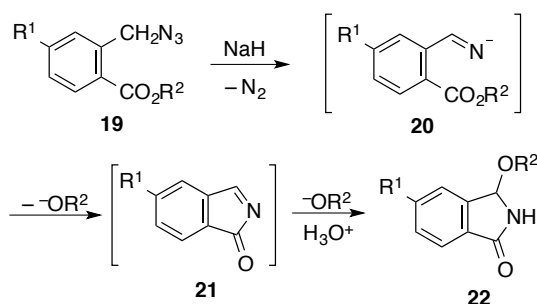
間体 **11** が発生し、シアノ基への分子内攻撃により環化した中間体 **12** のプロトン移動により中間体 **13** となり、ハロゲン化アルキルとの反応により、2-アルキル-3-アルキリデン-2,3-ジヒドロ-1*H*-イソインドール-1-イミン誘導体 **14** を一般的に合成できることを見いだした。



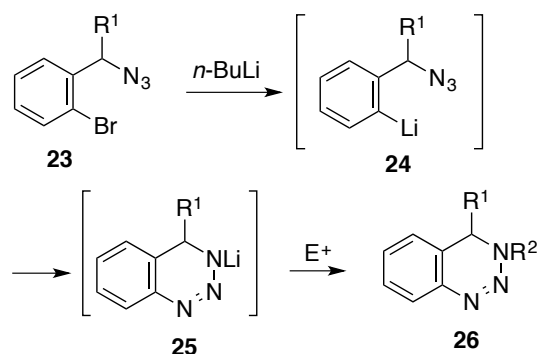
(4) 2-(アロイルアミノ)ベンジルアジド誘導体 **15** を、トリフェニルホスフィンと反応させると、アザホスホラン中間体 **16** が生成した。この中間体は、分子内アザ-Wittig 反応を起こし、2-アリーール-3,4-ジヒドロキナゾリン誘導体 **17** を生成し、2-アセチル化体 **18** として単離できることを見いだした。



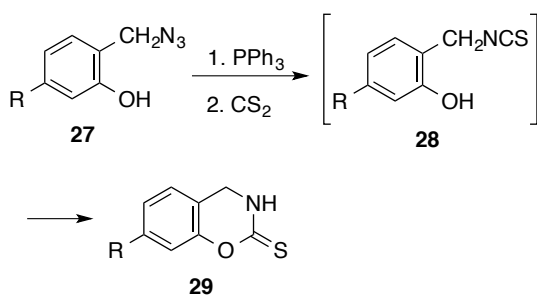
(5) 2-(アルコキシカルボニル)ベンジルアジド誘導体 **19** を水素化ナトリウムで処理すると、上記 (1) および (3) と同様にベンジルアニオンが発生、脱窒素を経てベンジリデンアミノアニオン中間体 **20** が生成した。アニオンのエステルへの攻撃により、環化生成物 **21** がまず生成し、先の環化の際に脱離したアルコシドイオンが 3 位を攻撃し、3-アルコキシ-2,2-ジヒドロ-1*H*-イソインドール-1-オン誘導体 **22** が得られることがわかった。



(6) 2-ブロモベンジルアジド誘導体 **23** をブチリチウムで処理すると、臭素-リチウム交換により発生した 2-リチオベンジルアジド誘導体 **24** が分子内環化した。生成した中間体 **25** を親電子剤で補足することにより、3-置換 3,4-ジヒドロ-1,2,3-トリアジン誘導体 **26** を簡便かつ一般的に合成できることを明らかにした。

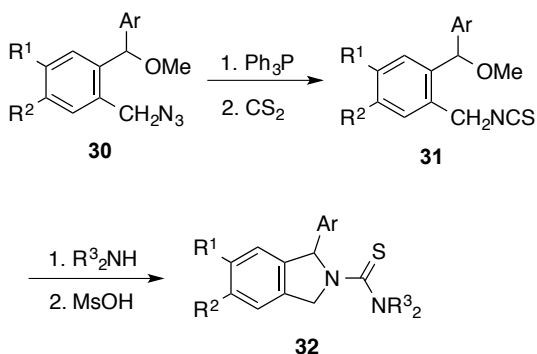


(7) 2-ヒドロキシベンジルアジド誘導体 **27** を、トリフェニルホスフィン次いで二硫化炭素で処理すると、対応する 2-ヒドロキシベンジルイソチオシアナート誘導体 **28** となり、これらはそのまま環化し、3,4-ジヒドロ-2*H*-1,3-ベンズオキサジン-2-チオン誘導体 **29** を合成できることを見いだした。

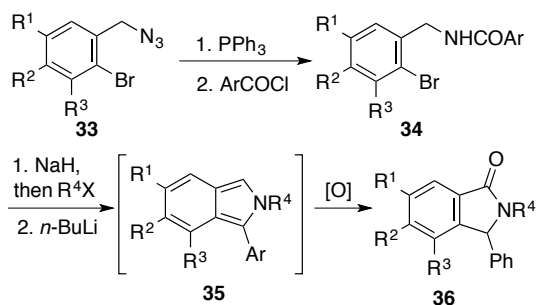


(8) 2-[アリーール(メトキシ)メチル]ベンジルアジド誘導体 **30** を、トリフェニルホスフィン次いで二硫化炭素で処理すると、対応する 2-[アリーール(メトキシ)メチル]ベンジルイソチオシアナート誘導体 **31** へと誘導できた。これに第二級アミンを付加させ、チオ尿素誘導体とした後、濃臭化水素酸を用いて環

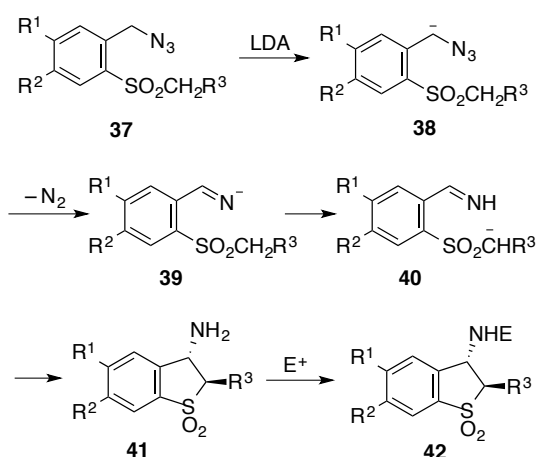
化させることにより、*N,N*-二置換 1-アール-1,3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-カルボチオアミド誘導体 **32** を合成できることを見いだした。



(9) 2-ブロモベンジルアジド誘導体 **33** を、トリフェニルホスフィン次いで塩化アロイルで処理すると、対応する *N*-(2-ブロモベンジル)ベンズアミド誘導体 **34** へと誘導できた。*N*-アルキル化した後、ブチルリチウムと反応させることにより、2-アルキル-3-アール-2,3-ジヒドロ-1*H*-イソインドール-1-オン誘導体 **36** を合成できることを見いだした。反応系中で生成した、2*H*-イソインドール誘導体 **35** が、反応後の水処理の際酸化されたものと思われる。



(10) 2-(アルキルスルホニル)ベンジルアジド誘導体 **37** を、リチウムジイソプロピルアミド (LDA) で処理すると、まずベンジルアニオン中間体 **38** が発生し、窒素の脱離によりベンジリデンアミドイオン中間体 **39** となり、プロトン移動により生成したスルホニル基の α -アニオン **40** が分子内環化し、2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-アミン 1,1-ジオキシド誘導体 **41** が生成した。これら生成物は、*N*-アシル体 **42** として単離した。



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 9 件)

1) Kazuhiro Kobayashi, Hiroki Inouchi, Naoki Matsumoto, Yuuki Chikazawa: "Synthesis of 3,4-Dihydro-2*H*-1,3-benzoxazine-2-thiones via Cyclization of 2-(1-Isouthiocyanatoalkyl)phenols," *Heterocycles*, Vol. 93, pp. 63–74 (2016). 査読有

2) Kazuhiro Kobayashi, Yuuki Chikazawa: "A convenient synthesis of 2-alkyl-3-aryl-2,3-dihydro-1*H*-isindol-1-ones by the reaction of *N*-alkyl-*N*-[(2-bromophenyl)methyl]benzamides with butyllithium," *Tetrahedron*, Vol. 72, pp. 5100–5105 (2016). 査読有

3) Kazuhiro Kobayashi, Yuuho Shigemura, Miyuki Tanmatsu: "Synthesis of *N,N*-Disubstituted 1-Aryl-1,3-dihydro-2*H*-isindole-2-carbothioamides," *Heterocycles*, Vol. 92, pp. 844–856 (2016). 査読有

4) Kazuhiro Kobayashi, Yuuki Chikazawa: "One-Pot Synthesis of 3-Substituted 3,4-Dihydro-1,2,3-benzotriazine Derivatives Based on the Reaction of σ -Bromobenzyl Azides with Butyllithium," *Helv. Chim. Acta*, Vol. 99, pp. 33–36 (2016). 査読有

5) Kazuhiro Kobayashi, Yuuki Chikazawa, Kosuke Ezaki: "One-Pot Synthesis of 3-Alkoxy-2,3-dihydro-1*H*-isindol-1-ones by the Reactions of 2-(Azidomethyl)benzoates with NaH," *Helv. Chim. Acta*, Vol. 98, pp. 604–610 (2015). 査読有

6) Kazuhiro Kobayashi, Naoki Matsumoto, Mika Nagashima, Hiroki Inouchi: "One-Pot Synthesis of 3-Acetyl-2-aryl-3,4-dihydroquinazolines from *N*-[2-(Azidomethyl)phenyl]benzamides Utilizing Intramolecular Aza-Wittig Reaction," *Helv. Chim. Acta*, Vol. 98, pp.

184–190 (2015). 査読有
 7) Kazuhiro Kobayashi, Kosuke Ezaki, Ippei Nozawa: “Synthesis of 2-Substituted 3-Alkylidene-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-imines through Cyclization of [1-(2-Cyanophenyl)alkylidene]aminide Intermediates Generated from the Reaction of 2-(1-Azidoalkyl)benzonnitriles with NaH,” *Helv. Chim. Acta*, Vol. 97, pp. 1624–1629 (2014). 査読有
 8) Kazuhiro Kobayashi, Naoki Matsumoto: “Synthesis of 1-Acyl-3,4-dihydroquinazoline-2(1*H*)-thiones by Cyclization of *N*-[2-(Isothiocyanatomethyl)phenyl] Amides Generated *in situ* from *N*-[2-(Azidomethyl)phenyl] Amides,” *Helv. Chim. Acta*, Vol. 97, pp. 923–930 (2014). 査読有
 9) Kosuke Ezaki, Kazuhiro Kobayashi: “A Novel Synthesis of Quinazolines by Cyclization of 1-(2-Isocyanophenyl)-alkylideneamines Generated by the Treatment of 2-(1-Azidoalkyl)phenyl Isocyanides with NaH,” *Helv. Chim. Acta*, Vol. 97, pp. 822–829 (2014). 査読有

[学会発表] (計 6 件)

1) 近澤優輝、小林和裕 「*o*-アルキルスルホニルベンジルアジドの LDA による脱プロトン化で開始される合成反応」 2016 年日本化学会中国四国支部大会、平成 28 年 11 月 5 日、香川大学幸町キャンパス (香川県高松市)
 2) 近澤優輝、小林和裕 「*o*-プロモベンジルアジドを用いる 1, 2, 3-ベンゾトリアジン及びイソインドリノン誘導体の合成」 第 45 回複素環化学討論会、平成 27 年 11 月 20 日、早稲田大学国際会議場 (東京都新宿区)
 3) 重村雄歩、江崎光佑、小林和裕 「ベンゾ[c]チオフェン-1(3*H*)-イミンおよびイソインドール-2-カルボチオアミド誘導体の合成」 第 45 回複素環化学討論会、平成 27 年 11 月 20 日、早稲田大学国際会議場 (東京都新宿区)
 4) 井ノ内宏樹、近澤優輝、江崎光佑、小林和裕 「2-(アジドメチル)ベンゾエート誘導体の脱窒素-環化による 3-アルコキシイソインドリノンの合成」 日本化学会第 95 春季年会、平成 27 年 3 月 28 日、日本大学理工学部船橋キャンパス (千葉県船橋市)
 5) 近澤優輝、小林和裕 「*o*-リチオベンジルアジドの環化による 1-アシル-1, 4-ジヒドロ-1, 2, 3-ベンゾトリアジンの合成」 日本化学会第 95 春季年会、平成 27 年 3 月 28 日、日本大学理工学部船橋キャンパス (千葉県船橋市)
 6) 井ノ内宏樹、松本直記、小林和裕 「*o*-(1-イソチオシアナートアルキル)フェノール誘導体の環化による 3, 4-ジヒドロ-2*H*-1, 3-ベンズオキサジン-2-チオン誘導体の合成」 2014 年日本化学会中国四国支部大会、平成

26 年 11 月 9 日、山口大学吉田キャンパス (山口県山口市)

[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]
 ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小林 和裕 (KOBAYASHI, Kazuhiro)
 鳥取大学・工学研究科・准教授
 研究者番号：90161976

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()