

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 8 日現在

機関番号：35413

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460025

研究課題名(和文) 不飽和結合の置換基効果を活用する新規タンデム反応の開発と創薬への応用

研究課題名(英文) Investigation of tandem reaction using advantage of the substitution effect 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) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：ピスマス(III)触媒を用いたプロパルギルアルコールのタンデム反応の研究から4-キノロン体をワンポットで得ることに成功した。さらにアルキンに対する位置選択的なヨードアジテーションを経るジアジドケトンの合成法を確率した。またアレニルケトンを経由する反応により、 $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンが得られ、さらに、 $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン、ベンゾフラン体やインドール体に導くことに成功した。2-アルキニルフェニル誘導体のアリール化-閉環反応の検討により、イミノイソクマリン体、ベンゾキサジン-2-オン体、ベンゾキサジン-2-アミン体、2,3-二置換インドール体の合成法を確立することができた。

研究成果の概要(英文)：We succeeded in Bi(OTf)<sub>3</sub>-catalyzed tandem Meyer-Schuster rearrangement and 1,4-addition to the resulting vinyl ketone, regioselective iodoazidation of alkynes to form  $\alpha,\beta$ -Diazidoketones, tandem reaction of enynyl acetate, copper-catalyzed tandem amide N-arylation and regioselective cyclization of 2-alkynylbenzamides, and regioselective arylative ring-closing reaction of 2-alkynylphenyl derivatives to form arylated benzoxazin-2-ones, benzoxazin-2-amines and 2,3-disubstituted indoles.

研究分野：医歯薬学

 キーワード：位置選択的 プロパルギルアルコール Meyer-Schuster転位 4-キノロン タンデム反応 インドール  
hypervalent arylation

## 様式 C-19、F-19、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

安定で安価なアミドを原料とするイソキノリン類の合成法がLarockら(*J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 1432)により報告された。我々は不活性なアミドを、反応性に富むイソシアナート中間体に変換し、不飽和結合の特性を活用し、インドール、イソキノリン、大員環ピスインドールに導くことに成功した(*Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9693, *SYNFACT*, **2010**, 283, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 7615)。さらに中間体のアルキン部位とアルデヒドの[2+2]反応、続く分子内窒素の1,4-付加反応を経て、抗腫瘍活性等の生理活性が期待されるキノリン-4-オン骨格の合成を達成した(*J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9139)。

また、三重結合に結合する芳香環化合物の置換基R<sup>1</sup>の電子効果を利用して、位置および立体選択的なenynyl acetateの合成法を確立し(*J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9133)、続く分子内環化、転位反応を経由する多置換フラン誘導体の合成を報告した(*J. Org. Chem.* **2012**, 77, 3944)。

さらに、研究中に遭遇した非常に興味深い炭素-炭素三重結合の切断反応を詳細に検討した。近年、金属触媒による三重結合切断反応はYamamotoら(*J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6646)、Liuら(*J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 11332)、Jiangら(*J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 5030)により報告され、また、MCPBAによる三重結合切断反応がOchiaiら(*J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 1382)により報告されている。我々が見出した新規三重結合切断反応は金属触媒を用いることなく、NISとTMSN<sub>3</sub>により切断が起こり二種類のニトリル体が生成することから、メカニズム的に大変興味深く、更なる研究を継続中である (*Org. Lett.* **2013**, 15, 2571, Top 10 Most Read Articles from Organic Letters in Q2 2013), *SYNFACT*, **2013**, 840)。

### 2. 研究の目的

『不飽和結合の置換基効果を活用する新規タンデム反応の開発と創薬への応用』では、不飽和結合に及ぼす置換基の電子的効果の利用が鍵となる。得られる知見を基にさらに以下の研究に発展させる。

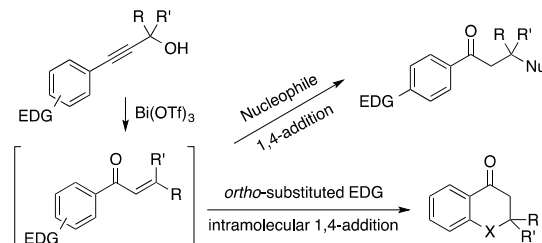
- (1) 炭素-炭素三重結合の置換基の電子的特性を活用し、多様な構造の化合物骨格を合成する。
  - (2) 高い反応性が期待されるアレノンを経由する新規タンデム反応の開拓を目指す。
  - (3) アルキニルアルコールの特性を生かす新規タンデム反応を達成する。
  - (4) 位置および立体選択的二官能基化アルケンの合成法を確立する。
- 新たに開発した上記反応を創薬分野へ応用することを最終目的とする。

### 3. 研究の方法

- (1) 炭素-炭素三重結合の置換基の電子的特性を活用する反応では、プロパルギル基、アジド基、チオウレア基等の導入をはじめとする種々の求核剤、求電子剤との反応を検討し、種々の骨格に導く方法を確立する。
- (2) アレノンを経由するワンポット反応では高い反応性が期待されるアレノン中心炭素に対する求核剤の導入、続くタンデム反応を種々検討する。
- (3) アルキニルアルコールの特性を生かす新規タンデム反応を開拓する。
- (4) 位置および立体選択的二官能基化アルケンの合成では種々の求電子剤、求核剤による反応の違いを利用し、位置および立体選択的多置換オレフィン類のワンポット合成を目指す。

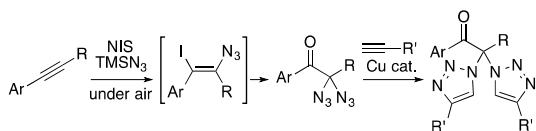
### 4. 研究成果

(1) ビスマス(III)触媒を用いたプロパルギルアルコールのタンデム反応の研究 プロパルギルアルコール誘導体をアルコール存在下、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転位により $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンが生成し、続いてアルコールが1,4-付加し $\beta$ -アルコキシケトンが得られた。この反応を芳香環のオルト位にカルバメート基を有する化合物に適用したところ、中間体の $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンへのカルバメート窒素の1,4-付加反応が進行し、対応する4-キノロン体をワンポットで得ることに成功した。

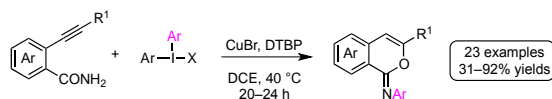


(2) アルキンへの位置選択的なヨードアジデーションを経るジアジドケトンの合成 2013年に報告した金属触媒を用いない三重結合の切断反応の応用として、芳香環上に電子供与性の置換基を持たないアリール基とアルキル基が置換したアルキンに対する*N*-ヨードスクシンイミドとトリメチルシリルアジドの付加反応を検討した。その結果、一般的な位置選択性すなわちベンジル位の炭素がカチオン性を有し求核剤の攻撃を受けると予想される選択性とは逆の位置選択性を示すヨードアジデーション化が進行し、主に*Z*-アジドヨードアルケンが得られた。*E*-体よりも*Z*-体が主となる理由としてエネルギー的安定性と"cis-effect"が考えられた。エネルギー的安定性に関しては計算化学の検討から*Z*-体の方が*E*-体よりも2kcal/mol以上安定であるという結果を得た。さらにアジドヨードアルケン中間体を経由して $\alpha,\alpha$ -ジアジドケトンが生成することが明らかとなった。同

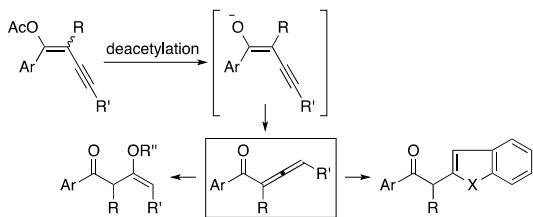
様の反応をNISの代わりにNBSを用いて行うと一般的な位置選択性が見られた。



(3) 2-アルキニルベンズアミドとジアリールヨードニウム塩の反応 2-アルキニルベンズアミドを原料とし、銅塩を触媒としてジアリールヨードニウム塩を反応させ、酸化のアリール化を検討した。三重結合炭素にアリール化が起きると予想していたが、アミド置換基の電子求引性により三重結合の電子密度が減少していたため三重結合炭素はアリール化されず、実際はアミドの窒素原子にアリール化が起きた。さらに銅塩触媒による6-endo-dig環化反応が進んだ。環化の際の求核部位はアミドの窒素原子と予想していたが、実際は酸素原子が求核攻撃を行い、生物活性で興味を持たれるイミノイソクマリン体を良好な収率で得ることに成功した。中間体を特定するためにアミドの窒素をフェニル化した2-アルキニルベンズアミドを合成しその反応を検討した結果、これ以外にも中間体が存在することが示唆された。

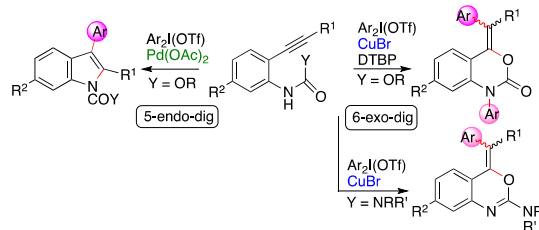


(4) アレニルケトンを経由するワンポット反応 当研究室で確立した立体選択的合成法により得られるエニルアセテートを原料とし、これを加水分解することによりアレニルケトンが中間に生成することが判明した。アレニルケトンのβ位に求核試薬としてアルコールが反応すると、立体選択的にトランス体のβ, γ-不飽和ケトンが得られた。分子内にアルコール部位を有する場合、環化反応が進行し、さらに異性化反応によりα,β-不飽和ケトンが得られた。オルト位に水酸基やアミノ基を有する芳香環がsp炭素に結合したエニルアセテートを原料としたところワンポットでベンゾフラン体やインドール体を得ることに成功した。



(5) 2-アルキニルフェニル誘導体の位置選択的アリール化-閉環反応 ジアリールヨードニウム塩-銅触媒を用いる炭素原子のアリール化は有用な方法として近年研究が盛んであるが、酸素原子、窒素原子のアリール化に関してはあまり知られていない。そこで分子内に求核性を有する部位として三重結合、酸素原子、窒素原子をもつ化合物を原料として、どのような反応性を示すのかについて検討した。2-アルキニルベンズアミド

を原料とする反応ではアミド置換基の電子求引性によりオルト位の三重結合の電子密度が減少するためか、三重結合炭素はアリール化されず、アミドの窒素原子にアリール化がおり、さらに銅触媒による6-endo-dig環化反応が進み、生物活性を示す可能性があるイミノイソクマリン誘導体を得ることに成功した。次に芳香環につく置換基が電子供与性のカルバメートやウレア誘導体を用いるジアリールヨードニウム塩-銅触媒の反応について検討した。芳香環につく置換基が電子供与性の場合、三重結合炭素の電子密度が上がり、炭素原子のアリール化が効率良く進行することが判明した。環化の様式は先のアミド誘導体とは異なり、6-exo-dig環化が進行し、エキソ四置換アルケン誘導体が生成した。カルバメート体では炭素原子と窒素原子がアリール化され、さらに環化反応がおきベンゾキサジン-2-オン体が得られた。ウレア体からは炭素原子のみがアリール化され環化反応が進み、ベンゾキサジン-2-アミン体得られることがわかった。次に触媒を銅塩からパラジウム塩に変え、カルバメート体の反応を検討した。驚いたことにジアリールヨードニウム塩-パラジウム触媒を用いるカルバメートの反応からはインドール環3位の炭素原子のアリール化を伴う5-endo-dig環化反応により、2,3-二置換インドール誘導体が収率よく得られることがわかった。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計8件)

- (1) Regioselective Arylative Ring-Closing Reaction of 2-Alkynylphenyl Derivatives: Formation of Arylated Benzoxazin-2-ones, Benzoxazin-2-amines and 2,3-Disubstituted Indoles  
H. Minami, T. Kanayama, R. Tanaka, N. Okamoto, T. Sueda, R. Yanada  
*Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 5990–6000.  
DOI: 10.1002/ejoc.201601162
- (2) Copper-Catalyzed Isomerization of α-Hydroxy Ynamides  
T. Sueda, N. Okamoto, R. Yanada  
*SYNFACT*, 959 (2016).  
DOI: 10.1055/s-0035-1561876
- (3) Copper-Catalyzed Tandem Decyclization-Cyclization Reaction of  $\Delta^2$ -Alkynyl-3-hydroxyisoindolin-1-ones Generated from  $\Delta^2$ -Alkynyl Phthalimides: Selective Synthesis of ortho-(2-Oxazolyl)phenyl Ketones

- T. Sueda, N. Okamoto, R. Yanada  
*J. Org. Chem.* **81**, 5745–5751 (2016).  
 DOI: 10.1021/acs.joc.6b00888
- (4) Tandem Reaction of Enynyl Acetate: Precursor of Allenyl Ketones, (invited)  
N. Okamoto, T. Sueda, R. Yanada  
*Chem. Pharm. Bull.* **64**, 941–946 (2016).  
 “大村先生ノーベル賞受賞記念特集号”  
 DOI: <http://doi.org/10.1248/cpb.c16-00170>
- (5) Concise Total Syntheses of Pyrido[4,3-*b*]carbazole Alkaloids Using Copper-Mediated 6 $\pi$ -Electrocyclization  
 Itoh, T. Abe, T. Choshi, T. Nishiyama, R. Yanada, M. Ishikura  
*Eur. J. Org. Chem.* 2290–2299 (2016).  
 DOI: 10.1002/ejoc.201600246
- (6) Copper-Catalyzed Tandem Amide *N*-Arylation and Regioselective Cyclization of 2-Alkynylbenzamides  
 H. Minami, T. Sueda, N. Okamoto, Y. Miwa, M. Ishikura, R. Yanada  
*E. J. Org. Chem.* 541–548 (2016).  
 DOI: 10.1002/ejoc.201501330
- (7) Regioselective Iodoazidation of Alkynes: Synthesis of  $\alpha,\alpha$ -Diazidoketones  
N. Okamoto, T. Sueda, H. Minami, Y. Miwa, R. Yanada  
*Org. Lett.* **17**, 1336–1339 (2015).  
 DOI: 10.1021/acs.orglett.5b00395
- (8) Bi(OTf)<sub>3</sub>-Catalyzed Tandem Meyer-Schuster Rearrangement and 1,4-Addition to the Resulting Vinyl Ketone  
N. Okamoto, T. Sueda, R. Yanada  
*J. Org. Chem.* **79**, 9854–9859 (2014).  
 DOI: 10.1021/jo5017663

[学会発表] (計 17 件)

- (1) 2-アルキニルフェニル誘導体の位置選択的アリール化-環化反応の開発  
 南英輝, 金山拓矢, 田中玲詩, 末田拓也, 岡本典子, 柳田玲子  
 日本薬学会第 137 年会 (2017 年 3 月) 仙台, 25PA-am137
- (2) *N*-アルキニル-3-ヒドロキシソンドリノンの環開裂反応を利用したオキサゾロンの合成  
 伊藤醇, 末田拓也, 岡本典子, 柳田玲子  
 日本薬学会第 137 年会 (2017 年 3 月) 仙台, 25PA-am129
- (3)  $\alpha$ -ヒドロキシイナミドへの 1,3-ジカルボニル化合物の位置選択的付加反応を活用する三環性イソインドール誘導体の合成  
 田中玲詩, 岡本典子, 末田拓也, 柳田玲子  
 日本薬学会第 137 年会 (2017 年 3 月) 仙台, 25PA-am136
- (4) *N*-アルキニルフタルイミドの環の開裂と再構築を基盤とする複素環の合成研究  
 末田拓也, 岡本典子, 柳田玲子

- 第 42 回反応と合成の進歩シンポジウム (2016 年 11 月) 清水文化会館 2P-36
- (5) アルキニル-3-ヒドロキシソンドリノンの環骨格再構築によるオキサゾロンの合成  
 末田拓也, 岡本典子, 柳田玲子  
 第 55 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 (2016 年 11 月) 岡山, 就実大学 5G-09-40
- (6) オルト置換アルキニルベンゼン誘導体の新規タンデム型環化反応の開発  
 金山拓矢, 田中玲詩, 南英輝, 末田拓也, 岡本典子, 柳田玲子  
 日本薬学会第 136 年会 (2016 年 3 月) 横浜, 28AB-am036S
- (7) *N*-アルキニルフタルイミドの環開裂と環拡大反応によるベンズオキサゼピン骨格の構築  
 南英輝, 末田拓也, 岡本典子, 柳田玲子  
 日本薬学会第 136 年会 (2016 年 3 月), 横浜, 28AB-am035
- (8) イニミドを活用するベンズオキサゼピン誘導体の合成  
 末田拓也, 岡本典子, 柳田玲子  
 第 54 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 (2015 年 11 月), 高知, 1A-09-00
- (9) 未踏の化学種イニミド及びアレニミドの合成と反応  
 末田拓也, 岡本典子, 柳田玲子  
 第 41 回反応と合成の進歩シンポジウム (2015 年 10 月), 大阪, 1P-09
- (10) アレニミドを活用する  $\alpha$ -ヒドロキシアレナミドの合成とその分子内環化反応  
 佐藤岳春, 末田拓也, 岡本典子, 柳田玲子  
 日本薬学会第 135 年会 (2015 年 3 月), 神戸, 27PB-am104
- (11) 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)  
 南英輝, 末田拓也, 岡本典子, 三輪嘉尚, 柳田玲子  
 日本薬学会第 135 年会 (2015 年 3 月), 神戸, 27PB-am120S
- (12) 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  
 坂口貴胤, 末田拓也, 岡本典子, 柳田玲子  
 日本薬学会第 135 年会 (2015 年 3 月), 神戸, 27PB-pm025
- (13) イニミドを活用する 5-アミノイソキサゾールの合成  
 杉原諒, 末田拓也, 岡本典子, 柳田玲子  
 日本薬学会第 135 年会 (2015 年 3 月), 神戸, 27PB-pm026
- (14) Ynimide を用いる  $\alpha$ -hydroxy ynamide の合成と oxazole 誘導体への異性化反応  
 末田拓也, 岡本典子, 柳田玲子  
 第 40 回反応と合成の進歩シンポジウム (2014 年 11 月) 東北大学 川内萩ホール 2P-29
- (15) 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

南 英輝, 末田 拓也, 岡本 典子, 三輪 嘉  
尚, 柳田玲子

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

広島国際会議場 (2014 年 11 月), 8B-09-20

(16) 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

佐藤岳春, 末田拓也, 岡本典子, 柳田玲子

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

広島国際会議場 (2014 年 11 月), 8B-09-10

(17) Cleavage of Carbon-Carbon Triple Bond

Noriko Okamoto, Reiko Yanada

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

Aster Plaza, Hiroshima (2014 年 4 月) P-4

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.hirokoku-u.ac.jp/pharm/>

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