

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 2 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K17820

研究課題名(和文) イソシアニド型電子不足炭素活性種を基盤とする多官能性複素環化合物の効率的合成

研究課題名(英文) Efficient synthesis of multifunctionalized heterocycles using isocyanides

研究代表者

添田 貴宏 (Soeta, Takahiro)

金沢大学・物質化学系・准教授

研究者番号：10506819

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)：イソシアニドは求核性と求電子性を併せ持つため、有機合成化学において重要な合成素子の1つである。イソシアニドを鍵とする反応は、含窒素複素環を含む生物活性化合物などの合成に有効である。本研究では1,n-双極子とのn+1付加環化反応を開発し、高効率的に医薬品中間体として期待できる化合物群を得ることに成功した。

研究成果の概要(英文)：Isocyanide is one of the most important building blocks in the organic chemistry because isocyanide has nucleophilicity and electrophilicity on the carbon atom. We have developed [n+1] cycloaddition reaction of isocyanide with 1,n-dipolar to afford the corresponding heterocycles in high yields.

研究分野：有機合成化学

キーワード：イソシアニド 多成分反応 複素環

1. 研究開始当初の背景

複素環化合物は天然有機化合物から合成医薬品、農薬など多岐にわたる物質に内包される骨格で、その高効率な合成法の開発は重要な課題である。従来の複素環化合物合成においては、金属触媒を用いるなど、環境調和型の化学反応とは言いがたく、廃棄物が少なく、高効率な手法の開発が望まれている。

2. 研究の目的

本研究ではイソシアニドの革新的付加-捕捉手法の開拓というコンセプトに基づき、共役拡張型 1,3-双極子とイソシアニドの付加反応を基盤とする新規複素環化合物の高効率な合成反応の開発を目的とする。イソシアニドを用いる反応では潜在的に2つの結合をワンポットで生成することができるため、新コンセプトに基づいてイソシアニドの利用範囲を拡大することができれば、21世紀型の環境に優しい有機合成反応開発へ広く展開可能となる。

3. 研究の方法

本研究計画では、イソシアニドを鍵とする新規[5+1]、[3+1+1]付加環化反応の開発を行った。

4. 研究成果

イソシアニドは求核性と求電子性を併せ持つため、有機合成化学において重要な合成素子の1つである。イソシアニドを鍵とする反応は、含窒素複素環を含む生物活性化合物などの合成に有効である。本研究では1,n-双極子とのn+1付加環化反応を開発し、高効率に医薬品中間体として期待できる化合物群を得ることに成功した (Scheme 1)。

(1)ニトロゲンへのイソシアニドの付加反応について検討したところ、 Me_3SiCl を促進剤として用いることで、対応するカルボン酸アミドを得ることに成功した。

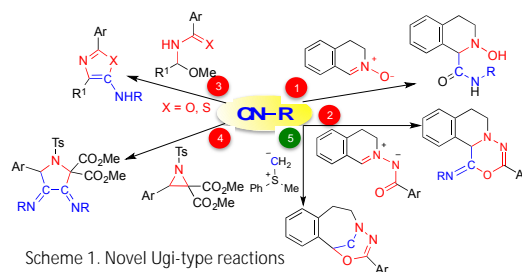
(2)C,N-環状 N'-アシルアゾメチンイミンはその共役構造から 1,5-双極子として機能し、イソシアニドと[5+1]付加環化反応が進行すると期待した。そこでイソシアニドとの反応を行ったところ、Lewis 酸触媒等の活性化剤なしでもイソシアニドの捕捉が速やかに進行し、オキサジアジノン誘導体を高収率で得ることができた。

(3)Lewis 酸触媒によってアジリジンから発生させることができるアゾメチンイリドとイソシアニドとの反応では[3+1+1]型の付加

環化反応が進行し、多置換ピロリジンを高効率に得た。

(4)N-アシルイミン (X=O)及びN-チオアシルイミン(X=S)前駆体もその共役構造から 1,4-双極子として機能し、イソシアニドと[4+1]付加環化反応が進行すると期待し検討したところ、対応するアミノオキサゾール、アミノチアゾールを簡便に合成することができた。

(5)イソシアニドに代わる C1 ユニットの探索を行った結果、硫黄イリドがカルベンと同様の機能を示し、環拡大した3-ベンズアゼピン誘導体を良好な収率で得ることができた。



Scheme 1. Novel Ugi-type reactions

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14件)

- Development of a One-Pot Synthetic Method for Multifunctional Oxazole Derivatives Using Isocyanide Dichloride. Soeta, T.; Matsumoto, A.; Sakata, Y.; Ukaji, Y. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 4930–4935. (査読有)。DOI:10.1021/acs.joc.7b00296
 - Formal Total Synthesis of Manzacidin C Based on Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Imines. Tong, T. M. T.; Soeta, T.; Suga, T.; Kawamoto, K.; Hayaahi, Y.; Ukaji, Y. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 1969–1976. (査読有)。DOI:10.1021/acs.joc.6b02816.
- Palladium-Catalyzed C-H Alkenylation of

- C-Aryl Nitrones. Hasegawa, M.; Nomoto, A.; Suga, T.; Soeta, T.; Ukaji, Y. *Chem. Lett.* **2016**, *45*, 1431–1433. (査読有). DOI:10.1246/cl.160821
3. Effective synthesis of Benzothiophenes by [4+1] Cycloaddition of 2-Mercaptobenzaldehyde Derivatives with Isocyanides. Soeta, T.; Shitaya, S.; Okuno, T.; Fujinami, S.; Ukaji, Y. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 7901–7905. (査読有). DOI:10.1016/j.tet.2016.09.054.
4. Ugi-type Multicomponent Reaction of Nitrile Imines, Isocyanides, and Isocyanates: Effective Synthesis of 1,2,4-Triazinedione Derivatives. Soeta, T.; Takashita, S.; Sakata, Y.; Ukaji, Y. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 1041–1047. (査読有). DOI:10.1002/ajoc.201600191.
5. Magnesium-Alkoxide Directed Photoaddition of Tetrahydrofurans to γ,γ -Disubstituted Allylic Alcohols. Watanabe, Y.; Sakai, T.; Maeda, H.; Segi, M.; Soeta, T.; Ukaji, Y. *Heterocycles*, **2016**, *93*, 833–844. (査読有)
6. Phosphinic acid-promoted addition reaction of isocyanides to (Z)-hydroximoyl chlorides: efficient synthesis of α -(hydroxyimino)amides. Soeta, T.; Takashita, S.; Sakata, Y.; Ukaji, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 694–700. (査読有). DOI:10.1039/C5OB02032H.
7. Chiral NHC Ligands Bearing a Pyridine Moiety in Copper-Catalyzed 1,2-Addition of Dialkylzinc Reagents to β -Aryl- α,β -unsaturated *N*-Tosylaldimines. Soeta, T.; Ishizaka, T.; Ukaji, Y. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2817–2826. (査読有). DOI:10.1002/chem.201404241.
8. Pre-steady-state kinetic studies of redox reactions catalysed by *Bacillus subtilis* ferredoxin-NADP(+) oxidoreductase with NADP(+)/NADPH and ferredoxin. Seo, D.; Soeta, T.; Sakurai, T.; Sakurai, H.; Setif, P., *Biochim. Biophys. Acta.* **2016**, *1857*, 678–687. (査読有). DOI:10.1016/j.bbabi.2016.03.005
9. Palladium-Catalyzed Intermolecular Alkoxy-Alkoxyacylation of Vinylphenols in the Presence of Copper Salt: Unexpected Cooperative Effect of Tin Salt. Phan, N. H. T.; Furuya, T.; Soeta, T.; Ukaji, Y. *Chem. Lett.* **2016**, *45*, 1431–1433. (査読有). DOI:10.1246/cl.160804.
10. A One-Pot *O*-Sulfinative Passerini/Oxidation Reaction: Efficient Synthesis of α -(Sulfonyloxy)amide. Soeta, T.; Matsuzaki, S.; Ukaji, Y. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3688–3694. (査読有). DOI: 10.1021/acs.joc.5b00131
11. One-Carbon Homologation of Pyrrole Carboxaldehyde via Wittig Reaction and Mild Hydrolysis of Vinyl Ether - Toward the Synthesis of a Sterically Locked Phytochrome. Sakata, R.; Soeta, T.; Ukaji, Y. *Heterocycles* **2015**, *91*, 593–603. (査読有). DOI:10.3987/COM-14-13157.
12. Development of New Synthetic Methods for Heterocycles Utilizing 1,3-Dipoles. Soeta, T.; Ukaji, Y. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2015**, *73*, 65–75. (査読有) <http://www.ssocj.jp/journal/>
13. Regioselective Introduction of Substituents to the *meso*-Position of Pyrromethanone derivative – Application to the Synthesis of Sterically Fixed Phytochrome Chromophore Anchored to the C15 *meso*-Position. Tanaka, Y.; Iwamoto, R.; Sakata, R.; Soeta, T.; Endo, K.; Fujinami, S.; Inomata, K.; Ukaji, Y. *Heterocycles* **2015**, *91*,

883–892. (査読有)

DOI:10.3987/COM-14-S(K)97.

14. (Z)-Selective Enol Triflation of α -Alkoxyacetaldehydes: Application to Synthesis of (Z)-Allylic Alcohols via Cross-Coupling Reaction and [1,2]-Wittig Rearrangement. Kurosawa, F.; Nakano, T. Soeta, T.; Endo, K.; Ukaji, Y. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5696–5703. (査読有)

DOI:10.1021/acs.joc.5b00647.

[学会発表](計25件)

1. 日本化学会第97会春季年会, 慶應義塾大学 日吉キャンパス(神奈川県・横浜市) (2017年3月16日~19日) 「Enantioselective Synthesis of γ -Lactams via Palladium-Catalyzed Carbonylation of Homoallylic Amine Derivatives」○PHAN, Nga Hang Thi; SUGA, Takuya; SOETA, Takahiro; UKAJI, Yutaka
2. 日本化学会第97会春季年会, 慶應義塾大学 日吉キャンパス(神奈川県・横浜市) (2017年3月16日~19日) 「メソ位立体固定型フィトクロム発色団の開発とその光異性化の機構解明」大橋信彦・小林俊晴・添田貴宏・宇梶 裕
3. 日本化学会第97会春季年会, 慶應義塾大学 日吉キャンパス(神奈川県・横浜市) (2017年3月16日~19日) 「ピリジン骨格を有するキラルな含窒素複素環カルベンを用いる触媒的不斉クロスベンゾイン縮合の開発」水野 想・添田貴宏・宇梶 裕
4. 日本化学会第97会春季年会, 慶應義塾大学 日吉キャンパス(神奈川県・横浜市) (2017年3月16日~19日) 「 α,β -不飽和ニトロンをを用いたイリドとの反応によるジヒドロオキサジン誘導体の合成」長谷川恵美・菅 拓也・添田貴宏・宇梶 裕
5. 平成28年度有機合成北陸セミナー 石川県青少年センター(石川県・金沢市) (2016年10月7日~8日) 「Formal Total Synthesis of Manzacidin C via Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Imine」Tong Thi Minh Thu, Takahiro Soeta, Yutaka Ukaji
6. 平成28年度有機合成北陸セミナー 石川県青少年センター(石川県・金沢市) (2016年10月7日~8日) 「イソシアニドを用いた[4+1]付加環化反応の開発: ベンゾチオフエン誘導体の高効率的合成」下矢沙央里・奥野 巧・添田貴宏・宇梶 裕
7. 平成28年度有機合成北陸セミナー 石川県青少年センター(石川県・金沢市) (2016年10月7日~8日) 「ピリジン骨格を有するキラルな含窒素複素環カルベンを用いた触媒的不斉クロスベンゾイン縮合の開発」水野 想・添田貴宏・宇梶 裕
8. 平成28年度有機合成北陸セミナー 石川県青少年センター(石川県・金沢市) (2016年10月7日~8日) 「Palladium-Catalyzed Intermolecular Alkoxy-Alkoxy carbonylation of Vinylphenols」Phan Thi Hang Nga・Tomoki Furuya・Takahiro Soeta・Yutaka Ukaji
9. 第46回複素環化学討論会 石川県歌劇座(石川県・金沢市)(2016年9月26日~28日) 「1,3-双極子を鍵とする新規 Ugi 型反応の開発」添田貴宏・高下卓・宮本祥明・宇梶 裕
10. 第46回複素環化学討論会 石川県歌劇座(石川県・金沢市)(2016年9月26日~28日) 「ニトロンを配向基としたパラジウム触媒による C-H 活性化反応の開発」長谷川恵美・野本有紗・添田貴宏・

- 宇梶 裕
11. 第46回複素環化学討論会 石川県歌劇座(石川県・金沢市)(2016年9月26日~28日)「イソシアノジクロリドを鍵中間体とした多官能性ジヒドロオキサゾール誘導体の新規 One-pot 反応の開発」松本昂弘・添田貴宏・宇梶 裕
 12. 日本化学会第96会春季年会,同志社大学京田辺キャンパス(京都・京田辺市)(2016年3月26日~29日)「イソシアニドを用いた[4+1]付加環化反応の開発:ベンゾチオフェン誘導体の高効率的合成」下矢沙央里・奥野 巧・添田貴宏・宇梶 裕
 13. 日本化学会第96会春季年会,同志社大学京田辺キャンパス(京都・京田辺市)(2016年3月26日~29日)「イソシアナートを活用した新規 Ugi 型反応の開発:高効率の1,2,4-トリアジノン誘導体の合成」高下 卓・添田貴宏・宇梶 裕
 14. 日本化学会第96会春季年会,同志社大学京田辺キャンパス(京都・京田辺市)(2016年3月26日~29日)「Enantioselective 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine imines utilizing tartaric acid ester as chiral auxiliary」Tong Thi Min Thu, Takahiro Soeta, Yutaka Ukaji.
 15. Pacificchem 2015 Honolulu (USA) (December 15-20, 2015) 「Carboxylic acid free Novel isocyanide-based reactions」Takahiro Soeta
 16. 第45回複素環化学討論会 早稲田大学(東京都・新宿区)(2015年11月19日~21日)「多点認識型 NHC 配位子を用いた N-スルホニルイミンへの触媒的不斉アルキル化反応」石坂智洋・添田貴宏・宇梶 裕
 17. 日本化学会近畿支部平成27年度北陸地区講演会と研究発表会 金沢大学角間キャンパス(石川県・金沢市)(2015年11月27日)「多点認識型 NHC 配位子を用いた N-スルホニルイミンへの触媒的不斉アルキル化反応」石坂智洋・添田貴宏・宇梶 裕
 18. 日本化学会近畿支部平成27年度北陸地区講演会と研究発表会 金沢大学角間キャンパス(石川県・金沢市)(2015年11月27日)「ホスフィン酸を活性化剤とした新規 Ugi 型反応の開発」高下卓・添田貴宏・宇梶 裕
 19. 日本化学会近畿支部平成27年度北陸地区講演会と研究発表会 金沢大学角間キャンパス(石川県・金沢市)(2015年11月27日)「アリルアルコールへのテトラヒドロフラン類の位置選択的光付加反応」渡邊康貴・坂井飛大・前多 肇, 千木昌人・添田貴宏・宇梶 裕
 20. 日本化学会近畿支部平成27年度北陸地区講演会と研究発表会 金沢大学角間キャンパス(石川県・金沢市)(2015年11月27日)「Enantioselective 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine imines utilizing tartaric acid ester as chiral auxiliary」Tong Thi Min Thu, Takahiro Soeta, Yutaka Ukaji.
 21. The Thirteenth International Kyoto Conference on New Aspect of Organic Chemistry, リーガロイヤルホテル京都(京都府・京都市)(2015年11月29日~13日), 「Enantioselective 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine imines utilizing tartaric acid ester as chiral auxiliary」Tong Thi Min Thu, Takahiro Soeta, Yutaka Ukaji.
 22. 平成27年度有機合成北陸セミナー 富山観光ホテル(富山県・富山市)(2015年10月9日~10日)「Enantioselective 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine imines utilizing tartaric acid ester as chiral auxiliary」Tong

Thi Min Thu, Takahiro Soeta, Yutaka Ukaji.

23. 平成27年度有機合成北陸セミナー 富山観光ホテル(富山県・富山市)(2015年10月9日～10日)「多点認識型NHC配位子を用いたN-スルホニルイミンへの触媒的不斉アルキル化反応」石坂智洋・添田貴宏・宇梶 裕
24. 平成27年度有機合成北陸セミナー 富山観光ホテル(富山県・富山市)(2015年10月9日～10日)「ホスフィン酸を活性化剤とした新規Ugi型反応の開発」高下 卓・添田貴宏・宇梶 裕
25. 平成27年度有機合成北陸セミナー 富山観光ホテル(富山県・富山市)(2015年10月9日～10日)「アリルアルコールへのテトラヒドロフラン類の位置選択的光付加反応」渡邊康貴・坂井飛大・前多 肇・千木昌人・添田貴宏・宇梶 裕

- (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 ()

〔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

添田 貴宏 (SOETA, Takahiro)
金沢大学・物質化学系・准教授
研究者番号：10506819