

北 陸 大 学
学 長 殿

平成29年4月26日

代表者	所属	薬学部	職位	准教授	氏名	角澤直紀
-----	----	-----	----	-----	----	------

研究課題名	有機アンチモン・ビスマス化合物を用いた遷移金属触媒フリーなカップリング反応
-------	---------------------------------------

交付額	900,000	円
-----	---------	---

研究成果の概要

医薬品などの有用な化合物の基本骨格として広く利用されているキノリンの2位に芳香環が結合した化合物群の一般合成法として、Pdなどの遷移金属触媒を用いたクロスカップリング反応が汎用されている。しかし、これら遷移金属触媒は高価で有毒なものが多いことなどの課題も多い。今回、遷移金属触媒を使わないクロスカップリング反応として、有機SbおよびBi化合物を利用したPetasis型反応を検討した。その結果、キノリンN-オキシドとトリフリルスチバンを溶媒中加熱するだけで2-フリルキノリンが一工程で生成することなどを新たに見出し、本反応がメタルフリーなクロスカップリング反応法として利用できることが判明した。

研究目的 研究開始時の背景・着想に至った経緯などを含めて目的を記入して下さい。

RNA polymerase 阻害剤として用いられている[6-(2-furanyl)pyridin-3-yl]-4-surfanyl-benzuamide や OLEDs として用いられている Bis[2-(2-thienyl)pyridine]platinum などの化合物は、ピリジン環やキノリン環にフラン環やチオフェン環を結合させた部分構造を有する。これらの化合物は、生理活性物質や機能性物質として有用であることから、現在もその合成研究は活発に行われている。なかでも、Pdなどの遷移金属触媒を用いたクロスカップリング反応は、2つの芳香環を結合させる方法として、応用範囲が広く一般性に優れた方法である。しかし、遷移金属の高いコストや毒性を有すること、複雑な構造で合成が難しい配位子が必須であること、水や空気酸化に弱いリン化合物を用いる必要があることなど遷移金属触媒を用いたクロスカップリング反応にはいくつかの課題がある。従って現在、メタルフリーなクロスカップリング反応に関する研究が活発に行われている。

これまでに当研究室では、新規な有機アンチモン・ビスマス化合物の合成とその反応性の解明に取り組んできた。その一環として、これら高周期典型元素化合物を利用したPetasis型のC-C結合形成反応を試みたところ、キノリンN-オキシドとトリフリルスチバン類をDMSO溶媒中で加熱するだけで2-フリルキノリンが一工程で収率よく生成することを見出した。そこで、医薬品合成に応用可能な簡便で効率的なメタルフリークロスカップリング反応の開発を目的として、本反応の条件を最適化し、一般性を明らかにすることとした。反応時間の短縮や収率の向上、基質の適応範囲など広がれば、本反応が簡便で効率的な遷移金属フリーなクロスカップリング反応の代替法になると考えた。

研究の方法

1. アジンN-オキシド類を用いるPetasis型反応

アジン類を有機過酸(mCPBA, 過酢酸)で酸化し、生じたN-オキシド類とトリアリールスチバンおよびビスムタンを溶媒中で加熱するPetasis型反応を試みた。溶媒、温度、反応剤の比率などを最適化し、種々の置換基を有するアジンN-オキシド類、トリアリールスチバン類およびビスムタン類との反応を行い、本反応の一般性を検討した。

2. N-オキシドを経由しないPetasis型反応

アジン類を酸化せずに、直接2位にアリール基を導入する方法を検討した。活性化剤としてクロロ炭酸エチルを添加し、反応系中でN-カルバメート類を発生させる。カルバメート酸素にスチバンおよびビスムタンが配位し、高周期元素上の芳香環がC=Nへ求核的に反応することで、アジン類の2位にアリール基を導入する方法である。

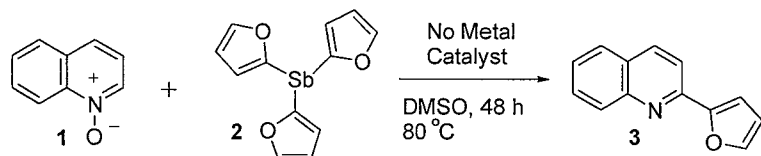
1. アジンN-オキシド類を用いる Petasis 型反応

まず、キノリンN-オキシド(1)とトリフリルスチバン(2)をモデル化合物とし、反応条件の最適化を行った。種々の溶媒中、80℃、48時間の条件で反応を行った結果、極性溶媒のDMSO中で反応を行うと72%の収率で目的の2-フリルキノリン(3)が生成することが分かった。次に、反応基質のモル比と反応温度の検討を行った。その結果、80℃、48時間の条件で1と2を2:1のモル比で反応させたところ、目的の3が効率よく生成することが判明した。本反応は室温や50℃では進行せず、100℃では収率の低下がみられた。以上の結果から、本反応は80℃のDMSO中で、1と2を2:1の比率で、48時間反応させる条件が最適であることがわかった。

本反応の一般性を示す目的で、3位、4位および6位にメチル基やクロロ基を有するキノリンN-オキシドを用いて同様の反応を行った。その結果、いずれの場合も対応するクロスカップリング体が中程度の収率で生成した。本反応をトリフリルスチバン以外のトリアリールスチバン類を用いて検討した。電子求引基や供与基などを有するトリフェニルスチバン類を用いたが、今のところ反応の進行は認められていない。

次に、本反応の反応時間や収率の改善を目的とし、Petasis型反応が種々の添加物により活性化される報告例を文献検索した。その結果、酸や塩基などの添加剤がPetasis型反応の効率化に有効であることが分かった。

そこで、水や界面活性剤の添加により反応溶媒の極性を上げること、ルイス酸やプロトン酸、塩基を添加すること、グリコールの配位によるSb原子の活性化などを試みた。いずれの場合も、反応時間や収率の顕著な改善は認められず、引き続き条件検討する必要がある。

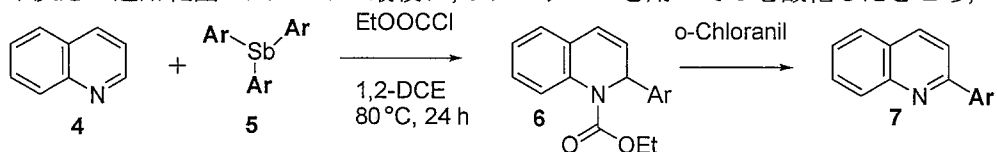


2. N-オキシドを経由しない Petasis 型反応

キノリン(4)とトリチエニルスチバン(5)をモデル化合物とし、反応条件の最適化を行った。まず、種々の活性化試薬を検討したところ、クロロホルメート類を添加した場合、高い収率で2-チエニルジヒドロキノリン(6)が生成することが分かった。とくに、クロロ炭酸エチルを添加した場合、6の収率は95%に達した。次に、反応溶媒を種々検討した結果、ハロゲン系溶媒の1,2-DCEが最適であることが判明した。また、温度と反応時間について検討したところ、80℃で24時間以上反応させるのが最適であることが分かった。また、反応剤の最適な量比を求めたところ、(4):(5):クロロ炭酸エチル=1:1:3の比率で反応を行うと、95%の収率で6が生成した。これらの結果から、本反応はクロロ炭酸エチルを添加し1,2-DCE中、80℃、24時間加熱すると、6が効率よく得られることが明らかとなった。

本反応の一般性を示す目的で、種々の置換基を有するキノリン類(4)とトリアリールスチバン類(5)を用いて同様の反応を行った。その結果、いずれの場合も対応するカップリング体(6)が生成した。とりわけ3位、6位および7位にメチル基を有するキノリン類との反応では、いずれも80%以上の収率で目的の6が生成した。

次に、4と種々のアリール基を有するスチバン(7)との反応を検討したところ、アンチモン上の置換基Rがチオフェン環やフラン環などの電子過剰な複素環の場合、効率良く反応が進行した。しかし、置換基Rがフェニル基およびメトキシフェニル基の場合、反応の進行は認められなかった。そこで、5の中心元素をSbから反応性が高いBiへ変えると、電子過剰な複素環のみならず、フェニル基、メトキシフェニル基などのクロスカップリングも可能となり、本反応の適用範囲が広がった。最後に、o-クロラニルを用いて6を酸化したところ、2-チエニル体およびフェニル体で、ほぼ定量的に目的の完全不飽和体(7)が得られた。



主な発表論文等 論文・学会・HP等の発表があれば、項目ごとに記入して下さい

学術論文：成果は2018年にまとめる。

速報として、以下の学会発表：1) Pd-Catalyzed Heck Type Arylation of Alkenes with 1,5-Azastibocines, Naoki Kakusawa*, Shun Morinaga, Masaaki Ueda, Shuji Yasuike, 26th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (Regensburg, Germany) Sep 3-8, 2017. 2) Petasis型反応を基盤とする遷移金属触媒フリーなクロスカップリング反応, 角澤直紀・上田真章・浦本誠也・佐藤成美・安池修之, 第47回複素環化学討論会(高知), 2017年10月26~28日. 3) Triarylstibane mediated Petasis-Type Arylation of Quinolines, Naoki Kakusawa, * Masaaki Ueda, Tomoya Uramoto, Naruimi Sato, Shuji Yasuike, 28th International Conferences on Organometallic Chemistry (Florence, Italy), July 15-20, 2018.