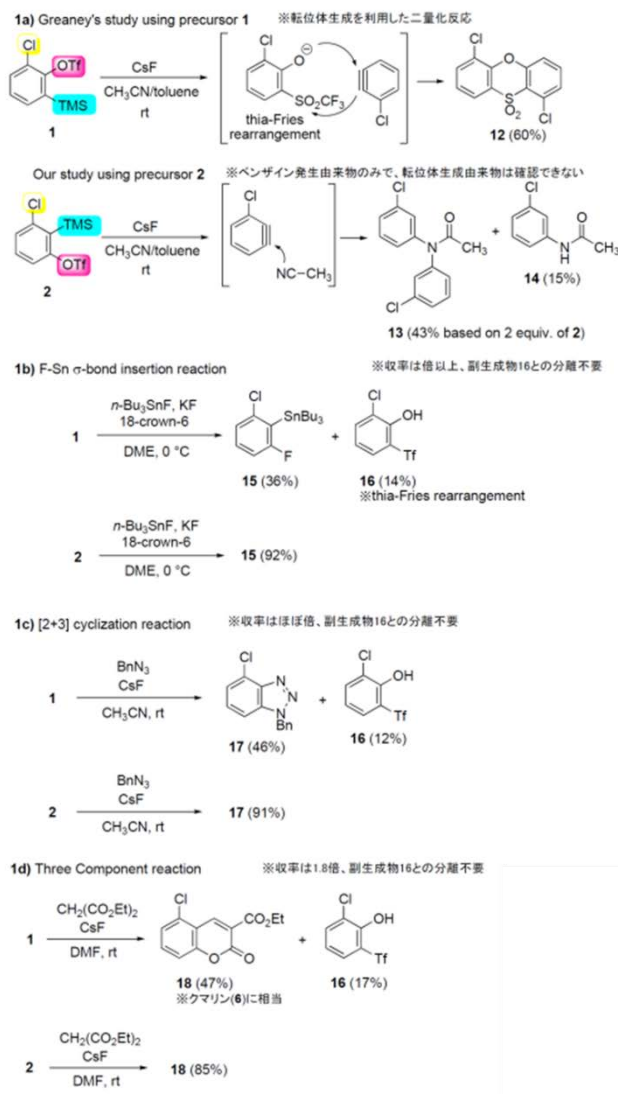


研究テーマ番号	IPSN231001
研究・発明のタイトル	3-ハロアラインを生成するための合成中間体及びその合成方法
研究分野	基盤技術、有機合成
1) 研究・発明の概要	<p>1) アラインは、芳香環上に三重結合を有する反応性の高い化学種の総称である。アライン (C) は反応性に富むため、従来法では困難な多環性複素環類等の生物活性物質や機能性分子の合成など多方面で利用されている。ただしハロゲン置換されたアラインは誘導体合成や反応位置制御の点で非常に有用であるものの、アライン生成の前駆体 (1) 合成の従来法は、ハロゲン-リチウム交換反応を経由するため、工程数や反応収率に課題があり、これまでハロゲン置換された炭素六員環アライン前駆体化合物の系統的合成はほとんど行われていなかった。今回のアライン前駆体 (2) は、より簡便に合成可能で、かつ、その生成効率も従来の前駆体 (1) より高いものである。本研究により、3-ハロアライン (C) を生成する前駆体化合物が提供され、併せて、その反応を利用した芳香族化合物ライブラリを提供する。</p> <div data-bbox="1093 784 1444 974" style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p style="text-align: center;">アライン前駆体(2)の例</p> <p style="text-align: center;">2のピリジン型 2のF置換型</p> <p style="text-align: center;">X = OMe, Br</p> </div> <div data-bbox="494 1019 1444 1276" style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p>反応性の違い</p> </div>
2) 成果概要	<p>2) 従来法に比べて際の改善点を「1. 反応生成物について」「2. 合成について」具体例とともに示す。</p> <p>1. 反応生成物について</p> <p>具体例 1a-d いずれの反応においてもアライン発生効率の向上および転位副生成物の抑制が明確に確認できる。</p> <p>反応 1a) は転位体生成を利用した二量化反応であり、前駆体 1 からは同二量化体 12 が得られるが、転位体が抑制される前駆体 2 からはアライン発生由来物 13,14 が得られるのみであった。</p> <p>反応 1b) は F-Sn σ 結合挿入反応であり、前駆体 1 からは同挿入生成物 15、転位体 16 がそれぞれ 36%、14%収率で得られるが、転位体が抑制される前駆体 2 からは同挿入生成物 15 のみが 92%と倍以上の高い収率で得られた。</p> <p>反応 1c) は[2+3]環化反応であり、前駆体 1 からは同環化生成物 17、転位体 16 がそれぞれ 47%、17%収率で得られるが、転位体が抑制される前駆体 2 からは同環化生成物 17 のみが 91%とほぼ倍の高い収率で得られた。</p>

反応 1d) は三成分連結反応であり、クマリン (6) が得られる反応である。前駆体 1 からは同生成物 18、転位体 16 がそれぞれ 36%、14% 収率で得られるが、転位体が抑制される前駆体 2 からは同生成物 18 のみが 85% と 1.8 倍の高い収率で得られた。

1. 反応生成物について



2. 合成について

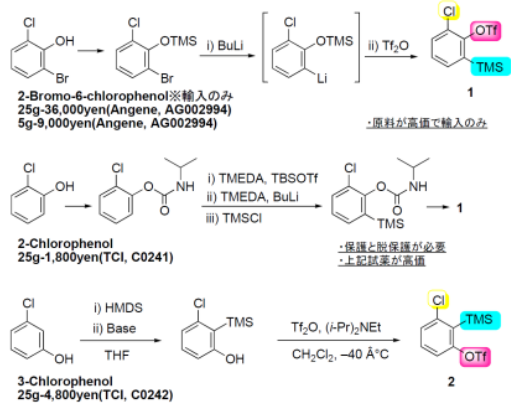
前駆体 1 は、研究室レベルでは通常 2 つの方法で合成される。前者は原料 (2-bromo-6-chlorophenol) が高価かつレアで輸入による入手に限られる。反応自体の問題は少ない。後者は原料 (2-chlorophenol) が安価ながら、選択的官能基化 (*o*-TMS 化) のために、保護と脱保護の反応が必要になる。また、保護脱保護試薬が高価かつ厳密な禁水であり、反応の難度が高い。前者の方が全体的なコストが抑制されると考えられ、工業的には前者が用いられているものと思われる。結果、国内の販売例はなく、海外の Merck (旧 Aldrich) から 250 mg で 13,700 yen で販売 (品番 797693) されている。(参考: ハロゲンのない無置換ベンザイン前駆体は、Merck (旧 Aldrich))

から 1g で 7,420 yen (品番 470430) で、TCI (東京化成工業) から 1g で 7,300 yen (品番 T2089) でそれぞれ販売されている)

前駆体 **2** は、原料 (3-chlorophenol) は比較的安価かつ入手性もよく、反応自体の問題も少ない。研究室レベルでは収率の点で特殊な強塩基 (調整にやや難あり) を用いるが、工業レベルでは調整の容易な塩基で代用可能と考えられる。この時の製造コスト (合成期間、工程数を含む) は、上記、無置換ベンザイン前駆体の製造コストと同程度であるため、やや高い程度 (1g で 8,000~10,000 yen 程度) での販売も可能と考えられる。比較対象が 250 mg で 13,700 yen で販売 (品番 797693) であり、アライン発生効率改善という付加価値を考えれば、より高額 (250 mg で 10,000 yen 程度) での販売も可能と考えられる。

参考: アライン・ヘテロアライン前駆体(tcichemicals.com)(https://www.tcichemicals.com/assets/brochure-pdfs/Brochure_R5110_J.pdf)

2. 合成について



3) 適用分野・目標

4) 今後の研究予定

5) 本技術の特徴・アピール点

3) 医薬品、農薬、化成品などの鍵中間体、研究試薬

4) 合成法のさらなる改善及び精査

5) 本技術を基盤とした医薬品、農薬、化成品などの研究開発における協業
 具体的には、アライン前駆体 (2) の他、反応生成物であるニューロペプチド Y Y5 受容体選択的アンタゴニストとして作用するキサントニン化合物 (J. Med. Chem., 51, 4765-4770 (2008).) の化合物ライブラリ (7) の他、タマリン (6)、ジヒドロベンゾフラン (8)、ベンゾジアゼピン (11) などの化合物ライブラリを供与可能である。

希望する提携の種類	共同研究、委託研究、ライセンス、技術指導など
特許出願の有無	有
関連特許の出願の有無	無
学術発表・論文投稿の有無	有
共同研究の有無	無

註: 本資料は知的財産戦略ネットワーク (株) が全ての権利を有しており、本目的外の使用を禁ずる。