

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：34310

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K05870

研究課題名（和文）Borrowing Hydrogen法による芳香環側鎖の効率的修飾法の開発

研究課題名（英文）Development of efficient alkylation of side chain of aromatic rings based on "Borrowing Hydrogen" methodology

研究代表者

大江 洋平（OE, Yohei）

同志社大学・生命医科学部・教授

研究者番号：20512734

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000 円

研究成果の概要（和文）：芳香環やヘテロ芳香環類は、医薬品等の骨格として重要な物質群であり、それらの側鎖を効率的に修飾する手法の開発は重要な課題である。さらに、グリーンケミストリーの見地から、それらを触媒的に行うことが求められている。そのような社会的要請のもと、本研究では、アルコールをアルキル化剤として用いた触媒的なBorrowing Hydrogen法（BH法）を用いた、新しいヘテロ環側鎖修飾法の開発に取り組んだ。その結果、Ru錯体と塩化インジウムの協奏的な触媒作用を利用した新しいヘテロ芳香環側鎖のアルキル化法の開発をはじめ、種々の有用な知見を得ることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現代の有機合成化学では、触媒を利用した精密な分子変換反応を効率的に行うことで多段階合成を短縮化することが求められる。本研究は、従来、アルコールをハロアルカンやその誘導体へと導いた後に求核剤と反応させることで対応するアルキル化体を得るという段階的な反応を、ルテニウム触媒を用いることで一段階で行うBorrowing Hydrogen法に関するものである。得られた研究成果は、この手法の新たな一面を切り拓く学術的に重要な知見であるとともに、それらがさらに高度化されることによって環境への付加を低減し、持続可能な社会を目指すグリーンケミストリー領域に貢献できるものであるといえる。

研究成果の概要（英文）：Aromatic rings and heteroaromatic rings are often found as frameworks in pharmaceuticals. Therefore, modifications of these side chains are important organic transformation to synthesize various drug candidates. In general, alkylations of side chains of these compounds are carried out by use of stoichiometric amount of strong base and alkyl halides. However, the use of alkyl halides and stoichiometric amount of strong base should be avoided from the viewpoint of green chemistry. Under such social demands, the author investigated the development of a new heterocyclic side chain modification method using the catalytic "Borrowing Hydrogen" methodology (BH method), where alcohols were used as alkylating agents. As a result, several useful findings have been obtained, including the development of a new alkylation method for the side chain of the heteroaromatic ring using the Ru/In concerted catalysis.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ルテニウム アルキル化反応 触媒反応

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アミン類やケトン類をはじめとする求核剤のアルキル化反応は、有機合成において多用される最も基本的な分子修飾法の一つである。一般的に、求核剤のアルキル化剤としてアルコールを用いる場合、ハロゲン化アルキルやその等価体への誘導、求核剤との反応という二段階を経る必要がある。また、アルキル化反応の段階では化学量論量の分子量の大きい副生物を伴うため、アトムエコノミーの観点から見て優れたアルキル化法とはいえない。さらに、ハロゲン化アルキルによるアルキル化では、望まない部位との反応など生成物選択性の欠損もしばしば見受けられ、実用的ではないことも多い。そのため、アルコール類を誘導体化することなくそのままアルキル化剤に用いる求核剤のアルキル化法の開発が求められている。Borrowing Hydrogen 法 (以下、BH 法) はこの要求を満たす求核剤のアルキル化法のひとつであり、求核剤としてはアミン類や活性メチレン化合物、ケトン類、求核的なヘテロ環化合物などが中心に利用されている。BH 法では、① 触媒によるアルコールからの脱水素化反応、② 生じたカルボニル中間体と求核剤が縮合反応、③ 生成した不飽和な反応中間体への水素付加 (水素の返還) を経て、温和な触媒的条件下でのアルコールを用いた求核剤のアルキル化を行うことが可能である。この方法では、予想される副生成物が「水のみ」であるため、上記の間接的な方法と比較して圧倒的に原子効率に優れており、グリーンケミストリーの見地から好ましい。我々は、本研究の開始時点まで、この BH 法に基づく分子変換反応の研究を行ってきており、インドール類の位置選択的アルキル化反応 (*Eur. J. Org. Chem.* 2013), 求核的ヘテロ環化合物のアルキル化反応 (*Eur. J. Org. Chem.* 2015), ラセミ体ジオールからの β -アミノアルコール合成反応 (*Eur. J. Org. Chem.* 2013), およびアリールアルコール類の *anti*-Markovnikov 型ヒドロアミノ化反応 (*Chem. Commun.* 2015) といった BH 法による分子変換手法を開発してきた。これらの研究はいずれも、BH 法の用いられる基質や不斉合成への応用の可能性、同様の原理に基づく新たな反応形式を提示するものであった (有機合成化学協会誌, 2016)。

2. 研究の目的

上記の BH 法に纏わる研究背景と申請者ら自身の研究成果に立脚し、本研究では Borrowing Hydrogen 法による芳香環側鎖アルキル基の効率的アルキル化反応の開発を目指した。BH 法を利用する触媒反応に纏わる研究例は日増しに増加していく一方、利用される求核剤はアミン類、活性メチレン化合物およびカルボニル化合物がほとんどであった。本研究で研究対象となる「芳香族側鎖」を求核剤として利用する例は、均一系触媒系ではイリジウムを触媒とする 2 例、不均一系触媒では Pt/Al₂O₃ の一例にとどまっており (Obora et al. *J. Org. Chem.* 2012, 77, 9429; Shimizu et al. *Tetrahedron Lett.* 2013, 6094), 触媒探索・基質検討なども十分に行われておらず限定的であった。そのため、具体的には、①ピコリン類を始めとするピリジンやキノリン誘導体のような π 欠如系ヘテロ芳香族化合物および電子不足芳香族化合物の側鎖メチル基のアルキル化について精査し、触媒や反応条件とともに芳香族化合物の基質適用範囲を明らかにすること、②不斉アルキル化反応への展開を検討すること、③ジオールを用いる側鎖メチル基のシクロアルキル化反応を主たる研究目的として掲げ、本研究に着手した。

3. 研究の方法

触媒反応の開発は、反応系の設計、触媒の選択、反応条件の精査によって行う。例えば、ヘテロ環側鎖メチル基のアルキル化反応から取り組むにあたり、強塩基によるメチル基の求核性向上ではなく、Lewis 酸を用いる触媒的な活性化方法に興味を抱き、BH サイクルをまわす触媒とメチル基を活性化する Lewis 酸触媒の協奏的な触媒反応を設計した。BH サイクルをまわす触媒としては、申請者らのこれまでの研究の中で、とりわけ炭素求核剤のアルキル化反応において、均一系ルテニウム触媒が Pd/C 触媒や他のイリジウム触媒系よりも触媒効率の面で優秀であることも多かったことから、本研究では均一系ルテニウム錯体を第一選択として反応条件の最適化を行った。その後、Lewis 酸の検討、反応条件の最適化を行い、最後に基質適用範囲の検討を行った (*Chem. Lett.* 2019)。そのほか、良好な結果が得られない反応系に関しては、副生成物を精密に調査し、その結果から副反応を予測し、それを抑制するための検討を行った。また、そこから基礎的な研究に立ち返るなど、研究計画の総崩れの防止に努めた。その結果、研究成果 (2)および (3)が得られた (*Heterocycles*, 2019 他)。

4. 研究成果

(1) Ru/In 協奏的触媒による 2-メチルキノリン類とその類縁体のメチル基のアルキル化反応
キノリン類をはじめとするヘテロ芳香族類は医薬品をはじめとする有用物質の骨格として重要である。ヘテロ芳香族側鎖のメチル基のアルキル化は、通常、*n*-BuLi などの強塩基による脱プロトン化に続くハロアルカンとの反応により実現されるが、化学量論量の強塩基が必要であることや無機塩の廃棄物も排出されるなどの問題がある。この問題を解決すべく、本研究では、2-メチルキノリンなどが Lewis 酸によりメチル基が活性化され、アルデヒド類と反応し、C=C 結合を形成する反応に着目した (cf. Uozumi et al. *RSC Adv.* 2014, 4, 57875)。すなわち、BH 法における重要な求核剤とカルボニル中間体との反応を塩基による活性化ではなく、この Lewis 酸による

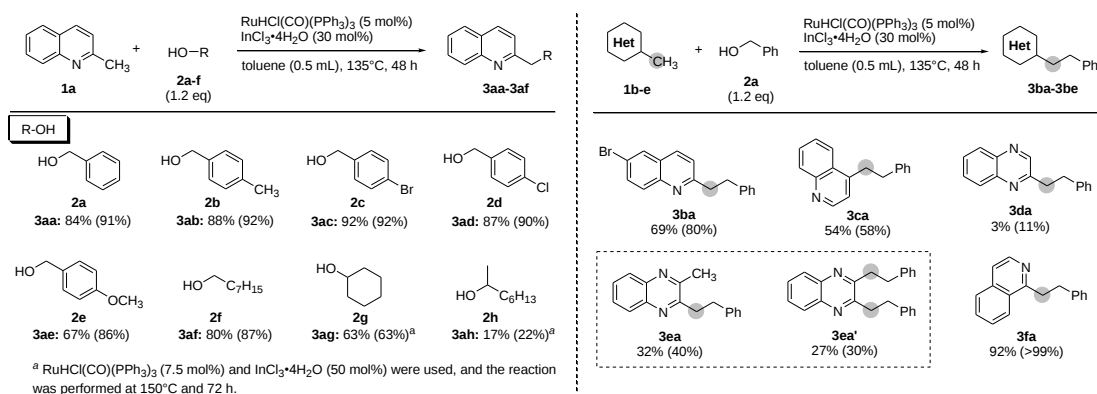


図 1. Ru/In 協奏触媒による 2-キノリン類とその類縁体のアルコールをアルキル化剤とするアルキル化反応

触媒的な活性化を利用することにより、2-メチルキノリン類のグリーンで効率的なアルキル化が可能になるのではないかと作業仮説を立てた。さまざまな検討の結果、 $\text{RuHCl(CO)(PPh}_3)_3$ を BH サイクルの触媒として用い、 $\text{InCl}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ をヘテロ芳香環の側鎖メチル基の活性化触媒として用いることで、2-メチルキノリンのベンジルアルコールをアルキル化剤とするベンジル化が可能であり、NMR 収率 91%で目的のアルキル化体が得られた。本法では、アルキル化剤としては種々の第一級アルコールが利用可能であり、ヘテロ芳香族としてはキノリン類、イソキノリン類、キノキサリン類への展開が可能であった (図 1, 論文 2: *Chem. Lett.* 2019)。

(2) エチレングリコールをアルキル化剤とする触媒的 N-ヒドロキシエチル化反応

ジオール類をアルキル化剤として用いることで、例えば、2,3-ジメチルキノキサリンとエチレングリコールからは三環式の化合物が得られると考えられる。そのような作業仮説のもと、研究成果 (1)の方法論に則り、同反応を検討した。しかしながら、エチレングリコールが Lewis 酸触媒の触媒毒となることやエチレングリコールの不均化反応などが問題となり、想定する骨格構築には至らなかった。そこで、エチレングリコールを BH 法でアルキル化剤として利用するにあたっての基礎的な方法論を確立するための様々な検討を行った。その検討の中で、環状アミンとエチレンジオールとの反応において、ルテニウム触媒の種類によりジアミノ化とモノアミノ化が選択的に進行することを見出した。すなわち、 $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3/\text{Xantphos}$ 触媒を用いると、環状アミンのヒドロキシエチル化が最高 99%以上の収率で進行することがわかった。この結果は芳香環側鎖のアルキル化とは一線を画するものの、エチレングリコールの不均化の制御法がわかり、アミノ基のヒドロキシエチル化を 2-ハロエタノールではなく、安価なエチレングリコールを用いて実現できるという点において有用な知見であるといえる (論文 1: *Heterocycles*, 2019)。

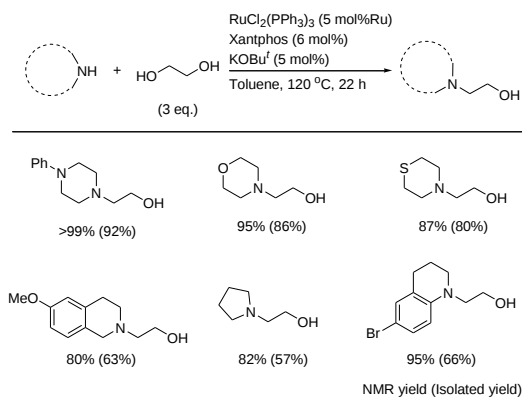
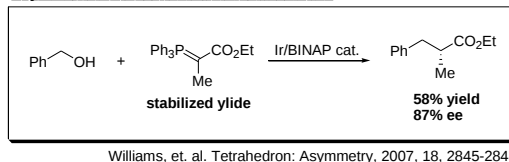


図 2. エチレングリコールを用いるヒドロキシエチル

(3) Borrowing Hydrogen 法における準安定イリドのアルキル化反応

上述の研究成果 (1)に立脚した不斉合成への応用を検討するうえで、メチル基ではなくエチル基などの側鎖のアルキル化や第二級アルコールを利用した BH 反応の実現が必須となる。しかしながら、Lewis 酸による活性化が立体障害により難しくなることや、第二級アルコールの使用に伴う縮合反応の反応性の低下が原因となり、不斉合成への展開が困難となった。そこで、新たな求核剤の探索として、準安定イリドの使用を検討することにした。BH 法によるリンイリドの使用は、本来 BH 法がもつ高い原子効率という利点を損なうため、それほど検討はされてこなかった。しかしながら、BH 法において比

Asymmetric BH Reaction with Stabilized Ylide



This Work

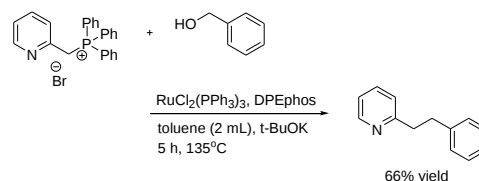


図 3. BH 法における準安定イリドの利用

較的難しいとされる不斉合成への応用については、安定イリドを用いた方法が Williams らによって BH 法研究の早期に報告されていることから、不斉合成への応用という観点から考えるとイリドは魅力的な反応剤である (Williams et al. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, 18, 2845). そこで、芳香環側鎖にアニオンが生じる準安定イリドの BH 法での利用を検討することにした. 種々の検討の結果、 $\text{RuCl}_3(\text{PPh}_3)_3$ 触媒存在下、塩基として *t*-BuOK を用い、2-ブロモメチルピリジンとトリフェニルホスフィンから別途調製したホスホニウム塩とベンジルアルコールを反応させると、収率 66% に対応するアルキル化体が得られた. 本法は、BH 法において、準安定イリドを用いた初めての例であり、BH 法のさらなる利用の拡張をもたらすものである. 現在、その基質適用範囲と不斉合成への応用を検討している.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Oe Yohei, Nakamura Yushi, Tomioka Shuhei, Ohta Tetsuo	4. 巻 98
2. 論文標題 Ruthenium-Catalyzed Hydroxyethylation of Cyclic Amines with Ethylene Glycol	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 1074 ~ 1074
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.3987/COM-19-14129	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura Yushi, Azuma Akihiro, Kato Soichiro, Oe Yohei, Ohta Tetsuo	4. 巻 48
2. 論文標題 Alkylation of the Methyl Group of 2-Methylquinolines and Similar Methyl-N-Heteroaromatics with a Ru/In Dual Catalyst	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 1192 ~ 1195
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1246/cl.190488	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 東亮浩・加藤聡一郎・大江洋平・太田哲男
2. 発表標題 Ru/In触媒によるヘテロ芳香族側鎖メチル基のアルコールをアルキル化剤とするアルキル化反応
3. 学会等名 第99日本化学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 太田千尋・中村祐士・大江洋平・太田哲男
2. 発表標題 ルテニウム触媒を用いるヘテロ芳香族側鎖のアルキル化
3. 学会等名 第39回有機合成若手セミナー
4. 発表年 2019年

1．発表者名 中村祐士・富岡周平・大江洋平・太田哲男
2．発表標題 エチレングリコールを用いた環状アミン類のヒドロキシエチル化反応
3．学会等名 第39回有機合成若手セミナー
4．発表年 2019年

1．発表者名 中村祐士・富岡周平・大江洋平・太田哲男
2．発表標題 Borrowing Hydrogen” 方法論に基づくエチレングリコールを用いた環状アミン類のヒドロキシエチル化
3．学会等名 第66回有機金属化学討論会
4．発表年 2019年

1．発表者名 東亮浩，加藤聡一郎，大江洋平，太田哲男
2．発表標題 “ Ru/In触媒によるヘテロ芳香族側鎖メチル基のアルコールをアルキル化剤とするアルキル化反応 ”
3．学会等名 第99日本化学会年会
4．発表年 2019年

1．発表者名 大江洋平，東亮浩，太田哲男
2．発表標題 “ Ru 触媒とIn 触媒を協奏的に利用するヘテロ芳香族類の側鎖メチル基のアルキル化反応 ”
3．学会等名 第65回有機金属化学討論会
4．発表年 2018年

1. 発表者名 大江洋平, 太田哲男
2. 発表標題 Ru触媒とIn触媒を協奏的に利用するヘテロ芳香族の側鎖メチル基のアルキル化反応
3. 学会等名 第98日本化学会春季年会
4. 発表年 2017年～2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

HP: http://blinfo-doshisha-chem.jp/wp/

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----