

令和元年6月8日現在

機関番号：32689

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K14453

研究課題名(和文) 配向性脱離基による反応場制御を鍵とする脱芳香族的官能基化反応の開発

研究課題名(英文) Development of dearomative reaction controlled by directing leaving group

研究代表者

武藤 慶 (MUTO, Kei)

早稲田大学・理工学術院・講師(任期付)

研究者番号：60778166

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：パラジウム触媒を用いてベンジルホスファートやカーボネートに対して、アリルボラートを反応させることで目的とする脱芳香族的アリル化が進行することを見出した。本反応は触媒的に、かつ一当量のベンジルホスファート類を用いることで進行する。ベンジル位の結合切断を促進する高い電子供与性の配位子をもつパラジウム触媒の適用が重要であり、金属上の電子密度を高くしていくにつれて反応の収率が向上した。生成する化合物の誘導化にも成功し、有用な脂環式ビルディングブロックを簡便に合成できた。さらに、本研究を基盤とし、ベンジル位炭素-酸素結合切断に加え、他の炭素-ヘテロ結合切断をともなう脱芳香族的官能基化も見いだした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

芳香族化合物は無尽蔵に存在する、最も普遍的な構造体である。それらを脱芳香族的に官能基化し、三次元構造をもつ脂環式化合物を合成することができれば、これまで合成に多段階を要する、もしくは合成し得なかった分子群をてにすることができる。特に三次元構造をもつ化合物は医薬品において特異な生物活性を示すため、本研究の進展は有機合成分野のみならず創薬化学などへの波及効果も期待できる。

研究成果の概要(英文)：We developed a Pd-catalyzed dearomative allylation of benzylphosphates as well as carbonates. Of note, this reaction can proceed by using aromatic substrates as a limiting reagent in a catalytic manner. The use of electron-rich triarylphosphine as a ligand accelerates reaction. We succeeded in the derivatization of dearomative products to synthesize valuable acyclic building block.

Moreover, based upon this work, we also discovered dearomative allylations of other benzyl substrates.

研究分野：有機合成化学

キーワード：脱芳香族化 脂環式化合物 ベンジルアルコール 結合切断 アリル化

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

シクロヘキサンなどの脂環式化合物、なかでも高度に置換された脂環式化合物は、天然物や農薬に多く見られる分子構造である。そのため、このような化合物群の効率的な合成法の開発研究は、有機合成化学的にも創薬科学においても重要な意義をもつ。従来の合成法では、糖などの天然資源の変換、もしくは、鎖上化合物の環化反応による構築、が一般的となっている。これらは信頼性の高い手法ではあるものの、保護-脱保護の工程を多く含み、また鎖上化合物の合成にしばしば他段階を要するなどの課題をもつ。本研究では、普遍的な構造体である芳香族化合物に対し脱芳香族的に置換基を導入する、すなわち「脱芳香族的官能基化」を用いて合成する新手法の確立を目指した。芳香族化合物への置換基導入はクロスカップリング法の成熟により容易になっており、このような置換芳香族化合物を出発物質とできれば強力な多置換脂環式化合物の合成法となる。脱芳香族的官能基化法はすでにいくつか例があるものの、適用可能な化合物が電子豊富なフェノール類、電子不足なアジン類などに限られていた。電子的に中性なベンゼン類に対する手法は少なく、高価な遷移金属を化学量論量必要とする、もしくは過剰量のベンゼンを出発物質に用いる必要があった。

2. 研究の目的

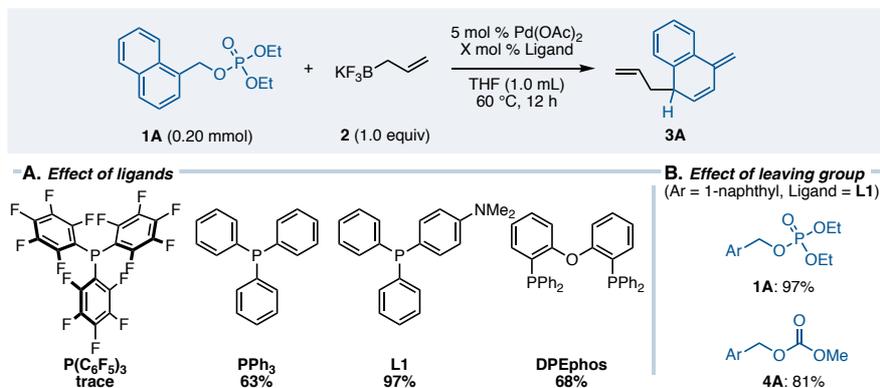
以上のような課題に対して、触媒的かつ一当量のベンゼン類を用いた新規脱芳香族的官能基化法の確立を目指した。本研究で標的とした化合物群は入手容易かつ普遍的な構造体であるベンジルアルコール類である。電子的に中性な芳香族化合物の脱芳香族的反応において、課題となるのが(1) 反応の起点となるトランスフォーメーションの探索、(2) 芳香族安定化効果を乗り越えられる反応系の探索である。この高難度変換反応の開発を通じ、反応設計の一般的指針の提示と有機合成的価値の両面から多大なるインパクトを与える。

3. 研究の方法

遷移金属触媒によって、ベンジル位の C-O 結合切断を起こし、 π -ベンジル錯体を形成することで脱芳香族的官能基化反応が実現できると考えた。本研究で鍵となる π -ベンジル錯体では、ベンジル配位子上の芳香族性は対応する出発物質と比較して芳香族安定化効果は低下していることが知られる。この π -ベンジル配位子に対し、適切な求核剤を反応させることで目的とする反応が進行すると仮定した。本戦略を念頭に、(1) 触媒反応条件の探索、(2) 基質一般性の調査と拡大、(3) 合成の有用性を示すべく、生成物のさらなる化学修飾による多置換脂環式化合物の実践的合成への展開、を行った。

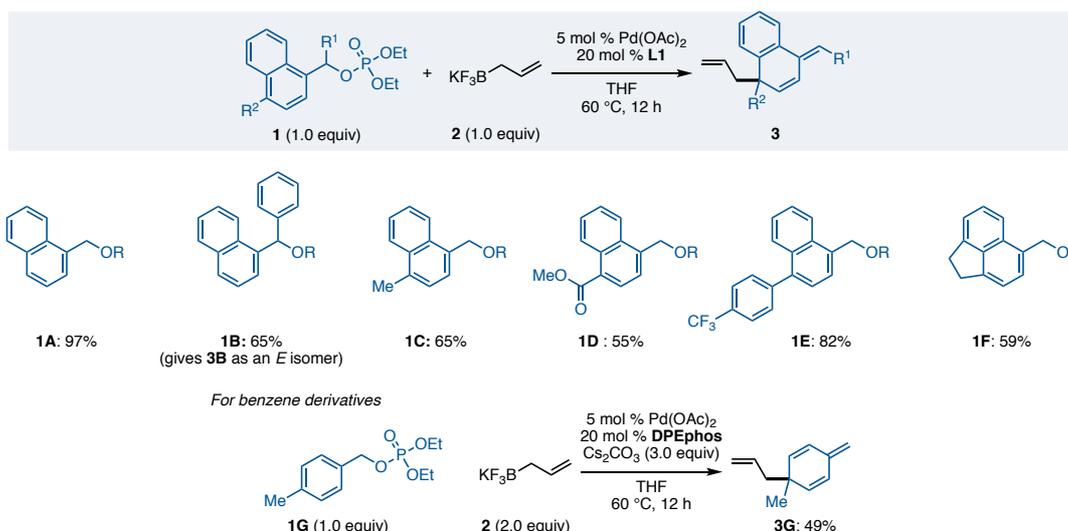
4. 研究成果

本反応の起点となるベンジル位 C-O 結合の酸化的付加を効率よく進行させるために、ベンジルアルコールの水酸基上に適切な置換基を導入すること、遷移金属触媒に対し電子豊富な配位子を選択することが重要となる。そこで、ベンジルアルコール類としてホスファートやカーボナートを選定し検討を行った。ナフチルメチルホスファートやカーボナートとアリルボラートをモデル化合物に選定して、パラジウムを金属触媒存在下、反応条件の探索を行った。配位子の効果に関しては、当初の想定通り電子豊富な配位子の選択が重要であることがわかった。トリフェニルホスフィンでも反応が進行するが、電子豊富なジメチルアミノフェニルジフェニルホスフィン (**L1**) を用いることで定量的に反応が進行した。カーボナートを用いた際には収率は低下し、収率 81% で脱芳香族化体を与えた。特筆すべき事として、当初の目論見通り、結合切断を反応の起点とすることで本手法では過剰量のベンジルアルコール類を用いずとも良好な収率で対応する脱芳香族化体を与えた。

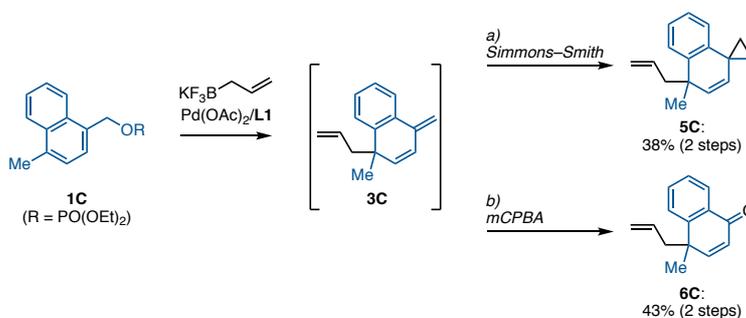


基質適用範囲として、主にナフタレン誘導体に限られるものの、広範な置換基をもつナフタレンメチルホスファート類に対して本手法が適用できることがわかった。C4 位にアルキル基やアリール基、メトキシカルボニル基をもつ基質を用いても良好な収率で脱芳香族的アリル化体が生成した。アセナフテン **1F** のような縮環体にも本手法を適用可能であった。しかし、単純なベンゼン環をもつ化合物 **1G** に対しては反応条件の再検討が必要であった。再検討の結果、配

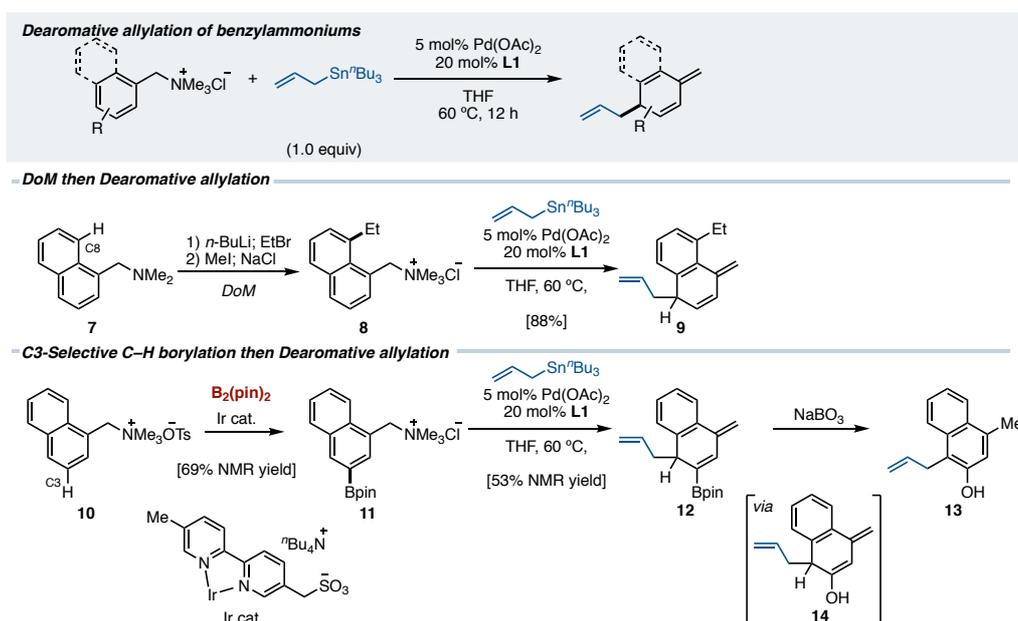
位子を DPEphos に変更し、炭酸セシウムを添加することでベンゼン環をもつ化合物も本手法で脱芳香族的アリル化できることがわかった。



生成物の誘導化にも成功した。本手法で生成する脱芳香族化体は不安定であり、容易に再芳香族化してしまう。しかし、Simmons-Smith 条件や mCPBA 酸化条件に付すことで、それぞれシクロプロパン化体やケトン体が得られることを見出した。



本成果を通じ、一度 π -ベンジル錯体を生成できればそれとアリル求核種を反応させればベンジルアルコール類以外の化合物へ本手法を適用できると考えた。そこで、ベンジルアミン(アンモニウム)類の脱芳香族的官能基化へ展開した。ベンジルアミンのもつアミノメチル基は芳香環の位置選択的変換を可能にする良い配向基として働くことも相まって、ベンジルアミン類の脱芳香族的官能基化は合成的価値も高いと考えられる。すなわち、ベンジルアミン類を鋳型とし、位置選択的置換基導入一統く脱芳香族的官能基化によりモジュラー式の脂環式化合物合成へ展開できると考えた。実際に反応条件を精査した結果、先と同様の触媒を用いることで、ベンジルアンモニウム類とアリルスズ化合物との脱芳香族的官能基化ができることがわかった。実際に、ベンジルアミンを配向基とした種々の置換脂環式化合物合成にも展開できた。



本研究では、困難な分子変換技術の確立を目指した。未だ基礎研究の枠を抜けないものではあるが、これまで未開拓であった合成ルートを切り開く第一歩であり、まだ達成すべきことは多い。さらなる研究を進めることで、今後広範な医薬品候補分子群の合成や、未踏であったケミカルスペースへのアクセスを可能とする基盤的技術となる可能性を秘める。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 6 件)

- ① “Pd-Catalyzed Dearomative Allylation of Benzyl Phosphates”, Komatsuda Masaaki, Muto Kei, Yamaguchi Junichiro, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4354.
- ② “Decarbonylative Aryl Thioether Synthesis by Ni Catalysis”, Ishitobi Kota, Isshiki Ryota, Asahara Kitty K., Lim Cassandra, Muto Kei, Yamaguchi Junichiro, *Chem. Lett.* **2018**, *47*, 756.
- ③ “Decarbonylative Methylation of Aromatic Esters by a Nickel Catalyst”, Okita Toshimasa, Muto Kei, Yamaguchi Junichiro, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3132.
- ④ “Pd-Catalyzed Decarbonylative C-H Coupling of Azoles and Aromatic Esters”, Matsushita Kaoru, Takise Ryosuke, Hisada Tomoya, Suzuki Shin, Isshiki Ryota, Itami Kenichiro, Muto Kei, Yamaguchi Junichiro, *Chem. Asian J.* **2018**, *13*, 2393.
- ⑤ “Decarbonylative C-P Bond Formation Using Aromatic Esters and Organophosphorus Compounds”, Isshiki Ryota, Muto Kei, Yamaguchi Junichiro, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1150.
- ⑥ “Dibenzofuran Synthesis: Decarbonylative Intramolecular C-H Arylation of Aromatic Esters”, Okita Toshimasa, Komatsuda Masaaki, Saito Ami N., Hisada Tomoya, Takahara Tomoaki T., Nakayama Keito P., Isshiki Ryota, Takise Ryosuke, Muto Kei, Yamaguchi Junichiro, *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 1358.

[学会発表] (計 12 件)

- ① “Catalyst Design toward Selective Dearomative Functionalizations” (招待講演), MUTO Kei, 日本化学会第 99 春季年会 Special Program Lecture, 甲南大学岡本キャンパス 兵庫、2019 年 3 月 18 日
- ② “パラジウム触媒によるジアゾ化合物とアリルボラートを用いたハロゲン化アリーの脱芳香族的三成分連結反応”, 小松田雅晃・武藤 慶・山口潤一郎, 日本化学会第 99 春季年会、甲南大学岡本キャンパス 兵庫、2019 年 3 月 16 日
- ③ “パラジウム触媒を用いたベンジルアンモニウムの脱芳香族的アリル化の開発”, 茅嶋悠樹・小松田雅晃・武藤 慶・山口潤一郎, 日本化学会第 99 春季年会、甲南大学岡本キャンパス 兵庫、2019 年 3 月 16 日
- ④ “パラジウム触媒を用いた芳香族シアノヒドリン誘導体の脱芳香族的アリル化反応の開発”, 柳本愛華・小松田雅晃・武藤 慶・山口潤一郎, 日本化学会第 99 春季年会、甲南大学岡本キャンパス 兵庫、2019 年 3 月 16 日
- ⑤ “ベンジルアミン類の脱芳香族的アリル化の開発”, 茅嶋悠樹・小松田雅晃・武藤 慶・山口潤一郎, 第 8 回 CSJ 化学フェスタ 2018、タワーホール船堀、2018 年 10 月 25 日
- ⑥ “C-O 結合切断を起点とする新奇触媒反応の開発” (招待講演), 武藤 慶, 第 2 回 産総研化学研究シンポジウム、つくば、2018 年 10 月 12 日
- ⑦ “ベンジリアルコール類の脱芳香族的アリル化反応”, 小松田雅晃・武藤 慶・山口潤一郎, 第 35 回有機合成化学セミナー、ほほえみの湯 山形、2018 年 9 月 19 日
- ⑧ “ベンジルアミン類の脱芳香族的アリル化の開発”, 茅嶋悠樹・小松田雅晃・武藤 慶・山口潤一郎, 第 9 回サブウェイセミナー、早稲田大学西早稲田キャンパス 東京、2018 年 8 月 20 日
- ⑨ “パラジウム触媒を用いたベンジルホスファートの脱芳香族的アリル化”, 小松田雅晃・武藤 慶・山口潤一郎, 第 9 回サブウェイセミナー、早稲田大学西早稲田キャンパス 東京、2018 年 8 月 20 日
- ⑩ “パラジウム触媒を用いたベンジリアルコール類の脱芳香族的アリル化反応”, 小松田雅晃・武藤 慶・山口潤一郎, 日本プロセス化学会 2018 サマーシンポジウム、タワーホール船堀 東京、2018 年 7 月 27 日
- ⑪ “Pd-catalyzed Dearomative C-C Bond Formation of Aromatic Alcohols”, Masaaki Komatsuda, Kei Muto, Junichiro Yamaguchi, The 1st Sino-Japanese Symposium on Catalysis for Precision Synthesis (OL-10), Shanghai Institute of Organic Chemistry, Shanghai, China, May 28th, 2018
- ⑫ “パラジウム触媒を用いた芳香族アルコール類の脱芳香族的炭素-炭素結合形成反応の開発”, 小松田雅晃・武藤 慶・山口潤一郎, 日本化学会第 98 春季年会 (1H1-39)、日本大学船橋キャンパス 千葉、2018 年 3 月 20 日

[図書] (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ：<http://www.jyamaguchi-lab.com>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

該当なし

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：小松田雅晃

ローマ字氏名：Komatsuda Masaaki

研究協力者氏名：茅嶋悠樹

ローマ字氏名：Kayashima Yuki

研究協力者氏名：柳本愛華

ローマ字氏名：Yanagimoto Aika

研究協力者氏名：山口潤一郎

ローマ字氏名：Yamaguchi Junichiro

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。