

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目： 基盤研究(C)

研究期間： 2007~2008

課題番号： 19590008

研究課題名 (和文) ベンザインの反応位置制御法の開発と多置換縮合芳香環構築

研究課題名 (英文) Development of regioselective reactions of substituted benzyne and its application to synthesis of polysubstituted fused aromatic compounds

研究代表者

赤井 周司 (AKAI, SHUJI)

静岡県立大学・薬学部・教授

研究者番号： 60192457

## 研究成果の概要：

天然物や合成医薬品には複数のベンゼン環が並び、その環上に多種類の置換基を持つ縮合芳香環化合物が多数存在するが、これらの合成は必ずしも容易ではない。本研究では、ベンザインの反応位置の制御法を開発することで、この問題点の解決に取り組んだ。その結果、シリル基を利用して、ベンザインへの環状付加反応や求核付加反応の位置を制御できることを見出した。さらに、同シリル基を他の置換基に変換する方法を開発した。これら二つの反応によって、多置換縮合芳香環構造の効率的な新合成が可能になった。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2008 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野： 有機合成化学

科研費の分科・細目： 薬学・化学系薬学

キーワード： ベンザイン、縮合芳香環、ケイ素、Diels-Alder 反応、フラン、位置選択性、求核付加反応、檜山カップリング

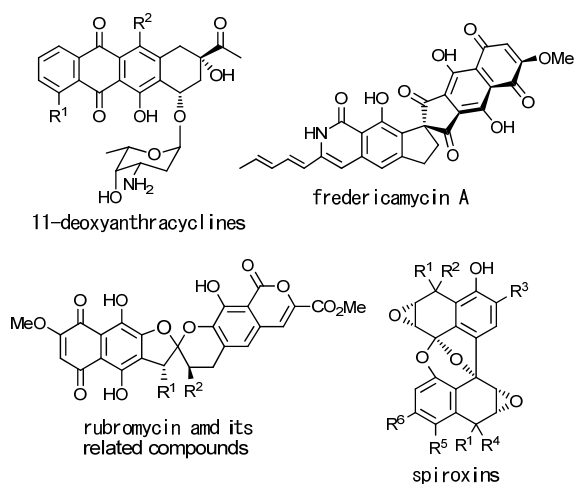
## 1.2. 研究開始当初の背景、ならびに研究の目的

顕著な抗腫瘍活性を有するアントラサイクリン類やフレデリカマイシン A などに見られるように、天然にはベンゼン環に他の環が縮合し、その環上に多種類の置換基を持つ縮合芳香環化合物が数多く存在する (Fig. 1).

これらの顕著な生物活性を示す天然物をリードとする構造展開は、より優れた薬効を

持つ医薬品候補化合物の創製に不可欠な手段であるが、その構造の複雑さ故に合成には多工程を要し、天然物ならびに誘導体の合成は容易でない。

これまでに多様な縮合芳香族化合物の合成法が開発されたが、その中でも、ベンザインへの環化付加反応や求核付加反応は一挙に多置換縮合芳香環が構築できる方法として古くから研究され、数多くの天然物の全合

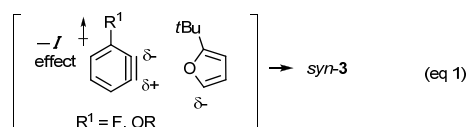


**Fig. 1.** Some naturally occurring polysubstituted polycyclic aromatic compounds.

成に利用されてきた。<sup>1</sup> また、ごく最近もベンザインの新しい発生法,<sup>2</sup> 環化付加反応,<sup>3</sup> 求核付加反応,<sup>4</sup> や遷移金属触媒を用いる付加反応<sup>5</sup> などが次々と発表され、ベンザイン反応への興味や期待が依然高い。しかし、非対称置換ベンザインでは反応位置の制御が難しいことが多い。例えば、3 位にフルオロ基やアルコシキ基が置換したベンザイン **1** と 2-*t*-ブチルフラン **2a** との Diels-Alder 反応では、**1** の置換基 R<sup>1</sup> と **2a** の *t*-ブチル基が隣接した環化付加体 *syn*-**3** が選択的に得られる (Table 1, entries 1, 2)。これは、電気陰性度の大きなフッ素や酸素の誘起効果によるベンザイン三重結合の分極に起因すると考えられている (eq 1)。一方、アルキル基やアリール基 (**1**; R<sup>1</sup> = alkyl, Ph, etc.) の場合では誘起効果はほとんど現れず、2 種の位置異性体 (*anti*-, *syn*-**3**) がほぼ 1:1 の混合物として得られる (entries 3, 4)。また、ベンザインの三重結合から離れた 4, 5 位の置換基は、位置選択性にほとんど影響を及ぼさないこ

**Table 1.** Diels-Alder reactions of 3-substituted benzenes **1** and 2-(*t*-butyl) furan **2a**.

entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	<i>anti</i> : <i>syn</i>	ref.
1	F	H	1 : 9	6
2	OMe	H	1 : 5.7	7
3	<i>t</i> Bu	<i>t</i> Bu	1.7 : 1	8
4	Ph	H	1 : 1.3	8



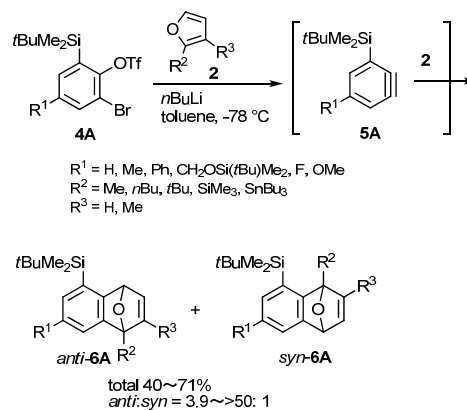
とが知られている。さらに、これら位置選択性の改善を目指した研究は皆無である。

このような背景下、本研究では、3 位にシリル基を持つベンザインを用いて、置換フラン類との Diels-Alder 反応と、各種求核体の付加反応における反応位置の制御を試みた。また、生成物のシリル基から他の官能基への変換を研究し、この一連の反応によって多置換芳香族化合物の新しい位置選択的合成法の開発を目指した。なお、これまでシリルベンザインとニトロ<sup>9</sup> やフラン<sup>10</sup> との環化付加反応の例が少数報告されているが、シリル基がこれらの反応位置制御に及ぼす効果はほとんど解明されていなかった。また、環化生成物のシリル基の更なる利用は全く例が無かった。

### 3. 4. 研究の方法, 研究成果

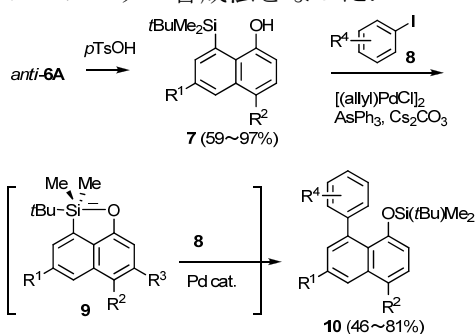
本研究の成果を列挙する。

(1) *t*BuMe<sub>2</sub>Si 基が置換したベンザイン前駆体 **4A** をアルキルフラン **2** 共存下に -78 °C で *n*BuLi と反応させると、生成したシリルベンザイン **5A** が -78 °C で **2** と瞬時に Diels-Alder 反応を起こし、環化体 **6A** を与えることがわかった。さらに興味深いことに、シリル基とアルキル基が離れた *anti* 体が主生成物 (*anti*:*syn* = 3.9~>50: 1) で生じた。特に 2 位に嵩高い *t*Bu, SiMe<sub>3</sub>, SnBu<sub>3</sub> 基が置換した **2** との反応では *anti* 体のみが生成した (Scheme 1)。次いで、*anti*-**6A** を *p*TsOH で処理すると、*t*BuMe<sub>2</sub>Si 基が残ったままエポシキ環が位置選択的に開き、ナフトール **7** が高収率で得られた。また、**7** にパラジウム触媒, AsPh<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 存在下にヨウ化アリール **8** を反応させると、檜山カップリング反応<sup>11</sup> が進行して *t*BuMe<sub>2</sub>Si 基をアリール基に変換できることを見出した。これは反応性の低い *t*BuMe<sub>2</sub>Si 基が檜山カップリングに利用できることを示した初めての例である。また、この反応では、隣接する水酸基がシリル基に結合したシリケート中間体 **9** を形成して進行



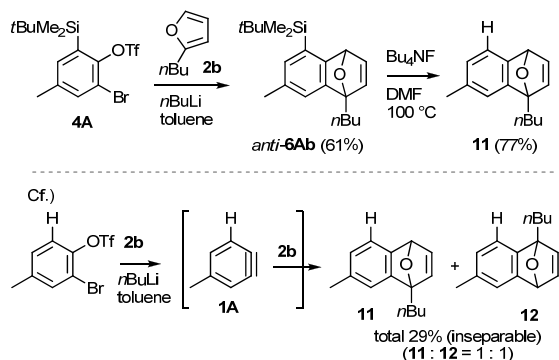
**Scheme 1.** Diels-Alder reactions of 3-silylbenzenes **4A** with substituted furans **2**.

することが明らかになった (Scheme 2). 上記の位置選択的 Diels-Alder 反応と檜山カップリングはひとつの  $t\text{BuMe}_2\text{Si}$  基を2通りに活用する反応である. 本法は, ベンザイン前駆体 **4A**, アルキルフラン **2**, ヨウ化アリール **8** の3成分を位置選択的に連結し, 多様な多置換ビアリール化合物 **10** の新しいコンビケム合成法となった.



**Scheme 2.** Synthesis of biaryls **10** via Hiyama-coupling reactions of silylnaphthols **7**.

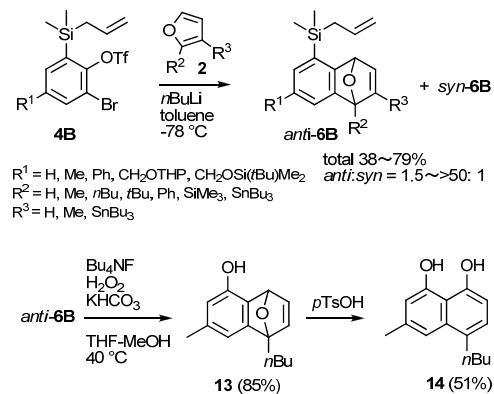
(2) 3位無置換ベンザイン **1A** と置換フラン **2b** との Diels-Alder 反応は2種の位置異性体 (**11**, **12**) の1:1の混合物を与えた. 一方, 上記環化生成物 **anti-6Ab** のシリル基はフルオリドイオンとの反応によって除去でき, **11** が収率良く得られた (Scheme 3). このようにシリル基は水素等価基として働き, 本法は置換芳香族化合物の位置選択的合成に有用な手段を提供する.



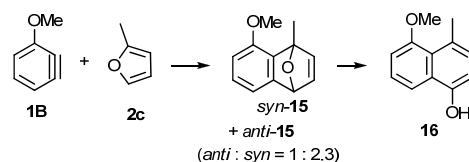
**Scheme 3.** Regioselective preparation of 1,4-epoxy-1,4-dihydronaphthalene **11** from **4A** and **2b**.

(3) 1,8-ジヒドロキシナフタレン構造を含む化合物には興味深い生物活性を示すものが多いが, これまでに1,8-ジヒドロキシナフタレン骨格の短工程で汎用的な合成法は確立されていなかった. 例えば, メトキシベンザイン **1B** と2-メチルフラン **2c** との Diels-Alder 反応では *syn* 環化体 **15** が主生成物となるため, その後のエポキシの開環で1,5-ジオキシナフタレン **16** が主生成物として得られる.<sup>7</sup> 一方我々は, 3-(アリ

ルジメチルシリル)ベンザイン前駆体 **4B** と置換フラン類 **2** との Diels-Alder 反応で **anti-6B** を選択的に合成し, 次いで玉尾反応によって **anti-6B** のシリル基から水酸基へ変換後, エポキシの位置選択的開環を行い, 1,8-ジヒドロキシナフタレン類 **14** を位置選択的に合成した (Scheme 4).

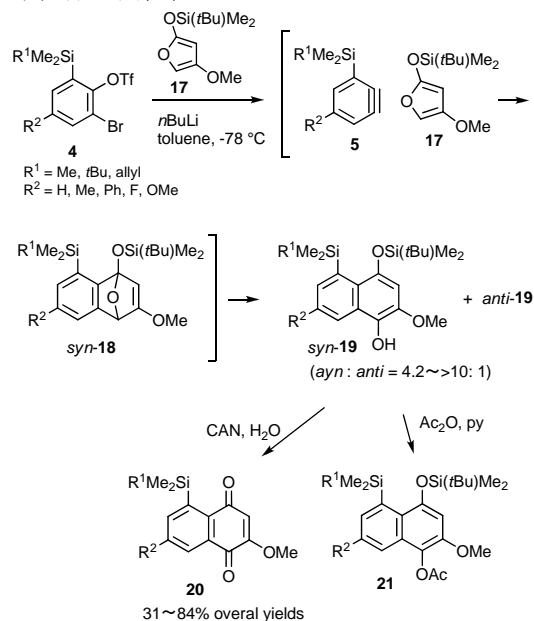


Cf.)



**Scheme 4.** Regioselective synthesis of 1,8-dihydroxynaphthalenes **14** from silylbenzynes **4B** and furans **2**.

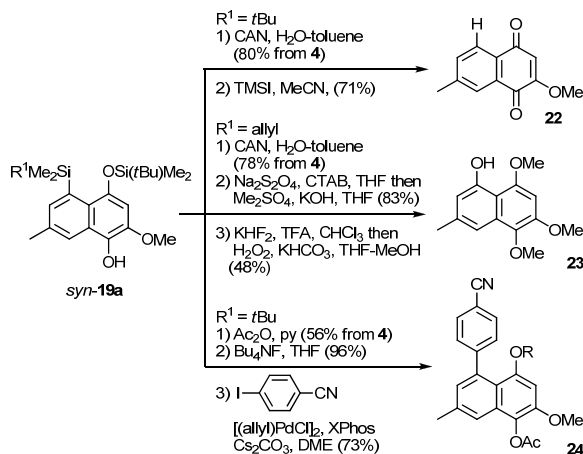
(4) 種々のシリル基が置換したベンザイン **5** と2-シロキシフラン類 **17** との Diels-Alder 反応は, 2-アルキルフラン **2** との反応と異なり, シリル基とシロキシ基が隣接した *syn*-環化体を高位置選択的に与えることがわか



**Scheme 5.** *syn*-Selective Diels-Alder reactions of silylbenzynes **5** and 2-silyloxy-4-methoxyfuran **17**.

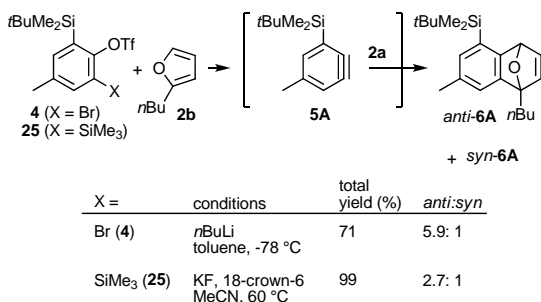
った。なお、一次生成物 **18** は反応系内ですぐにエポキシの開環を起こして **syn-19** を生じた。また、**19** は精製時に酸化を受けて *p*-キノン体 **20** へ徐々に変化するので、粗生成物を CAN 酸化して **20** とするか、水酸基をアセチル化して **21** として単離した (Scheme 5)。

(5) **syn-19a** のアリールケイ素部は、TMSI 処理によって水素 (**22**) へ、過酸化水素によって水酸基 (**23**) へと変換できた。また、*peri* 位の *o*-Si 基を除去して水酸基へと誘導後、檜山カップリングによってアリール基 (**24**) へ変換することができた (Scheme 6)。



**Scheme 6.** Conversion of the silyl group of **19a** into hydrogen **22**, oxygen- **23**, and carbon- substituents **24**.

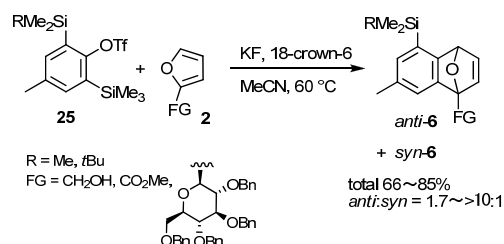
(6) フラン **2b** 存在下に 2, 6-ジシルフェニルトリフラート **25** に 60 °C でフルオリドイオンを反応させると、シルベンザイン **5A** が発生し、すぐに Diels-Alder 反応を起こして環化体 **6A** を与えることがわかった。我々の従来法 (-78 °C でプロミド前駆体 **4** から **5A** の発生と Diels-Alder 反応を行う) に比べ、本法では位置選択性は低下するが収率が向上し、両方の位置異性体 **6A** を合わせるとほぼ定量的に得られた (Scheme 7)。



**Scheme 7.** Comparison of the Diels-Alder reactions of silylbenzynes **5A**, generated from different precursors (**4** and **25**), with 2-butylfuran **2b**.

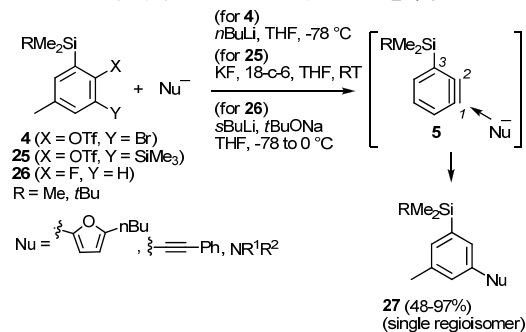
また、本法によって、2 位に水酸基、エステル基などの官能基を有するフラン類 **2** との

Diels-Alder 反応が初めて進行し、多くの場合 *anti* 優先的に環化体 **6** を与えた。特に、極めて嵩高い、保護されたグルコシル基を有する **2** との Diels-Alder 反応に本法が優れており、この場合には *anti-6* のみを与えた (Scheme 8)。



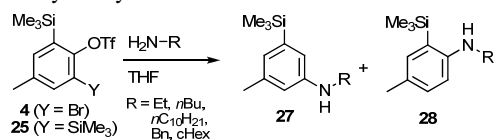
**Scheme 8.** Fluoride-mediated generation of silylbenzynes from **25** and their Diels-Alder reaction with 2-functionalized furans **2**.

(7) 3 種類の前駆体 (**4**, **25**, **26**) から各々適切な条件下に発生させた 3-シルベンザイン **5** に 2-リチオフラン、アセチレン類、2 級アミン類を反応させると、いずれもベンザインの 1 位に選択的に求核付加反応を起こすことを見出した (Scheme 9)。また、1 級アミン類との反応では、反応条件によって 2 通りの位置異性体 (**27**, **28**) の作り分けが可能になった。すなわち、前駆体 **4** に *n*BuLi を反応させて生じた **5** からは 1 位置換体 **27** のみが生じるが (Table 2, entry 1), 前駆体 **25** にフルオリドイオンを反応させて生じた **5** からは 2 位置換体 **28** が優先的に生じることがわかった (entry 3)。更に興味深いことに、entry 1 の条件にフルオリドイオンを添加すると **28** が優先的に生じた (entry 2)。置換ベンザインへのアミンの求核付加反応は古くから研究され、アルコキシが置換した場合には 1 位置換体 **30** のみが生じ、アルキル置換体の場合には 2 種の位置異性体 (**30**, **31**) の 1:1 混合物が生じることが報告されている (eq 2)。<sup>12</sup> 我々が、同じベンザインに対して反応条件を変えるだけで選択性が大きく変化することを見出したことは極めて意義深い。

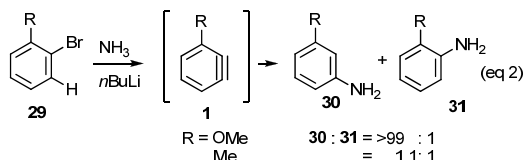


**Scheme 9.** Regioselective addition of nucleophiles to silylbenzynes **5**.

**Table 2.** Regio-controlled addition of primary amines to silylbenzynes **5**

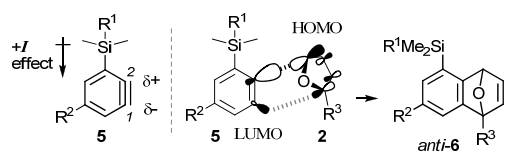


entry	precursor	conditions	total yield (%)	ratio of <b>27</b> to <b>28</b>
1	<b>4</b>	<i>n</i> BuLi, -78 °C	39~53	>50 : 1
2	<b>4</b>	<i>n</i> BuLi, Bu <sub>4</sub> N <sup>+</sup> (Ph <sub>3</sub> SiF <sub>2</sub> ) <sup>-</sup> , -78 °C	58	1 : 1.5
3	<b>25</b>	KF, 18-c-6, RT	53~94	1 : 3.0



### 考察・結語

本研究では、3-シリルベンザイン **5** と置換フラン類 **2** との Diels-Alder 反応, ならびに各種求核体の **5** への求核付加反応において, シリル基が強力な反応位置制御能を有することが初めて明らかになった. 電気陰性度が小さいシリル基はベンザイン環に対して +I 効果を有すると考えられる. 2-アルキルフラン類 **2** との反応では, 2 位アルキル基の電子供与能によるフラン環の電荷の偏りと, **5** の嵩高いシリル基と **2** の置換基 R<sup>3</sup> の立体反発が相まって, 非同期的な協奏機構で反応が進行し, 主に *anti*-**6** を生成したと考えられる (Scheme 10). 一方, シロキシフラン **17** や各種求核体との反応の位置選択性発現の起源については, 更なる解明研究が必要である. いずれにしても, 電気陰性度の小さいシリル基がこれほど強い反応位置制御能を有することは極めて興味深い.



**Scheme 10.** Nonsynchronous concerted approach to give *anti*-**6**.

さらに本研究で, 反応性の低い *t*BuMe<sub>2</sub>Si 基が隣接位水酸基による活性化を受けて檜山カップリング反応を起こし, アリール基に置換されることを見出した. また, シリル基は水素, 水酸基へも変換できた. この一連の成果は, 位置選択性が低いベンザイン反応の位置制御を行う手法, また, 従来とは逆の配向性を発現させる手法として, 本法が有用であることを示している.

現在, 本法の適用性の拡張を鋭意検討中である.

### 引用文献

- Recent reviews: a) Pellissier, H. et al. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 701. b) Sander, W. et al. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 502. c) Lloyd-Jones, G. C. et al. *Synthesis* **2006**, 4093. d) Sanz, R. *Org. Prep. Proced. Int.* **2008**, *40*, 215. e) Ohishi, T. *Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi* **2008**, *66*, 74.
- Kim, J. N. et al. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6569.
- a) Moses, J. E. et al. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1587. b) Chandrasekhar, S et al. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11325.
- a) Ohkuma, K. et al. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 169. b) Stoltz, B. M. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1558. c) Barrett, A. G. M. et al. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3833. d) Okuma, K. et al. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3063.
- a) Neuville, L. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 572. b) Cheng, C.-H. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 391.
- Gribble, W. G. et al. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6227.
- Giles, R. G. et al. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1991**, 1571.
- Akai, S. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7673.
- Suzuki, K. et al. *Synlett* **1993**, 843.
- Schlosser, M. et al. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4401.
- Reviews: a) T. Hiyama, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 58. b) S. E. Denmark, et al. *Aldrichimica Acta* **2003**, *36*, 75.
- Roberts, J. D. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 611.

### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 3 件)

- Synthesis of Biaryl Compounds through Three-Component Assembly: Ambidentate Effect of the *tert*-Butyldimethylsilyl Group for Regioselective Diels-Alder and Hiyama Coupling Reactions  
Akai, Shuji; Ikawa, Takashi; Takayanagi, Sho-ichi; Morikawa, Yuki; Mohri, Shinya; Tsubakiyama, Masaya; Egi, Masahiro; Wada, Yasufumi; Kita, Yasuyuki  
*Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7673–7676. 査読有
- Total Synthesis of (±)- $\gamma$ -Rubromycin on the Basis of Two Aromatic Pummerer-Type

## Reactions

Akai, Shuji; Kakiguchi, Keisuke; Nakamura, Yuka; Kuriwaki, Ikumi; Dohi, Toshifumi; Harada, Shusaku; Kubo, Ozora; Morita, Nobuyoshi; Kita, Yasuyuki  
*Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7458–7461.  
査読有

### 3. Recent Advances in Pummerer Reactions

Akai, Shuji; Kita, Yasuyuki  
*Topics Curr. Chem.* **2007**, *274*, 35–76.  
査読有

## [学会発表等] (計 12 件)

1. 日本薬学会第129年会, 2009年3月28日(京都)  
「シリル置換ベンザインの位置選択的 Diels-Alder 反応: Aloin の合成研究」  
守川由起, 井川貴詞, 高柳祥一, 毛利真也, 赤井周司
2. 日本薬学会第129年会, 2009年3月27日(京都)  
「ベンザインへのアミン類の求核付加反応における位置制御法の開発」  
井川貴詞, 毛利真也, 森田真介, 赤井周司
3. 平成 20 年度日本薬学会東海支部例会, 2008年12月6日(静岡)  
「置換ベンザインへの求核付加反応の位置制御」  
井川貴詞, 毛利真也, 森田真介, 赤井周司
4. 第 39 回中化連合秋季大会依頼講演 (名古屋大学), 2008年11月9日  
「多置換縮合芳香族化合物の位置制御構築」, 講演時間 40 分  
赤井周司
5. The first International Symposium on Process Chemistry (ISPC08), 2008年7月28-30日, Kyoto  
“Regioselective Diels-Alder Reactions of Silylbenzynes: Convergent Synthesis of Polysubstituted Biaryls”  
Takayanagi, Sho-ichi; Ikawa, Takashi; Morikawa, Yuki; Mohri, Shinya; Tsubakiyama, Masaya; Egi, Masahiro; Akai, Shuji; Wada, Yasufumi; Kita, Yasuyuki
6. Lecture at Duke Univ., Durham, North Carolina, USA, July 14, 2008,  
“Regiocontrolled Construction of Highly Functionalized Polyaromatic Compounds: Aromatic Pummerer-type Reactions and Regioselective Diels-Alder Reactions of

## Benzynes” (50 min)

Akai, Shuji

7. Lecture at MIT, Cambridge, Massachusetts, USA, July 11, 2008,  
“Regiocontrolled Construction of Highly Functionalized Polyaromatic Compounds: Aromatic Pummerer-type Reactions and Benzyne Reactions” (40 min)  
Akai, Shuji
  8. 日本薬学会第128年会, 2008年3月27日(横浜)  
「アリルジメチルシリル置換ベンザインの位置選択的 Diels-Alder 反応を用いる多置換ナフタレン類の合成」  
赤井周司, 高柳祥一, 井川貴詞, 守川由起, 毛利真也, 江木正浩, 和田康史, 北 泰行
  9. 新潟薬科大学特別講義, 2008年2月15日  
「多置換縮合芳香族化合物の位置制御構築: こだわりの全合成」, 講演時間 90 分  
赤井周司
  10. 平成 19 年度日本薬学会東海支部例会, 2007年12月8日(岐阜)  
「TBDMS ベンザインの位置選択的 Diels-Alder 反応と檜山カップリングによる置換基導入」  
井川貴詞, 高柳祥一, 毛利真也, 守川由起, 椿山正哉, 江木正浩, 赤井周司
  11. 第 92 回有機合成シンポジウム, 2007年11月8日(東京)  
「シリル置換ベンザインの位置選択的 Diels-Alder 反応と置換ナフタレン類合成への応用」  
赤井周司, 高柳祥一, 井川貴詞, 守川由起, 毛利真也, 椿山正哉, 江木正浩, 和田康史, 北 泰行
  12. 岐阜薬科大学薬学会東海支部特別講演会, 2007年6月27日  
「多置換縮合芳香族化合物の位置制御構築: 全合成の醍醐味」, 講演時間 90 分  
赤井周司
- ## 6. 研究組織
- (1) 研究代表者  
赤井周司 (AKAI, SHUJI)  
静岡県立大学・薬学部・教授  
研究者番号: 60192457
  - (2), (3) 研究分担者, 連携研究者  
無し