

平成 21 年 6 月 1 日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19790021
 研究課題名 (和文) ジエノラートの化学を活用する効率的な多置換芳香環化合物構築法の開発と応用

研究課題名 (英文) Development of an efficient route to multi-functionalized aromatics based on dienolate chemistry and its application

研究代表者

今堀 龍志 (IMAHORI TATSUSHI)
 東北薬科大学・薬学部・助教
 研究者番号：90433515

研究成果の概要：ジエノラートの化学を活用し、2-シクロヘキセン-1-オンへの置換基導入と芳香環化を一段階で行う、置換フェノールの一挙構築法の開発を行った。2-シクロヘキセン-1-オンの Pd 触媒タンデム γ -アリール化-芳香環化反応を見出し、形式的にフェノールの *para*-C-H 結合をアリール化する 4-アリールフェノール系ビアリール化合物の効率的構築法を確立した。また、本反応の 2,4-二置換フェノール構築法への拡張性を見出した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,700,000	0	1,700,000
2008 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	480,000	3,780,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：有機化学

1. 研究開始当初の背景

芳香環化合物は、修飾反応のバリエーションが少ないことや選択的な修飾反応が少ないことなどから、一般に種々の置換基を複数導入することが容易ではなく、簡便に多様な化合物を構築することが困難な化合物である。近年、芳香環を選択的にかつ効率的に修飾する手法の開発が盛んに進められているが (例えば、Sames, D. *et al. Science* **2006**, *312*, 67.)、そのほとんどにおいて多置換芳香環化合物への適用が検討されておらず、多置換芳香環化合物構築法の開発は未成熟な研究領

域であると認識することができる。

申請者も以前に、プレnstेटド塩基を用いた芳香環化合物の選択的、効率的かつ特異的修飾法の開発を行ってきた (*Chem. Commun.* **2001**, 2450; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8082.)。プレnstेटド塩基の設計・開発から、広い官能基共存性と基質適用性を有する化学選択的な芳香環修飾法の開発を行ってきたものの、芳香環上の置換基によっては選択的な反応が進行せず、多様な置換基を導入するには限界がみられた。

2. 研究の目的

多置換芳香環化合物の簡便合成法の確立は、芳香環化合物の医薬品から機能性分子、機能材料にまで多岐にわたる用途を考えると非常に重要である。本研究において、ジエノラートの化学を活用することによって α 、 β -不飽和カルボニル化合物の多彩な変換能と単工程多段階連続反応を活用し、多置換芳香族化合物の効率的構築法の開発を目的とする。

3. 研究の方法

多置換芳香環化合物の構築法として、芳香環化合物への段階的な置換基導入と、多置換シクロヘキサンユニットの芳香環化の二つのルートが考えられる。芳香環への置換基導入には様々な制限が生じるため、多置換シクロヘキサンユニットの芳香環化による多置換芳香環構築法の開発を行うこととした(同様な芳香環化を経る多置換芳香環化合物合成法として、閉環メタセシス反応を利用する手法が近年報告されている; Yoshida, T. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10470.)。芳香環化を経るルートは古くより有機合成に用いられてきたが(例えば, Horning, E. C. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *6*, 1359.)、堅実に多置換芳香環化合物を与える点で有用であるものの、芳香環化前駆物質の調製に多段階を要し、効率性に問題があった。より効率的な手法を開発することができれば、本ルートは簡便かつ堅実に多様な芳香環化合物を供給できる実践的多置換芳香環化合物構築法となり得る。本研究では、2-シクロヘキセン-1-オンより誘導されるジエノラートの多彩な変換能を活用し、置換シクロヘキサンユニットの構築と続く芳香環化の効率的な手法の開発を行った。特に、Pd 触媒による2-シクロヘキセン-1-オンの連続的修飾反応の探索を中心に開発を行った。

4. 研究成果

(1)フェノールの形式的 *para*-C-H アリール化反応

芳香環 C-H 結合の修飾反応は、効率性の高い有用な有機合成反応であるが、これまで、限られた基質、反応系を用いてのみ実現されてきた。芳香族化合物の C-H アリール化反応は理想的なビアリール化合物構築法として捉えられるが、その例は限られている。本研究において、2-シクロヘキサン-1-オンの効率的置換基導入-芳香環化反応の探索から、興味深い2-シクロヘキサン-1-オンに対する Pd 触媒タンドム γ -アリール化-芳香環化反応を見出した。本反応は、形式的にフェノールの *para*-C-H 結合をアリール化する反応として捉えることができ、フェノールの *para*-C-H 結合アリール化反応の代替法として利用可

能である。フェノールの C-H 結合修飾反応の報告は極めて限られており、大変有用な反応であると考えられる(現在、学術誌への投稿準備中)。

触媒量の Pd(OAc)₂-Ph₃P、Cs₂CO₃ 存在下、DMF 中、90°C で 2-シクロヘキセン-1-オンとアリールブロミドを作用させると、 γ -アリール化反応と 2-シクロヘキセン-1-オンの芳香環化が単工程で一挙に進行し、4-アリールフェノールが効率的に得られることが明らかとなった(図 1)。この反応において、2-シクロヘキセン-1-オンは芳香環化を経てフェノール等価体として機能しており、本反応は形式的なフェノールの *para*-C-H 結合アリール化反応として捉えられることができる。

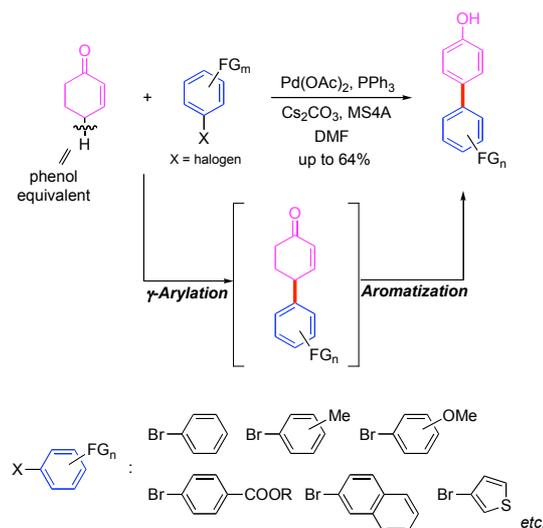


図 1

本反応を効率的に進行させるには、Pd 触媒の添加量が重要である。10mol%以上の Pd 触媒を用いることで、反応が最も効率的に進行した。また、反応温度も極めて重要な要素であり、90°C における反応が最も効率的に進行した。溶媒、添加剤、Pd 触媒、リン配位子、塩基について、様々な種類のものについて検討を行ったが、溶媒として DMF、添加剤に MS4A、Pd 触媒に Pd(OAc)₂、リン配位子として PPh₃、塩基に Cs₂CO₃ を用いた場合に最も良い結果を与えた。最適条件として、Pd(OAc)₂ : 20mol%、PPh₃ : 40mol%、Cs₂CO₃ : 1.5 当量、MS4A (100 mg) 存在下、DMF (5 ml) 中、90°C で 2-シクロヘキセン-1-オン (1.0 mmol) に対しアリールハライド (3.0 mmol) を作用させ、15 時間後反応を停止する条件を採用した。

反応は、多様なアリールブロミドに対して適用可能である。*para*-置換アリールハライドのみではなく、*meta*-置換、*ortho*-置換アリールハライドの適用も可能であり、立体障害の問題はないようである。一方で、電子供

与性置換基を有するアリールハライドに対して反応は効率的に進行するが、電子吸引性基を有するアリールハライドに対しては、反応は進行するものの、収率が低下する傾向が見られた。アリールハライドの電子的性質が反応効率に影響を与えた。今後、添加剤やPd触媒等の検討から、対策を行う必要がある。2-プロモナフタレンのような双環性アリールハライドや、3-プロモチオフェンのようなヘテロアリールハライドの適用も可能であり、全体としては、アリールハライドに対して広い適用性を示した。

現段階で、本反応の詳細なメカニズムは明らかになっていないが、関連する反応の報告を参考に、以下のメカニズムを推定している(図2)。反応は、初めに γ 位でのアリール化が進行すると考えられる。同様な反応条件を用いる α, β -不飽和ケトンに対する γ -アリール化反応が報告されており(Miura, M. and Nomura, M. *et al. Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 6203; Buchwald, S. L. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 177.)、また、低温条件下、 γ -アリール化反応のみが進行し、芳香環化が進行していない生成物が得られることから妥当であると考えられる。 γ -アリール化反応の詳細なメカニズムは提唱されていないが、Pd(II)特異的な反応であることから、2-シクロヘキセン-1-オンより誘導されるジェノラートとPd(II)の反応により2-シクロヘキセン-1-オンの γ -Pd種が生成し、続くAr-Pd-Xとの配位子交換、Pdの還元的脱離により γ -アリール体が生成すると考えられる。

続いて、芳香環化が進行すると考えられるが、2-シクロヘキセン-1-オンのPd触媒による芳香環化はこれまでに報告されていない。関連する反応として、化学量論量のPd(II)を用いるシクロヘキセンエナミンの芳香環化が報告されている(Saito, S. *et al. J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 186.)。この反応の推定メカニズムを基に考察すると、 γ -アリール-2-シクロヘキセン-1-オンより誘導されるジェノラートとPd(II)が反応し、再び2-シクロヘキセン-1-オンの γ -Pd種が生成する。続いて、Pdの β -脱離が進行することで、4-アリール-2,4-シクロヘキサジエノン生成し、互変異性化することで4-アリール-フェノールが得られると考えられる。

以上の推定メカニズムでは、 β -脱離によってPd(0)が最終的に生成するため、シクロヘキセンエナミンの芳香環化の報告と同様、触媒反応が進行し得ない。しかしながら、反応は実際に触媒的に進行しており、Pd(II)の再生サイクルが存在していると考えられる。反応の結果を詳細に検証すると、反応の副生成物としてアリールハライドのホモカップリング体が得られており、このことはPd(II)の再生サイクルが存在する可能性を示している。

Pd(0)に対するアリールハライドの酸化的付加によって生成するAr-Pd-Xが二分子間で配位子交換し、PdX₂とPdAr₂を与え、PdAr₂からのPdの還元的脱離によって副生成物のビアリールが生成すると考えられる。この際にPd(II)が再生されるため、Pdの触媒サイクルが成立していると考えられる。

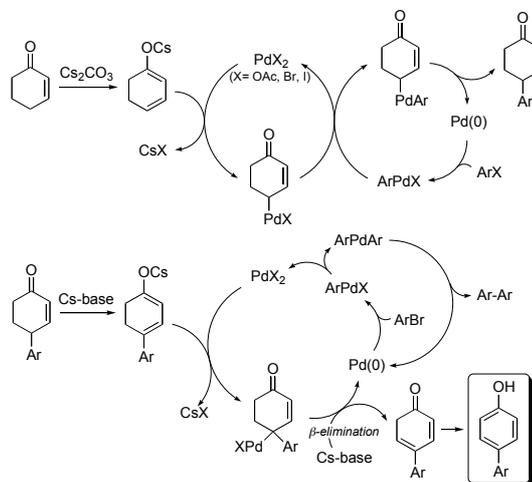


図2

本反応の更なる最適化、拡張を行ううえで、反応メカニズムの理解は極めて重要である。今後、詳細な反応機構解析を行い、反応メカニズムの解明を行う予定である。

(2) 2-シクロヘキセン-1-オンからの2,4-二置換フェノール誘導体の一挙構築法

上記、フェノールの形式的para-C-Hアリール化反応の反応条件を調節することで、 α 位での自己縮合型Michael付加反応が更に進行し、2,4-置換フェノールが生成することが明らかとなった(図3)。この結果は、2-シクロヘキセン-1-オンの α 位の変換能を示しており、2-シクロヘキセン-1-オンからの2,4-置換フェノール誘導体の一挙構築法の可能性を示している。現段階において、 α 位の反応は自己縮合型Michael付加反応に限られているが、多様な親電子剤との反応が適用できれば、有用な多置換芳香族化合物構築法となり得る。今後、この反応を拡張し、2-シクロヘキセン-1-オンからの2,4-置換フェノール誘導体の一挙構築法を確立する予定である。

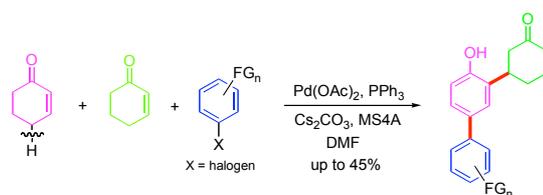


図3

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 1 件)

① 今堀龍志、田口竜也、高畑廣紀

2-Cyclohexen-1-one からの単工程多置換 Phenol 誘導体合成法の開発

第24回有機合成化学セミナー

平成19年9月12、13、14日

兵庫、淡路夢舞台国際会議場

6. 研究組織

(1) 研究代表者

今堀 龍志 (IMAHORI TATSUSHI)

東北薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：90433515

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし