

令和 3 年 5 月 10 日現在

機関番号：32689

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K15573

研究課題名(和文) 配位子による反応空間制御を鍵とする触媒的脱芳香族的官能基化反応の開発と応用

研究課題名(英文) Development of catalytic dearomative functionalization of arenes by ligand-controlling reaction space of catalysts

研究代表者

武藤 慶 (MUTO, Kei)

早稲田大学・高等研究所・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) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：平面分子である芳香族化合物から三次元性の高い構造をもつ脂環式分子を合成する、脱芳香族的官能基化反応の開発に成功した。幾多数の芳香族化合物が存在するが、本研究で対象としたのは本分野で最も普遍的であるものの変換が難しいベンゼノイド類である。本研究では、芳香族シアノヒドリンやブロモアレーンを脱芳香族的に炭素官能基化する手法の開発に成功した。不活性な芳香環に分類されるこれら化合物を一当量のみ用いて効率的に反応が進行する効率性の高い手法を見いだした。また、得られる生成物は種々の有機合成手法を用いて豊かな三次元性をもつ脂環式分子へと誘導体化できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

三次元性の高い脂環式分子群は高い生物活性や標的タンパク質選択性を示すため、近年創薬化学において再注目される構造単位である。本研究では、石油資源や医薬品候補化合物群のどちらにも多く見られるユビキタな分子構造単位である芳香族分子を三次元性の高い分子へ迅速な変換を可能にする新規手法の開発を目指した。本研究の成熟は、複雑三次元構造分子の短工程合成や、迅速な医薬品候補分子探索の助けとなり、有機合成化学の枠を超えて波及効果を及ぼすことができる。また、短工程合成は廃棄物の少ない分子合成に直結するため、SDGsの要求も満たす。

研究成果の概要(英文)：In this study, it was succeeded to develop dearomative functionalizations to realize the novel synthetic method of alicyclic molecules from planer aromatic molecules. Among various aromatic molecules, this study focused on benzenoids those are the most abundant but difficult to be transformed.

In this study, we succeeded to develop dearomative C-C bond formation of aromatic cyanohydrins as well as bromoarenes. These reaction proceeds even when only one equivalent of arenes were used. Moreover, we showcased the synthetic utility of these methods by elaborating products to highly three-dimensional alicyclic molecules.

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 パラジウム触媒 多成分反応 芳香族分子

## 1. 研究開始当初の背景

高度に官能基化された脂環式化合物はその豊かな三次元骨格から、医薬品開発において積極的に検討される構造体である。このような骨格の既存の合成法としては、鎖状飽和化合物の環化や糖などのあらかじめ立体化学の定まった化合物の誘導體化が主である。本研究ではより直感的な合成法として芳香族分子を出発物質にし、脱芳香族を伴いながら官能基導入する脱芳香族的官能基化反応の開発を目指す。クロスカップリングや C-H 官能基化の発展により、置換ベンゼン類合成法の成熟を迎えつつある今、それらを原料として脱芳香族的に官能基化する新手法の開発研究は、合成できる分子の構造的多様性を拡張しこれまで合成困難だった多置換脂環式化合物の合成を実現できる。

脱芳香族的官能基化は幾つか方法論が知られるが、主に電子豊富なフェノール、インドール類や電子不足なアジン類など、電子的偏りの大きい芳香環に依存する。ベンゼン環の脱芳香族的官能基化としては、アレーン錯体を用いる手法や arenophile を用いる[4+2]環化の手法が知られる。しかし、化学量論量の毒性金属(Cr, Ru, Os)の使用や、過剰量の基質を必要とし、ライブラリー構築には適さない。すなわち、脱芳香族的官能基化においてベンゼン類が唯一看過され続けた最後のピースとなっている。このような中、申請者は遷移金属による芳香環の置換基上の結合切断を起点とし、 $\pi$ -ベンジルパラジウム錯体を經由する触媒的手法に着目して研究を進めてきた。申請者はユビキタな構造体であるベンジルアルコール類(ホスファートやカーボナート)に対する脱芳香族的アリル化反応の開発に成功した(OL, 2018, 20, 4354)。本手法は化学量論量の芳香族基質に対して触媒的かつ穏和な条件で反応が進行する。また、得られる生成物の誘導體化にも成功したものの、たった二例のみであった。目標とする脱芳香族的な多置換脂環式化合物合成に向けては、改善の余地が多く残されていたのが当時の状況である。

## 2. 研究の目的

上記の背景のもと、生成物の誘導體化による環上のさらなる化学修飾を可能にすべく、ベンジル位に電子求引性置換基をもつベンジルホスファートを本手法に用いることを考えた。ベンジル基にシアノ基をもつベンジルホスファート、すなわち芳香族シアノヒドリン類は芳香族アルデヒドや安息香酸類から一から三工程で合成可能であり、入手容易である。芳香族シアノヒドリンから生成する脱芳香族化体は不飽和ニトリルとなり、付加反応などによる誘導體化が期待でき、目的とする多置換脂環式化合物の合成法確立へと前進できる。以上から、本研究では、(A) 芳香族シアノヒドリン類の脱芳香族的官能基化の開発とそれの誘導體化による多置換脂環式化合物の合成を目的とした。

また、当初の目的から派生し、ベンジル求電子剤以外の芳香族分子を本手法へ適用することを目指した。すなわち、(B) ハロアレーン類の脱芳香族的官能基化へ着手した。

## 3. 研究の方法

(A) 芳香族シアノヒドリン類の脱芳香族的官能基化の開発とそれの誘導體化による多置換脂環式化合物の合成

予備的な実験として、以前報告した単純ベンジルアルコール類の脱芳香族的アリル化条件(5 mol% Pd(OAc)<sub>2</sub>, 20 mol% ジメチルアミノフェニルジフェニルホスフィン(L1)、トルエン溶媒、60 °C)に芳香族シアノヒドリンを付したところ、目的の脱芳香族的反応は全く進行せず、望まぬベンジル置換体のみが副生する問題に直面した。本条件で反応を低温で実施したところ、望みの脱芳香族体とベンジル置換体の生成比は 1:1 まで改善された。これまでの単純ベンジルアルコール類の反応ではこのような副生成物は見られていない。これまでの反応が位置選択性は基質の反応性に制御されていたが、本研究遂行には新たな触媒設計に基づく触媒制御を達成する必要があることを意味する。この予備実験の結果から、本研究では、高位置選択的な反応の進行を実現可能な新規触媒探索・設計をすることとした。その後、得られた脱芳香族性生物の誘導體化を検討することとした。

(B) ハロアレーン類の脱芳香族的官能基化

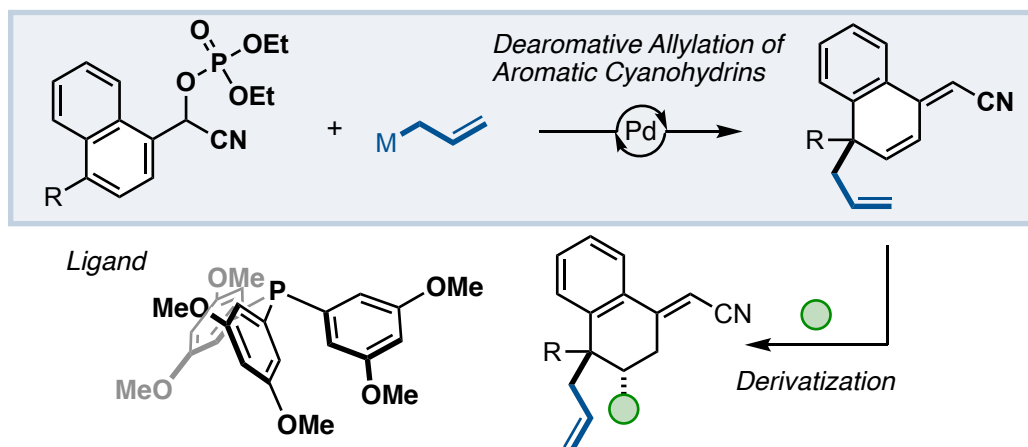
後述するが、ジアブ化合物をパラジウム触媒に適用することで、Pd-カルベンの生成を経てベンジルパラジウム中間体を発せさせることができると考えた。この作業仮説に基づき、触媒反応条件の調査を経て仮説の実証、その後反応の合成的有用性を高めるべく種々の基質に適用した。また、本研究でも生成物の誘導體化を検討し、多置換脂環式分子の新規合成の確立を目指した。

#### 4. 研究成果

##### (A) 芳香族シアノヒドリンの脱芳香族的アリル化

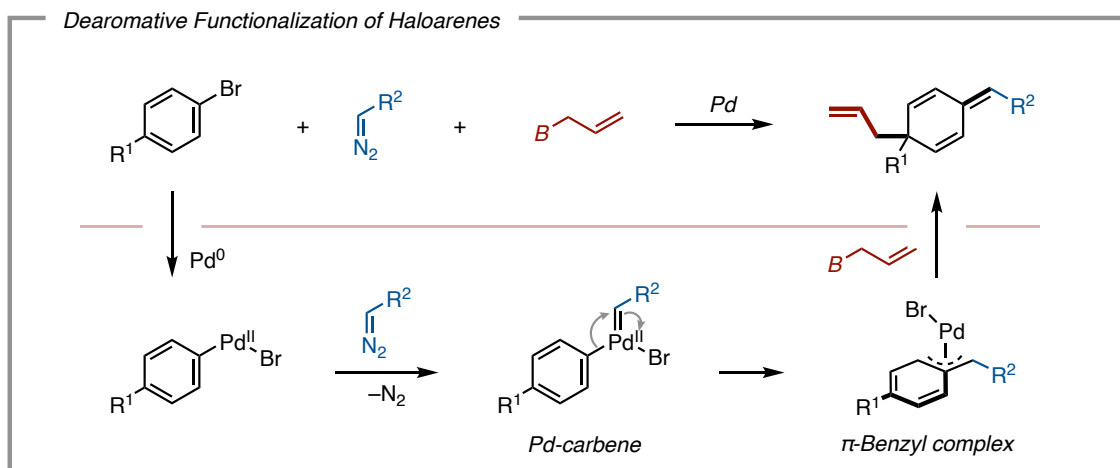
初期検討で生成物が得られた室温条件下、芳香族シアノヒドリンとアリルボラートを用いて、まず配位子の量論量の変化による位置選択性の影響を調査した。その結果、パラジウムと配位子の量論比を 1:1 とすること、また、メタ位に置換基をもつトリアリールホスフィン配位子を使用することが本位置選択性の制御に重要であることがわかった。最終的には、5 mol% Pd(OAc)<sub>2</sub> と 5 mol% **L4** 配位子を触媒とし、炭酸セシウム (3.0 当量) を加え、トルエン中室温で攪拌する条件を用いると、良好な収率で芳香族シアノヒドリンの脱芳香族的アリル化生成物を得ることに成功した。また、得られた生成物をもつ不飽和ニトリル骨格を活かすことで、求核剤をもちいる各種誘導体化にも成功した。

本研究を通じて、触媒制御による脱芳香族的アリル化に成功し、分子触媒化学における有用な知見を提供できたと考えている。また、本反応で得られた脱芳香族化体を誘導体化することで、いまだ基質一般性に課題は残るものの、当初の目的であった脱芳香族的な多置換脂環式分子合成への歩みをすすめることができた。



##### (B) プロモアレーンの三成分連結型脱芳香族的アリル化

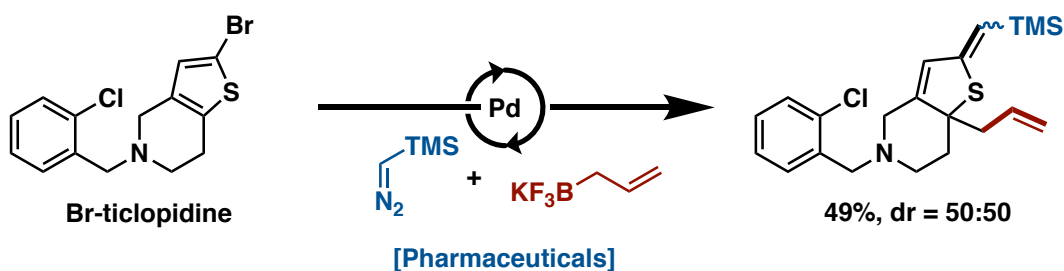
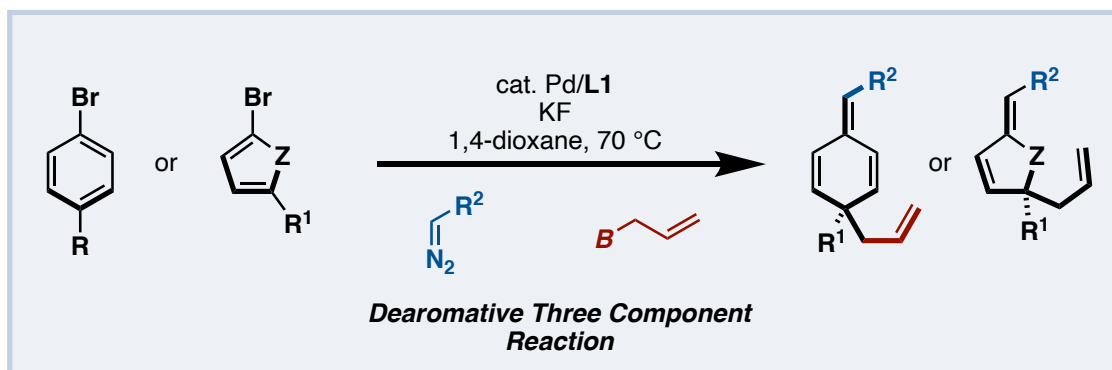
本事業において、当初の目的とは一線を画する以下の研究への展開もできた。上記の研究も含めて、このベンジルパラジウム錯体を鍵中間体とする脱芳香族的官能基化反応はベンジル求電子剤に限られるものである。我々はこの化学において、ジアゾ化合物を用いれば、このベンジル求電子剤を対象とする制限を打破できると考えた。すなわち、パラジウム触媒を用いた、ハロアレーンとジアゾ化合物、アリル金属種との三成分連結型の脱芳香族的アリル化である。以下が作業仮説である。ハロアレーンが Pd(0) に酸化的付加し、その後ジアゾ化合物が反応し、パラジウムカルベンを生成する。この Pd カルベン種はアリール基がカルベン炭素上に転位することが知られており、これを利用すればベンジルパラジウムの生成を経て脱芳香族的官能基化ができると考えた。



検討の結果、Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol%) とトリアリールホスフィン **L1** (20 mol%) を触媒とし、KF を加え

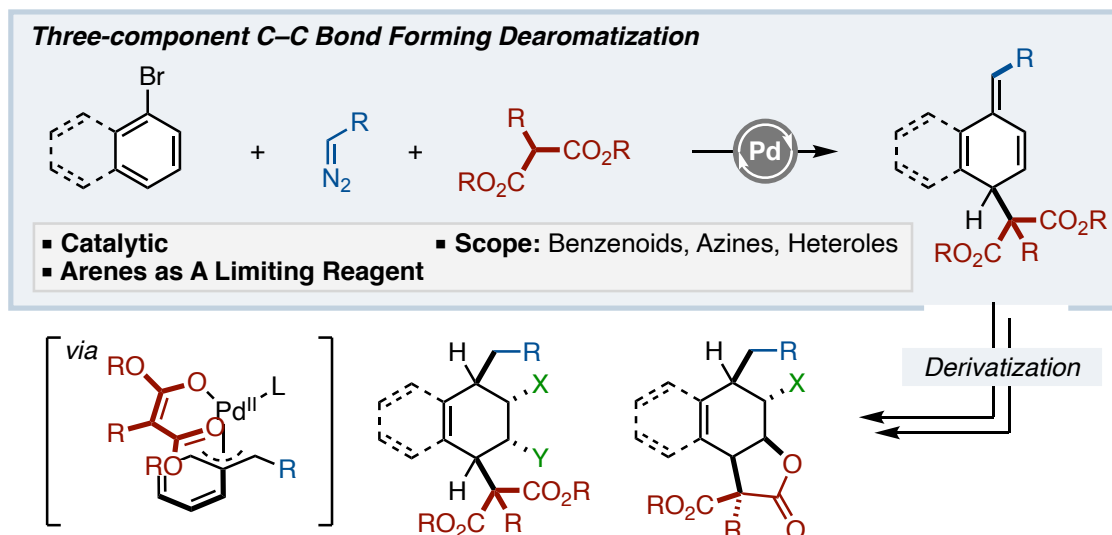
てブロモアレーンと TMS ジアゾメタン、アリルボラートをトルエン中 60 °C で反応させることで目的とする三成分連結型の脱芳香族的アリル化が進行し、良好な収率で脱芳香族成績体を与えることがわかった。広範なブロモアレーンを本反応に適用することができ、ナフタレン、ベンゼンなどのベンゼノイドに加え、チオフェンやフランなどのヘテロールも反応に用いることができた。

本反応の利点は、一当量の不活性芳香環に対しても、効率的に脱芳香族的官能基化が進行する点である。この利点は、医薬品などの *late-stage functionalization* が可能であることを示唆する。そこで、実際に医薬品であるチクロピジン誘導体に対して本反応を適用したところ、エキソサイクリックオレフィンの *E/Z* 異性体混合物ではあるものの、脱芳香族的アリル化に成功した。製薬業界で注目度が高まっている三次元骨格分子への新奇アプローチとして、本手法が将来的に応用できることを示す結果である。



次なる挑戦として、アリル化以外の脱芳香族的官能基化に目をむけた。そこで着目したのがエステル基の導入反応である。エステルの隣接基関与を利用した誘導体化ができれば、ジアステレオ選択的に環上の化学修飾ができ、効率的であると考えたためである。

検討した結果、ブロモアレーンと TMS ジアゾメタンやトシルヒドラゾン、マロン酸エステルを上記のアリル化条件を少し改変した条件下反応させたところ、脱芳香族的アルキル化が進行し、**4Aa** が高収率で得られることを見いだした。目的とした反応が進行したため生成物の誘導体化の検討に着手した。アリル化の際と同様ジイミド還元により、エキソサイクリックオレフィンのみ水素化した後、NBS によるブロモラクトン化や mCPBA によるエポキシ化などを用いて、収率、ジアステレオ選択性ともに良好に多置換脂環式化合物を合成することに成功した。



以上、本研究を通じて、ベンジルパラジウムを触媒サイクル中間体とする新規脱芳香族的官能基化を開発し、「芳香環から脂環式分子合成」という挑戦的な合成手法の確立を目指して研究した。その結果、上記の反応開発に成功し、まだ限られた例ではあるものの、いくつかの多置換脂環式化合物を効率的に合成することに成功した。本事業開始時は、現象論の枠を逸脱していなかった本手法を基質のデザインや新規反応設計することで、合成的に価値あるものにできつつある。しかし、未だ課題はいくつか残っており、最たるものが三成分連結反応におけるジアゾ化合物の制限と、求核剤が未だ特殊なものとなっている点である。脱芳香族生成物の誘導体化を見据え、より合成的に価値のある反応剤を適用可能な触媒系を確立し、多種多様な脂環式化合物を芳香族化合物から破壊的に合成することを目的として研究を邁進する予定である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Isshiki Ryota, Inayama Naomi, Muto Kei, Yamaguchi Junichiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Ester Transfer Reaction of Aromatic Esters with Haloarenes and Arenols by a Nickel Catalyst	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 3490 ~ 3494
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.0c00291	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 Okita Toshimasa, Asahara Kitty K., Muto Kei, Yamaguchi Junichiro	4. 巻 22
2. 論文標題 Palladium-Catalyzed Mizoroki-Heck Reaction of Nitroarenes and Styrene Derivatives	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 3205 ~ 3208
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c00983	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 Yanagimoto Aika, Komatsuda Masaaki, Muto Kei, Yamaguchi Junichiro	4. 巻 22
2. 論文標題 Dearomative Allylation of Naphthyl Cyanohydrins by Palladium Catalysis: Catalyst-Enhanced Site Selectivity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 3423 ~ 3427
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c00897	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 Kayashima Yuki, Komatsuda Masaaki, Muto Kei, Yamaguchi Junichiro	4. 巻 49
2. 論文標題 Pd-catalyzed C4-Dearyomative Allylation of Benzyl Ammoniums with Allyltributylstannane	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 836 ~ 839
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.200216	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kurosawa Miki B., Isshiki Ryota, Muto Kei, Yamaguchi Junichiro	4. 巻 142
2. 論文標題 Catalytic Deoxygenative Coupling of Aromatic Esters with Organophosphorus Compounds	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 7386 ~ 7392
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.0c02839	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 Matsushita Kaoru, Takise Ryosuke, Muto Kei, Yamaguchi Junichiro	4. 巻 6
2. 論文標題 Ester dance reaction on the aromatic ring	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eaba7614
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.aba7614	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kato Hiroki, Musha Itsuki, Komatsuda Masaaki, Muto Kei, Yamaguchi Junichiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Catalytic three-component C-C bond forming dearomatization of bromoarenes with malonates and diazo compounds	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 8779 ~ 8784
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0SC02881A	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Muto Kei, Okita Toshimasa, Yamaguchi Junichiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Transition-Metal-Catalyzed Denitrative Coupling of Nitroarenes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 9856 ~ 9871
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.0c02990	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 Komatsuda Masaaki, Kato Hiroki, Muto Kei, Yamaguchi Junichiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Pd-Catalyzed Dearomative Three-Component Reaction of Bromoarenes with Diazo Compounds and Allylborates	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 8991 ~ 8995
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.9b03461	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 Ishitobi Kota, Muto Kei, Yamaguchi Junichiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Pd-Catalyzed Alkenyl Thioether Synthesis from Thioesters and N-Tosylhydrazones	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 11685 ~ 11690
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.9b04212	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10件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 武藤慶
2. 発表標題 壊すことで分子をつくる: 脱芳香族的合成法の開発
3. 学会等名 令和元年度 日本学術振興会育志賞研究発表会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 武者樹・加藤弘基・小松田雅晃・武藤慶・山口潤一郎
2. 発表標題 パラジウム触媒によるマロナート類を求核剤とするハロアレーンの脱芳香族的アルキル化反応
3. 学会等名 日本化学会 第100春季年会 (2020)
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 加藤弘基・武者樹・小松田雅晃・武藤慶・山口潤一郎
2. 発表標題 パラジウム触媒によるマロナート類を求核剤とするハロゲン化ヘテロアリーの脱芳香族的アルキル化反応
3. 学会等名 日本化学会 第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加藤弘基・武者樹・小松田雅晃・武藤慶・山口潤一郎
2. 発表標題 パラジウム触媒によるマロナート類とジアゾ化合物を用いたプロモアレーンの脱芳香族的三成分連結反応
3. 学会等名 2020年度サブウェイセミナー
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kei Muto
2. 発表標題 Organic Synthesis by Breaking Arenes: Development of Catalytic Dearomative Functionalization
3. 学会等名 Reaxys PhD Prize Virtual Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加藤弘基・武者樹・小松田雅晃・武藤慶・山口潤一郎
2. 発表標題 パラジウム触媒によるマロナート類を求核剤とするハロアレーンの脱芳香族的アルキル化反応
3. 学会等名 第10回 CSJ化学フェスタ2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Pd触媒によるジアゾ化合物とアミンを用いたハロアレーンの1,4-カルボアミノ化反応
2. 発表標題 ウチクン・武藤慶・山口潤一郎
3. 学会等名 日本化学会 第101回春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柳本愛華・上部耀大・武藤慶・山口潤一郎
2. 発表標題 ハロゲン化ヘテロアールの触媒的脱芳香族的アミノ化によるアザスピロ環構築
3. 学会等名 日本化学会 第101回春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柳本愛華・小松田雅晃・武藤慶・山口潤一郎
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第52回有機金属若手の会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柳本愛華・小松田雅晃・武藤慶・山口潤一郎
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第9回CSJ化学フェスタ
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

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

プレスリリース:ベンゼンなど安価な原料から有用な三次元分子を合成する <https://www.waseda.jp/top/news/69772>

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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------