

令和 5 年 5 月 17 日現在

機関番号：32659

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K06947

研究課題名(和文)多置換多環式芳香族化合物の選択的な合成を実現する連続反応の開発

研究課題名(英文)Development of novel cascade reactions for polysubstituted polycyclic aromatics

研究代表者

矢内 光 (YANAI, Hikaru)

東京薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：10408685

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：芳香族ポリケチドは、複数の芳香環が縮環した多環式骨格上に多様な置換基が位置を定めて配置された構造をもち、生物活性に対する興味だけでなく、その効率的な化学合成法の開発の観点からも注目されている。本研究では、こうした合成難易度の高い多置換・多環式芳香族化合物の合成法として、「環の巻きかえ戦略」による体系的な連続反応の開発を行った。すなわち、種々の潜在的な反応性官能基を備えたラクトールシリルエーテル類を出発原料として用い、開環-閉環過程を経る連続反応を体系的に開発した。また、得られた生成物を用いて、多置換・多環式芳香族骨格に起因する新たな分子機能を探求した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来法での合成が困難な多置換・多環式芳香族化合物を高収率かつ高選択的に与える複数のカスケード反応を開発し、ラクトールシリルエーテル構造上に置く潜在的な反応性官能基の選択から、置換パターンや置換基の種類にバリエーションをもたらすという新たな合成戦略の提案を行った。また、多置換・多環式芳香族骨格に起因する新たな分子機能を探求した結果、その特異な分子構造によって始めて分子機能が発現するケースを見いだすこともできた。従って、本研究成果は、合成法の欠如から十分な検討が行われていなかった新化合物群へのアクセスと確立しただけでなく、化学合成の戦略や機能分子の開発指針にも一定の波及効果をもつと考えている。

研究成果の概要(英文)：Aromatic polyketides, which have polycyclic aromatic skeletons bearing various substituents on each carbon atom, have attracted attention in many fields of chemistry. However, such poly-substituted polycyclic structures are difficult to construct in a selective fashion. To cover the structural diversity of polycyclic aromatic compounds, we have studied a systematic development of novel cascade reactions from easily available lactol silyl ether (LSE) substrates. Careful choice of latently reactive functionalities on the LSE scaffold and detailed studies to find the effective reaction conditions provided effective reactions to yield less accessible 1,2,3,4-tetrasubstituted naphthalene derivatives in a selective manner. Furthermore, we evaluated unique photoluminescence properties of the polycyclic products thereby obtained.

研究分野：有機化学

キーワード：有機合成化学 カスケード反応 多環式芳香族炭化水素 蛍光分子 複素環式芳香族化合物

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

アリールナフタレン型リグナンや芳香族ポリケチドは、複数の環構造が縮環した多環式芳香族骨格上に、複数の置換基が特異的な位置に置かれた「多置換・多環式芳香族化合物」である。こうした天然物の中には、魅力的な生物活性を示すものが数多く知られていることから、古くから創薬研究におけるリード化合物として注目を集めてきた(図1)。しかしながら、その合成では、多環式骨格を如何に構築するかという問題に加えて、個々の置換基の位置化学を如何に制御するかというもう一つの問題も考慮しなければならない。多置換ベンゼンであれば、芳香族求電子置換反応の組み合わせを工夫することで選択的に合成できるケースもあるが、多環式芳香族化合物では配向性の精密な予測が著しく難しくなるだけでなく、望まない構造異性体の副生という解決困難な問題をも引き起こす懸念がある。また、既存の芳香族求電子置換反応の多くに、立体的に込み合った位置では進行しないという原理的な問題が内在している。

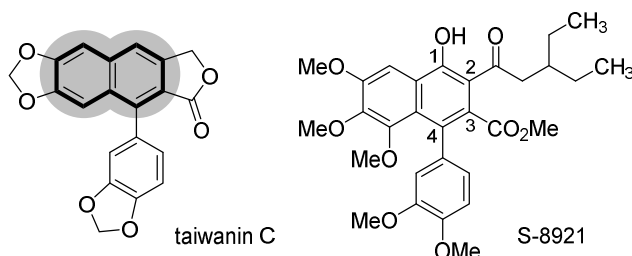
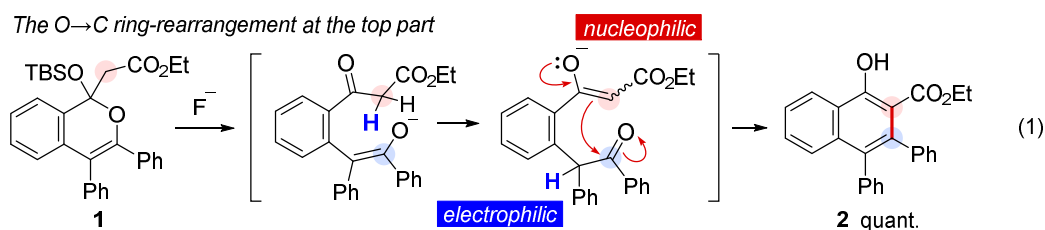


図1. 多置換ナフタレン構造をもつ天然物と合成医薬の例

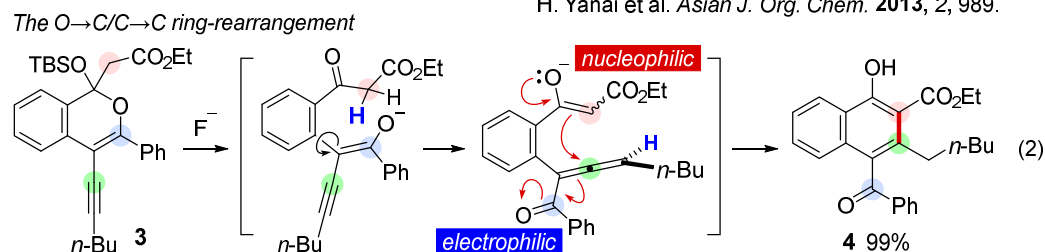
### 2. 研究の目的

上述の背景を踏まえ、合成難易度の高い多置換・多環式芳香族骨格の選択的な構築法の開発を目的とした本研究を立案した。

旧来から、複数の置換基の位置化学制御と多環式骨格の構築は個別の問題として捉えられている。これに対して、研究代表者は両問題を同時に考慮した、「環の巻きかえ」戦略を考案した。すなわち、独自の触媒技術を適用することで、イソクマリン類から容易に得られるようになったラクトールシリルエーテル **1** を基本骨格とみなし、そこにあらかじめ必要な置換基を配した化合物をフッ化物イオンなどの適切な反応剤で処理することで、ピラン環の開環反応と異なったモードでの閉環反応を連続的に進行させるものである。本手法のユニークな点は、原理上、ラクトールシリルエーテル構造中の反応性官能基を選ぶことで、閉環段階が設計できる点にある。このことは、生成物中の置換基のバリエーションを精緻な反応基質の設計によって確保することができること意味する。言い換えれば、純化学的な思考と実験によって、合成可能な分子構造の多様性を確保することができる。しかしながら、研究に着手した段階では、分子内アルドール縮合反応を閉環過程とする反応(式1)と、分子内 Michael 反応を閉環過程とする反応(式2)しか実現されていなかった。



H. Yanai et al. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 989.



H. Yanai et al. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 7974.

そこで本合成戦略の更なる拡張を果たすべく、「3. 研究の方法」に示す具体的な反応基質を用いた新カスケード反応の開発を検討した。同時に、従来法では得がたい「多置換・多環式芳香族化合物」が得られることから、その特異な分子構造に由来する新しい分子機能の発見も目指した。

### 3. 研究の方法

本研究で取り上げたラクトールシリルエーテル類の分子構造を図2に挙げた。これらは、4位

置換基の違いからタイプ A-C の 3 種に分類できる。これらの反応基質を合成し、種々の反応条件を適用することで新しい「環の巻きかえ」反応を検討した。

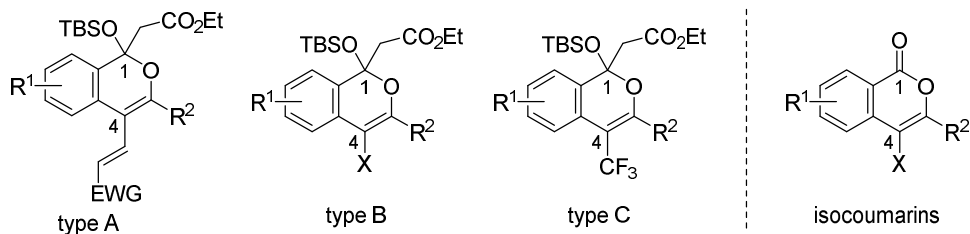


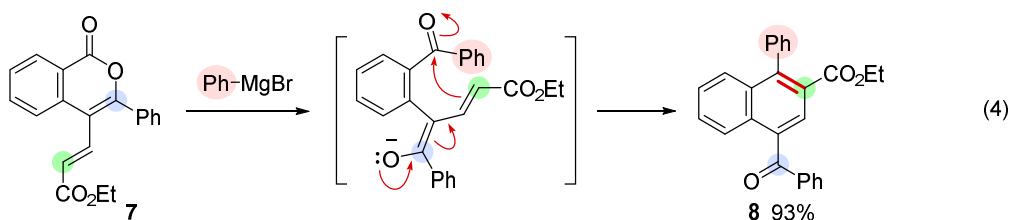
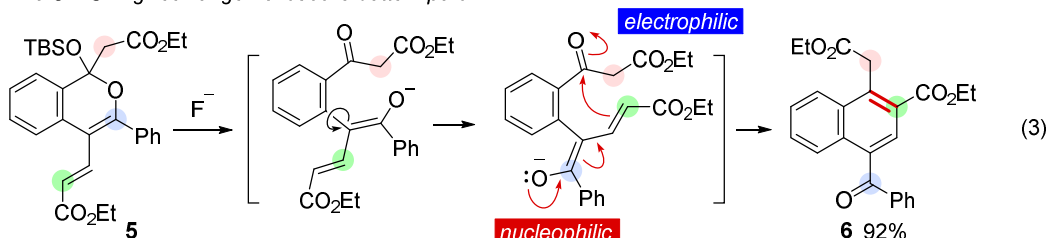
図2. 本研究で取り上げた基質群

#### 4. 研究成果

##### (1) タイプ A 基質を用いたカスケード反応の開発

イソクロメン骨格の C4 位にアルケニル基をもつラクトールシリルエーテル **5** に対して、適切なフッ化物イオン源を作用させたところ、ピラン環の速やかな開環後、分子構造下部のジエノラート構造が求核部位として機能し、ベンゾホモフタル酸ジエステル **6** を選択的に与えた(式 3)。本反応では、生じたジエノラートの塩基性が低いために、これまでのカスケード反応で見られていたプロトン交換過程が熱力学的に不利になったものと考えられる。エトキシカルボニル基などの電子求引基と共役したジエニルエーテル構造を潜在的なジエノラートとみなせることを踏まえ、ラクトールシリルエーテル **5** の合成前駆体であるイソクマリリン **7** からの同様の反応を検討した。その結果、Grignard 反応剤を作用させることで、同様の反応形式を経るカスケード反応が進行して、1 位に Grignard 反応剤由来の置換基をもつナフタレン **8** を収率よく得ることに成功した(式 4)。両反応共に官能基許容性に優れ、種々の置換基をもつ多置換ナフタレンを選択的かつ収率よく得る手法として利用できることを示した。さらに、生成物の更なる変換反応によってより高次の多環式骨格を構築することもできた。

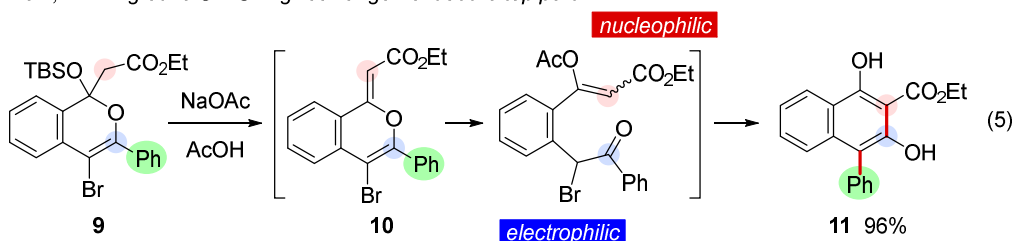
The O→C ring-rearrangement at the bottom part



##### (2) タイプ B 基質を用いたカスケード反応の開発

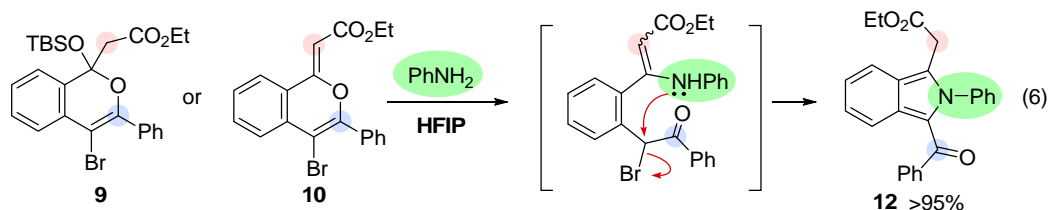
イソクロメン骨格の C4 位に臭素原子をもつタイプ B ラクトールシリルエーテル **9** の連続反応を検討した。この場合、フッ化物イオンを作用させると複雑な混合物を与えるのみであったが、酢酸 - 酢酸ナトリウム混合物中で加温することで 4-アリール-1,2-ジヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸エステル **11** を選択的に与えた(式 5)。本カスケード反応では、基質構造中のフェニル基が 1,2-転移を起こしており、既報において合成が難しいと言及されてきた 1,2,3,4-四置換ナフタレンの合成法として注目に値する。

The 1,2-Ar migrative O→C ring-rearrangement at the top part



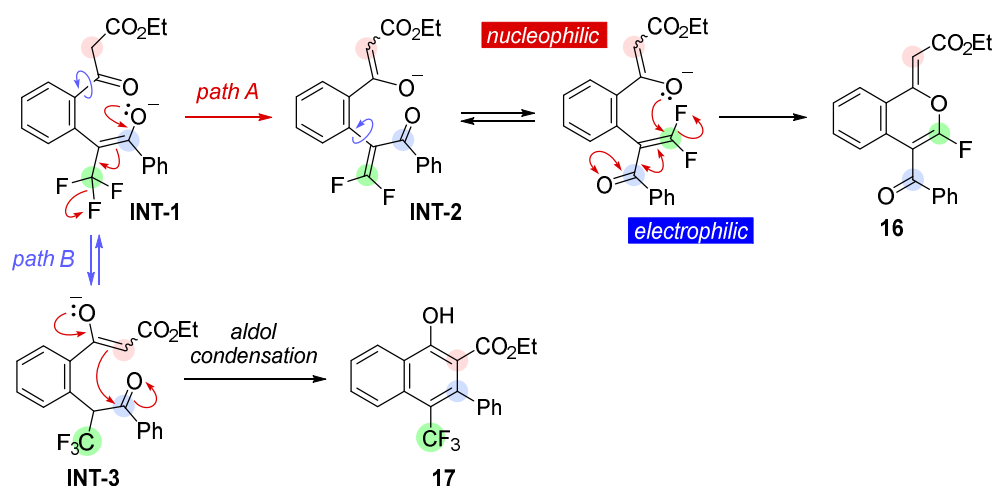
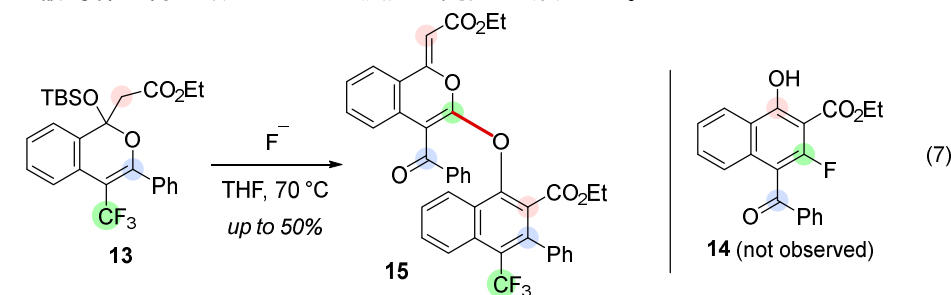
この成果を受け、エナミン中間体を經由する新反応の開発を着想した。すなわち、1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコール (HFIP) 中で **9** とアニリン類を作用させることで、対応する 2*H*-イソインドール **12** が収率よく得られることを見いだした (式 6)。

2*H*-Isoindole forming reaction



(3) タイプ C 基質を用いたカスケード反応に関する検討

イソクロメン骨格の C4 位にトリフルオロメチル基をもつタイプ C ラクトールシリルエーテル **13** の反応では、当初、二度の脱フッ素化反応を経て、フルオロナフタレン **14** が生成するものと予想していた (式 7)。しかしながら、実際に反応を行ってみると複雑な混合物を与えるのみであった。フッ化物イオン源や反応溶媒を含めた精緻な反応条件の検討の結果、THF 中では比較的反応がきれいに進行することを見いだした。得られた主生成物の分子構造を単結晶 X 線構造解析により決定したところ、二量体生成物 **15** であった。この化合物は、イソクロメン骨格 (上部) とナフタレン骨格 (下部) とがエーテル結合で結ばれた構造をもつ。この内、上部は path A による脱フッ素化によって INT-2 となった後、*O*-アルケニル化反応が進行して生じるフルオロイソクロメン **16** に由来するものと考えられる。一方で、下部は INT-3 の通常分子内アルドール縮合生成物 **17** に由来するものと考えられる。二量体 **15** はこれら中間体間での結合形成によって生じると考えた。この結果は、ハードなジフルオロエノンの位炭素に対して、エノラートが酸素求核種として機能すること、トリフルオロエノラート INT-1 からのフッ素脱離 (path A) と配座変化を伴うプロトン交換 (path B) が競争してしまうことを意味している。そこで、こうした原理上の制約を踏まえ、ジフルオロメチル体からのカスケード反応を検討し、イソクロメン誘導体を得る環の巻きかえ反応の開発に成功した。



(4) 置換基の密集構造に由来する分子機能の探究

上述の検討によって得た多置換・多環式芳香族化合物はコア構造となる多環式骨格上に置換基が密集した分子構造をもつ。こうした構造特性を、分子機能として利用すべく、カスケード反応の更なる精密設計、高次芳香族化合物への誘導、新規固体蛍光材料の開発を行った。はいずれもより複雑な多環系の選択的な合成を目指したものであるが、は反応機構論に基づいて、更なる環形成段階を組み込んだカスケード反応の合理的な開発であり、は置換基の密集構造を更なる環形成に利用するものである (図 3)。前者に一例として例えば、プロモイソク

ロメン **10** と 1,2-フェニレンジアミンとの反応がある。この場合、先に述べた反応経路に従って、2*H*-イソインドール中間体を与え、これが分子内で速やかに環化することで四環性生成物 **7a** を与えた。また、2*H*-イソインドール生成反応で得た化合物 **19** から数工程の分子変換を行うことで、合成例が著しく少ないベンゾ[*a*]ウラジン **21** の合成を達成した。

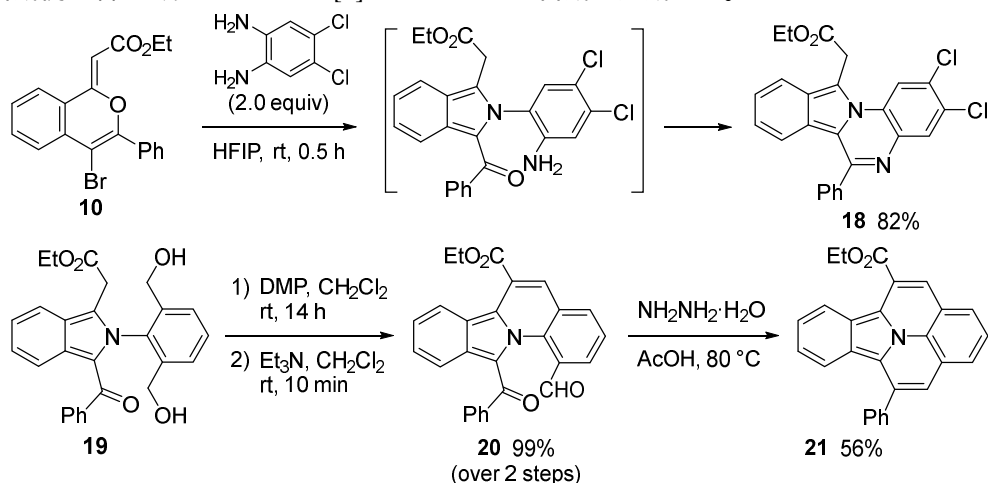


図3. 高次多環式化合物の合成例

さらに、種々の置換基をもつ類縁体の合成する中で、4-アリール-1,2-ジヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸エステル **11** を始めとする連続四置換構造をもつ化合物が固体状態であっても蛍光性を示すことを見いだした。1-ないし 3-モノヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸エステル類は固体中、溶液中を問わず弱い蛍光しか示さないことが知られているが、1,2,3,4-四置換ナフタレン **11** が明瞭な溶液中、固体中での発光を示した。

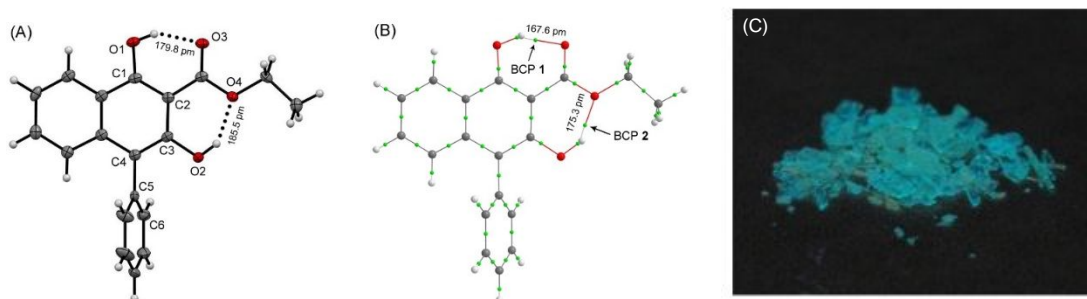


図4. ナフタレン **11** の分子構造

(A, 単結晶X線構造解析の結果; B, QTAIM 法による結合状態の解析; C, ナフタレン **11** の結晶における固体蛍光)

従来法では合成できなかった化合物群へのアクセスとその未踏分子構造に起因する機能を探究した本研究による成果は、多置換多環式芳香族化合物の合成法としての「環の巻きかえ」戦略の有効を実証するものである。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 6件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 H. Yanai, T. Kawazoe, N. Ishii, B. Witulski, T. Matsumoto	4. 巻 27
2. 論文標題 Regioselective Synthesis of 4 Aryl 1,3 dihydroxy 2 naphthoates through 1,2 Aryl Migrative Ring Rearrangement Reaction and their Photoluminescence Properties	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 11442-11449
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202101459	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 該当する
1. 著者名 S. Hoshikawa, H. Yanai, I. Martin-Mejias, C. Lazaro-Milla, C. Aragoncillo, P. Almendros, T. Matsumoto	4. 巻 27
2. 論文標題 Synthesis of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons Decorated by Fluorinated Carbon Acids/Carbanions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 16112-16116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202103188	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 該当する
1. 著者名 C. Lazaro-Milla, H. Yanai, P. Almendros	4. 巻 23
2. 論文標題 Metal-Free C-C/C-N/C-C Bond Formation Cascade for the Synthesis of (Trifluoromethyl)sulfonylated Cyclopenta[b]indolines	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 2921 ~ 2926
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.1c00557	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 該当する
1. 著者名 H. Yanai, S. Hoshikawa, Y. Moriiwa, A. Shoji, A. Yanagida, T. Matsumoto	4. 巻 60
2. 論文標題 A Fluorinated Carbanionic Substituent for Improving Water Solubility and Lipophilicity of Fluorescent Dyes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 5168 ~ 5172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202012764	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 T.-P. Mireia, T. Martinez del Campo, H. Yanai, P. Almendros	4. 巻 12
2. 論文標題 Au(I) as a $\pi$ -Lewis Base Catalyst: Controlled Synthesis of Sterically Congested Bis(triflyl)enals from $\pi$ -Allenols	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 11675 ~ 11681
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.2c03858	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 該当する

1. 著者名 H. Yanai, Y. Terajima, K. Florian, S. Grabowsky, T. Matsumoto	4. 巻 29
2. 論文標題 Reversing the Bond Length Alternation Order in Conjugated Polyenes by Substituent Effects	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 e20220353
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202203538	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 該当する

1. 著者名 H. Yanai, M. R. Marquez, S. Cembellin, T. Martinez del Campo, P. Almendros	4. 巻 10
2. 論文標題 Indium-promoted butenolide synthesis through consecutive C-C and C-O bond formations in aqueous tetrahydrofuran enabled by radicals	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Organic Chemistry Frontiers	6. 最初と最後の頁 1773 ~ 1779
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D3Q000133D	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 該当する

〔学会発表〕 計19件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 H. Yanai
2. 発表標題 Ring-rearrangement Strategy for Selective Synthesis of Pseudo Aromatic Polyketides
3. 学会等名 International Congress on Pure & Applied Chemistry Kota Kinabaru 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川添 輝、矢内 光、松本隆司
2. 発表標題 連続置換構造をもつ新規2H-イソインドール合成法の開発
3. 学会等名 第11回フッ素化学若手の会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 千川翔貴、黒木翔太、松本隆司、矢内 光
2. 発表標題 gem-ビス(トリフルリル)シクロブテンの求核置換を鍵段階とする多置換シクロブテン/シクロブタン類の合成
3. 学会等名 第11回フッ素化学若手の会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 矢内 光、M. Toledano-Pinedo、T. Martinez del Campo、P. Almendros
2. 発表標題 1,1-ビス(トリフルリル)エチレンを用いて見いだされたカチオン性金錯体の新たな触媒作用
3. 学会等名 第45回フッ素化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川添 輝、矢内 光、萩山悠斗、船曳一正、松本隆司
2. 発表標題 フッ素置換アルコールを反応場とした多環式含窒素複素環化合物の選択的な合成とその光学特性
3. 学会等名 第45回フッ素化学討論会
4. 発表年 2022年



1. 発表者名 矢内 光, M. Toledano-Pinedo, T. Martinez del Campo, P. Almendros
2. 発表標題 アレン類の求電子反応における金錯体の触媒作用：Lewis酸性とLewis塩基性の協働
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 干川翔貴、矢内 光、J. M. Alonso、P. Almendros
2. 発表標題 金触媒を用いた1,1-ビス(トリフリル)エチレンとジインの反応による新規三環式化合物の合成
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 川添 輝、萩山悠斗、船曳一正、松本隆司、矢内 光
2. 発表標題 窒素原子をドーブした多環式芳香族炭化水素の選択的合成と光物性
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 干川翔貴、黒木翔太、松本隆司、矢内 光
2. 発表標題 gem-ビス(トリフリル)シクロブテンの脱スルフィニル化を利用した分子間Friedel-Crafts型シクロブテニル化反応
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 干川翔貴、藤本陸斗、松本隆司、矢内 光
2. 発表標題 光触媒を用いたアルカンに対する超強酸性炭素酸構造の導入
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 干川翔貴、松本隆司、矢内 光
2. 発表標題 1,1-ビス(トリフルリル)エチレンを用いたアルキンの求電子付加反応：反応溶媒による多環式骨格の選択的構築
3. 学会等名 第47回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川添 輝、矢内 光、松本隆司
2. 発表標題 イソクロメン基質のカスケード反応によるイソインドールの選択的合成
3. 学会等名 第50回複素環化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 矢内 光、寺島佳彦、F. Kleemiss、S. Grabowsky、松本隆司
2. 発表標題 含フッ素置換基が共役ポリエンの炭素 - 炭素結合の長さに及ぼす効果
3. 学会等名 第44回フッ素化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川添 輝、矢内 光、松本隆司
2. 発表標題 イソクロメン基質のカスケード反応によるイソインドールの選択的合成
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 矢内 光、寺島佳彦、F. Kleemiss、S. Grabowsky、松本隆司
2. 発表標題 Push-pull置換ポリエンにおける異常な炭素 - 炭素結合長
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 干川翔貴、松本隆司、矢内 光
2. 発表標題 1,1-ビス(トリフリル)エチレンを用いたアルキンの求電子付加反応：多環式骨格のダイバージェント構築
3. 学会等名 第43回フッ素化学討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 矢内 光、干川翔貴、守岩友紀子、柳田顕郎、松本隆司
2. 発表標題 フッ素で安定化されたカルボアニオン性置換基による有機蛍光色素の物性制御
3. 学会等名 反応と合成の進歩2020特別企画シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 干川翔貴、松本隆司、矢内 光
2. 発表標題 求電子アルケンを用いるカルボアリーレーション反応：超強酸性炭素酸で修飾された多環式芳香族化合物の合成
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 矢内 光、干川翔貴、松本隆司
2. 発表標題 1,1-ビス(トリフリル)エチレンを用いたシクロブテン生成反応を鍵段階とするスピロ(シクロブタン フルオレイン)骨格の効率的構築
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京薬科大学薬学部 薬品製造学教室 <a href="https://www.ps.toyaku.ac.jp/Org_Synth/">https://www.ps.toyaku.ac.jp/Org_Synth/</a>
--

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			
フランス	ENSICAEN			
スペイン	CSIC	Universidad Complutense de Madrid		
スイス	Universitat Bern			