

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 8 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究（A）

研究期間：2010～2012

課題番号：22685021

研究課題名（和文）アラインを活用した芳香族縮合環骨格構築法の開発と応用

研究課題名（英文）Development of synthetic method for constructing benzo-annulated framework by utilizing arynes

研究代表者

吉田 拓人（YOSHIDA HIROTO）

広島大学・大学院工学研究院・准教授

研究者番号：40335708

研究成果の概要（和文）：アラインの極めて高い求電子性を利用し、クマリンやアクリダンなどの有用芳香族縮合複素環を一段階合成する手法を開発した。いずれの反応もアラインと炭素—ヘテロ元素二重結合種（ジメチルホルムアミド、イミン）との形式的[2+2]環付加により形成されるオルト-キノイド種（オルトキノンメチド、オルトアザキシリレン）を鍵中間体とし、続くエステルエノラートや二分子目のアラインとの[4+2]環付加を経て進行するユニークな環骨格構築法である。

研究成果の概要（英文）：New method for synthesizing benzo-annulated heterocycles such as coumarins and acridanes based on the highly electrophilic character of arynes has been developed. The key intermediates in these reactions are *ortho*-quinoid species (*ortho*-quinone methide, *ortho*-azaxylylene) arising from formal [2+2] cycloaddition between arynes and carbon-heteroatom double bonds (dimethylformamide, imine). Subsequent [4+2] cycloaddition between the resulting *ortho*-quinoid species and ester enolates or second arynes provides the final products.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	9,000,000	2,700,000	11,700,000
2011年度	4,400,000	1,320,000	5,720,000
2012年度	4,400,000	1,320,000	5,720,000
年度			
年度			
総計	17,800,000	5,340,000	23,140,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：材料化学・有機工業材料

キーワード：アライン，芳香族縮合環骨格

1. 研究開始当初の背景

代表的反応性中間体の一つであるアライン（ベンザイン）を利用した合成反応の開発は、その極めて高い反応活性に依拠する斬新な分子骨格構築法を提供し、多様な化合物群を供給する道を拓くため、有機合成化学における重要研究課題の一つである。同時に、アラインは、有機 EL・有機トランジスタのよ

うな次世代有機エレクトロニクス材料や、液晶性分子等の機能発現を担う基幹骨格である芳香族π共役系を反応生成物に直接導入できる合成素子でもあるため、新しい機能性有機材料創製の観点からも極めて魅力的であるといえる。

アラインは、その歪み三重結合構造ゆえに LUMO エネルギーレベルが低く、極めて高い

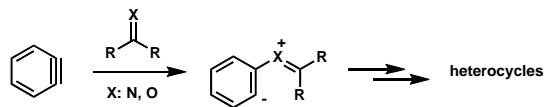
求電子性を示す。アルキンやアルケン等の一般的炭素-炭素多重結合種が求核性を示すのとは対照的であり、アラインの高反応性とも相まって、アラインに独特な反応設計が可能である。既に私は、中性求核剤の付加により生じる双性イオンを鍵中間体とした「元素間 σ 結合挿入反応」および「三成分連結反応」のような従来達成困難であった新形式の分子変換法を開発し、多様な多置換芳香族化合物および芳香族縮合複素環の高効率合成を達成した。例えば、イソベンゾフラン・ベンゾオキサジノン・ベンゾジアゼピンのような複素環から、炭素環状大員環まで多彩な化合物を直截的に得ることができる。このように、シンプルで自由度の高い反応設計を施していることで、標的反応群および得られる芳香族化合物群の多様化を容易に達成できる。一方、高い反応活性はしばしば反応制御を困難にし、予想外の副反応を併発することがあるため、未開拓のまま残されているアラインの潜在的反応特性はまだ多く、それらを顕在化できる新しい反応系の開発が強く望まれた。

2. 研究の目的

本研究ではこれまでの成果に基づき、アラインの求電子性を機軸とした新しい分子変換法を創出し、未踏の有用分子群の直截的合成法として確立することを目的としている。特に、生理活性分子や発光性分子のような機能性分子の基幹構造として有望な芳香族縮合環骨格の構築を指向したタンデム型反応の開発に焦点を絞る。複数の結合形成を一举に起こすことができる本手法によれば、複雑な骨格を有する標的化合物を中間生成物の分離・精製なしに精密かつ迅速合成できるため、合成化学上極めて意義深い。

3. 研究の方法

アラインの求電子性を利用し、特に炭素-ヘテロ元素二重結合種の求核付加による双性イオン形成を鍵過程としたタンデム型複素環構築反応を開発する。中でも、含酸素および含窒素複素環構築を指向し、カルボニル化合物およびイミンを用いた反応開発に焦点を絞る。

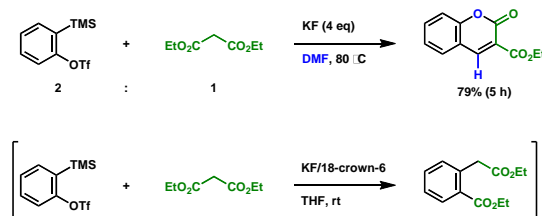


4. 研究成果

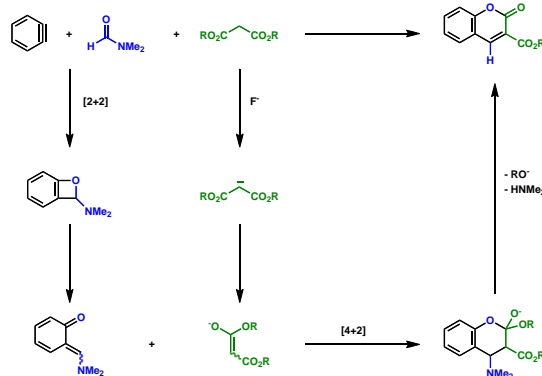
(1) カルボニル化合物を用いた芳香族縮合環骨格構築反応

まず、2-(トリメチルシリル)フェニルトリフラートとフッ化物イオンから発生させたベンザインとマロン酸ジエチルとの反応を、ジメチルホルムアミド (DMF) を溶媒兼

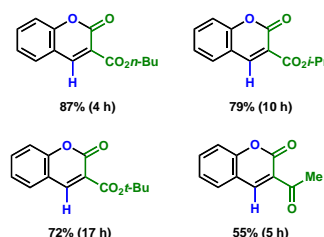
反応剤として用い、80°Cで行うと、三成分連結型のカップリング反応が選択的に進行し、収率 79%でクマリンが生成することを見つけた。この結果は、溶媒を THF とした際にマロン酸ジエチルのメチレン炭素-カルボニル炭素結合にアラインが挿入する結果とは対照的である。



この三成分カップリングは DMF のカルボニル酸素のアラインへの求核付加により生じる双性イオンが分子内環化する形式的 [2+2] 環付加を経て進行していると考えている。生じた四員環が開環することで得られるオルトキノンメチドがフッ化物イオンを塩基として発生するマロン酸エステルエノラートと [4+2] 環付加し、六員環が構築される。最後にエトキシドとジメチルアミンの脱離によりクマリンが生成する。

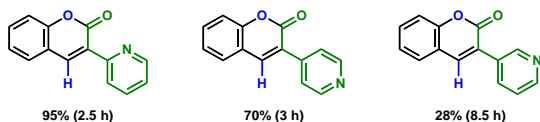


反応は種々のマロン酸エステルに適用可能でいずれも高収率でクマリンを得ることができる。さらに、 β -ケトエステルも反応に利用でき収率 55%でクマリンが生成する。

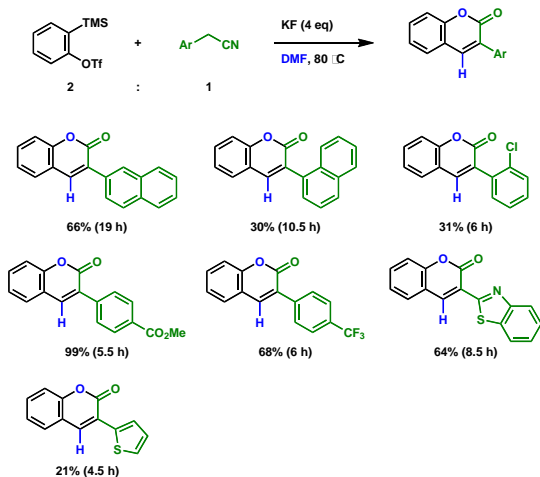


次に、そのイミン構造ゆえにマロン酸エステルと同様の活性メチレン化合物とみなすことができるピリジル酢酸エチルを反応に用いた。窒素原子が 2,4 位にあるものは期待どおり高収率でクマリンを与えたが、3 位のものでは、28%と収率が大幅に低下した。これは、3 位の窒素がエノラートの共鳴安定化に寄与できず反応進行に必須な脱プロトン

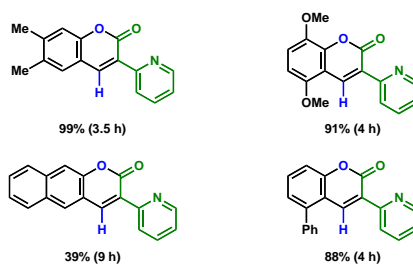
化が遅いためと考えている。



様々なベンジルニトリル誘導体も反応に適用可能で2-ナフチル基のものは66%の収率でクマリンを与えたが、1-ナフチル基では収率は30%に低下した。また、フェニル基のオルト位に塩素を導入したニトリルでも収率は31%にとどまった。1-ナフチル基、オルトクロロフェニル基いずれの場合もオルトキノンメチドとの[4+2]環付加時の立体障害が収率低下の原因であると考えられ、今回の反応が立体的要因に極めて鋭敏であることがわかった。一方、フェニル基のパラ位に電子求引基のカルボニル基を導入したところ定量的にクマリンを与えた。活性化基としてトリフルオロメチル基やチアゾール部位を持つニトリルの反応も円滑に進行することを明らかにしたが、電子豊富なチエニル基を持つニトリルではメチレン水素の酸性度が低下するため低収率にとどまった。

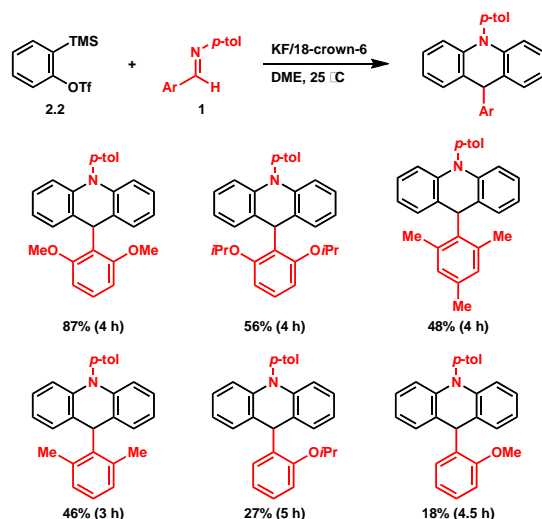


2-ピリジル酢酸エチルを用い置換アラインの反応も行った。4,5-ジメチルベンザインや3,6-ジメトキシベンザインの反応では、無置換のものと同様定量的に反応が進行し、アライン周辺の立体的嵩高さは反応を阻害しないことがわかった。一方、2,3-ナフタリンの反応の収率は39%であったが、 π 共役系が拡張したクマリンを一段階で得ることができた。さらに、3-フェニルベンザインの反応は位置選択的に進行し、フェニル基から離れた位置にDMFの酸素が導入された生成物のみを与えた。これは、立体的に空いた位置にカルボニル酸素が選択的に付加し、[2+2]環付加が進行したためと考えている。

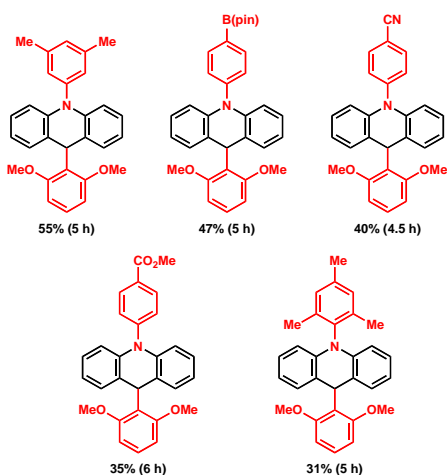


(2) イミンを用いた芳香族縮合環骨格構築反応

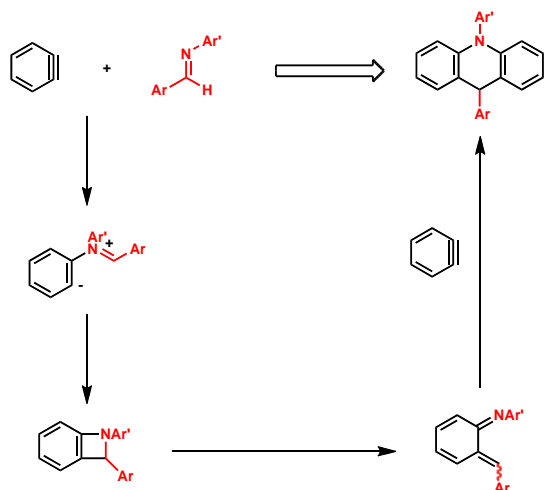
メシチル基や2,6-ジメトキシフェニル基を有する立体的に嵩高い芳香族アルドイミンをベンザインと作用させると、形式的にイミンの二重結合それぞれにベンザインが挿入したと見なせるアクリダンが生成することを見つけた。この反応進行には、イミンの立体的嵩高さが必須で、オルトモノ置換イミンの場合には収率が低下する。



イミン炭素上の置換基を最も効率の良かった2,6-ジメトキシフェニル基に固定し、次に窒素上置換基の適用範囲を調べた。ピナコールボリル基、シアノ基、メトキシカルボニル基など反応性官能基を損なうことなく反応は進行し、本反応の官能基許容性の高さを実証できた。一方、窒素上置換基をアルキル基にすると、反応はほとんど進行しなかった。



本反応は、イミン窒素のベンザインへの求核付加、続く分子内環化を経由する形式的[2+2]環付加により、含窒素四員環が生じることにより進行している。引き続き開環により発生したアザキシリレンが二分子目のベンザインと速やかに[4+2]環付加を起こし、芳香族縮合含窒素六員環のアクリダンが選択的に得られる。従来、アラインとイミンとの反応においては、途中で形成されるアザキシリレンが、窒素上アリアル基の2π部分とともに6π電子環状型の閉環を起こすことが知られており、今回開発に成功した型式の反応例は過去に報告がなく、新規性が極めて高い。嵩高い置換基の導入により、アザキシリレン中間体における6π電子環状型閉環に必要な窒素上アリアル基の配座が妨げられたことが、二分子目のアラインとの[4+2]環付加を優先的に起こしたと理解できる。



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)

[雑誌論文] (計3件)

1. Hiroto Yoshida, Ken Takaki, “Aryne Insertion Reactions into Carbon-Carbon

σ-Bonds” *Synlett* 2012, 23, 1725-1732 (査読あり)

2. Hiroto Yoshida, Ken Takaki, “Multicomponent Coupling Reaction of Arynes for Construction of Heterocyclic Skeletons” *Heterocycles* 2012, 85, 1333-1349 (査読あり)
3. Hiroto Yoshida, Yu Ito, Joji Ohshita, “Three-component Coupling Using Arynes and DMF: Straightforward Access to Coumarins via *ortho*-Quinone Methides” *Chem. Commun.* 2011, 47, 8512-8514 (査読あり)

[学会発表] (計2件)

1. 吉田 弘人, 伊藤優, 高木謙, “アラインとDMFを用いた三成分連結反応：オルトキノンメチドを経由するクマリン合成” 日本化学会第92春季年会, 2012年3月25日, 横浜市
2. 吉田 弘人, “芳香族化合物の合成化学” 第43回構造有機若手の会(招待講演), 2011年8月3日, 広島県竹原市

[その他]

ホームページ

<http://home.hiroshima-u.ac.jp/ktlab/Top/Top.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉田 弘人 (YOSHIDA HIROTO)

広島大学・大学院工学研究院・准教授

研究者番号：40335708

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし