

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年6月10日現在

機関番号：15401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23655043

研究課題名（和文）超原子価アト錯体を経る高原子効率型多成分連結反応の開発

研究課題名（英文）Development of atom-economical multicomponent coupling reactions via hypervalent ate complexes

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）：アラインに中性求核剤を作用させ発生できる双性イオンを，アルキニルブロミドやパーフルオロアリアルブロミドで捕捉する多成分連結反応の開発に成功した．反応は，双性イオンのアリアルアニオン部位と有機臭素化物の臭素部位との超原子価アト錯体形成により進行する．中性求核剤としては，イソシアニドや THF，オキセタンなどの環状エーテルが利用可能であり，オキセタンから得られる生成物を用いた生理活性分子の全合成も達成した．

研究成果の概要（英文）：We have developed multicomponent coupling reactions, where zwitterions derived from arynes and neutral nucleophiles are trapped by alkynyl or perfluoroaryl bromides. These reactions proceed through formation of hypervalent ate complexes generated from aryl anion moieties of the zwitterions and bromine moieties of the organic bromides. Isocyanides and cyclic ethers (THF, oxetane) can serve as neutral nucleophiles in the reaction. Furthermore, total synthesis of a biologically active molecule has been achieved by using the oxetane-derived product.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：アライン，多成分連結反応，超原子価アト錯体

1. 研究開始当初の背景

短寿命活性種を利用した合成反応の開発は，その高い反応活性に依拠するユニークな分子骨格構築法を提供し，従来合成困難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である．私は中でも，歪んだ炭素-炭素三重結合を有するアラインを鍵反応剤とする反応開発に取り組んできた．アラインが医薬品・液晶性分子等の機能性 π 共役分子の基幹構造である芳香族骨格を反応生成物に直接導入できる合成素子であり，新機能物質創製の側面からも極めて魅力的であるためである．既に私は，アライ

ンのごく高い求電子性を軸とした反応系の綿密設計により，種々の三成分連結反応を開発し，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．反応剤のデザイン次第で短寿命活性種であるアラインをも多成分連結反応に利用可能であることを示した成果であるが，未開拓なまま残されているアラインの潜在的反応特性，および，それらを顕在化できる斬新な反応系の開拓によってのみ創製可能な有用分子群は数多いと考えられる．

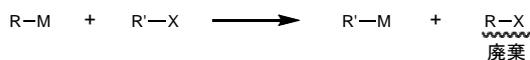
2. 研究の目的

本研究は、アラインを鍵活性種とする新形式のタンデム型三成分連結反応の開発を目指すものであるが、特に、アラインと任意の中性求核剤とから形成される双性イオンを鍵中間体とし、そのアニオン部位・カチオン部位で連続的結合形成が起こる形式の反応に焦点を絞る。これまでの反応では第三成分に代表的求電子剤であるカルボニル化合物などを用い、その求電子的炭素部位への双性イオンの求核付加を誘起することで三成分連結反応を達成していたが、本研究ではこれまでにほとんど例のない「双性イオンのアニオン部位と第三成分からの超原子価アート錯体形成」を指向した反応開発を計画している。

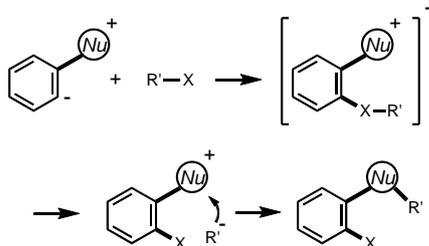
3. 研究の方法

有機リチウムやグリニヤ反応剤創製の代表的手法であるハロゲン—金属交換反応をモデルとして新形式の三成分連結反応の開拓を目指す。下式の通りハロゲン—金属交換反応は、ハロゲン上でのアート錯体形成を鍵過程として望みの有機金属種（炭素アニオン種）を高選択的に発生できる強力な合成ツールであるが、等量副生する有機ハロゲン化物は不要物として廃棄されるという決定的欠点を抱えており、原子効率が100%になることは決して無い。一方、アラインと中性求核剤から容易に発生できる双性イオンをこのハロゲン—金属交換反応の反応母体として活用すれば、アニオン部位での炭素—ハロゲン結合形成とともに、カチオン部位では新しく生じた炭素アニオン種との結合形成を起こすことができると考えた。一挙に3つの結合形成が起きるうえ、全ての反応剤が一つの分子に組み込まれ不要物は全く排出されないため、極めて高度に設計された原子効率100%の分子構築法であり、現代精密有機合成に新たな領域を切り拓くことができる。

Usual halogen-metal exchange: atom economy < 100%



This work: atom economy = 100%

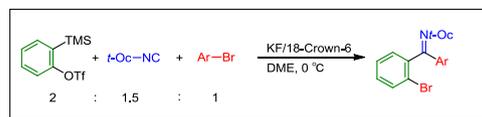


4. 研究成果

(1) イソシアニドを求核剤とする三成分連結反応

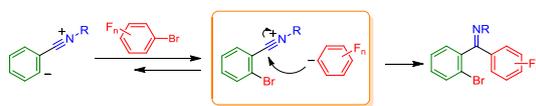
まず t-オクチルイソシアニドを求核剤と

し、系中で発生させたベンザインと種々のアリールブロミドの反応を検討した。ペンタフルオロブロモベンゼンやジフルオロブロモベンゼンのようなパーフルオロブロモベンゼン類が98%, 81%の高収率で生成物を与えたのに対し、ジクロロブロモベンゼンやブロモアセトフェノンのようなフッ素置換されていないブロモベンゼンでは反応が全く進行しなかった。

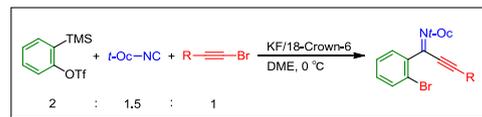


Ar-Br	time (h)	yield (%)	Ar-Br	time (h)	yield (%)
	14	98		13	-
	45	81		60	-

この結果は、ベンザインとイソシアニドから生じる双性イオンとアリールブロミドとの臭素—金属交換型反応が可逆な平衡過程であることを考えれば説明できる。すなわち、生じるアリールアニオン種がフッ素の強力な電子求引効果によって強く安定化を受けた時のみ平衡が右へ片寄り、三成分カップリングが円滑に進行するというものである。

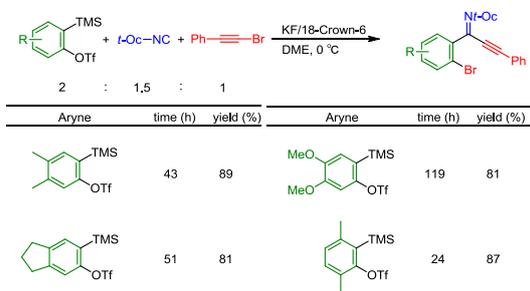


アリールブロミドと同条件下、フェニルエチニルブロミドを用いたところ、反応が速やかに進行し、88%の収率で生成物を与えた。反応は様々なアルキニルブロミドに適用可能であり、パラトリル基、ナフチル基を持つアルキニルブロミドはそれぞれ69%, 63%と高い収率で生成物を与えた。メトキシ基を導入した基質やチエニル基のようなヘテロ環を持つ基質でも反応は進行し、それぞれ71%, 59%と良好な収率で生成物を与えた。さらに、脂肪族アルキニルブロミドでも76%と高い収率で生成物を得ることができた。



R-C≡C-Br	time (h)	yield (%)	R-C≡C-Br	time (h)	yield (%)
	12	88		18.5	71
	49	69		15	59
	27.5	63		48	76

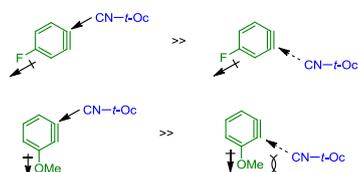
反応は対称な置換アラインへも適用可能で、4,5位にメチル基やメトキシ基を持つもの、インダン骨格を持つものなど、いずれも高収率で三成分カップリング体を与えた。さらに、3,6-ジメチルベンザインの反応も三重結合周りの嵩高さにかかわらず高効率的に進行することがわかった。



次に4-フルオロベンザインおよび3-メトキシベンザインのような非対称アラインを用い、反応の位置選択性を調べた。いずれの反応も位置選択的に進行し、4-フルオロベンザインではフルオロ基のパラ位にイソシアニドが付加したもののみが、3-メトキシベンザインではイソシアニドがメトキシ基のメタ位に付加したもののみが生成した。

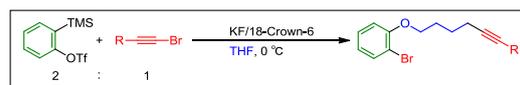
aryne	product	time (h)	yield (%)
		48	56
		24	69

この位置選択性は置換基の及ぼす電子的・立体的効果により説明できる。4-フルオロベンザインではフッ素の強力な電子求引効果により、Fの近傍にアニオンが発生する経路、すなわちパラ位へのイソシアニドの付加が優先する。また、3-メトキシベンザインでは、メトキシ基の誘起的電子求引効果、および、メトキシ基とイソシアニドの立体反発のいずれもメタ位への付加を誘起している。



さらに、環状エーテルが本反応の求核剤として作用することを見つけた。すなわち、溶媒として用いたTHFがベンザイン、アルキニルブロミドとカップリングし、アラインにTHF由来の酸素とアルキニルブロミド由来の臭素が導入されるとともにTHFが開環し、その末端炭素にアルキニル基が付加した生成物を効率よく与えるというものである。反応には芳香族、脂肪族いずれのアルキニルプロ

ミドも適用可能で、シアノ基やアセタールのような反応性官能基を損なうことなく反応が進行した。

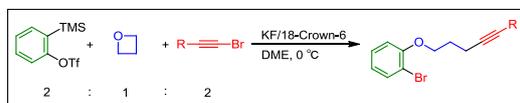


R-C≡C-Br	time (h)	yield (%)	R-C≡C-Br	time (h)	yield (%)
	26	78		22	56
	24	63		20	70
	20	49		26	56
	21	70			

THFを用いた三成分カップリングについても、非対称アラインを用いた際の位置選択性を調べた。1,2-ナフタリン、3-メトキシベンザインともに反応は位置選択的に進行し、THFが三重結合の空いた側に導入された生成物のみを与えた。この選択性は先のイソシアニドの場合と同様、三重結合に隣接する置換基との立体反発を避けるように求核付加が起こるためと解釈できる。

aryne	product	time (h)	yield (%)
		56	41
		54	36

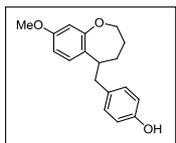
求核剤としてはTHFだけでなく、4員環のオキセタンも利用可能であることを見つけた。なお、THFとは異なり、オキセタンは量論量用いるだけで十分な反応性を示した。ベンザインとフェニルエチニルブロミドとの反応では、三成分カップリング体を収率66%で得ることができた。他の芳香族アルキニルブロミドも反応に適用可能で、シアノ基のような反応性官能基を損なうことなく生成物を得ることもできた。



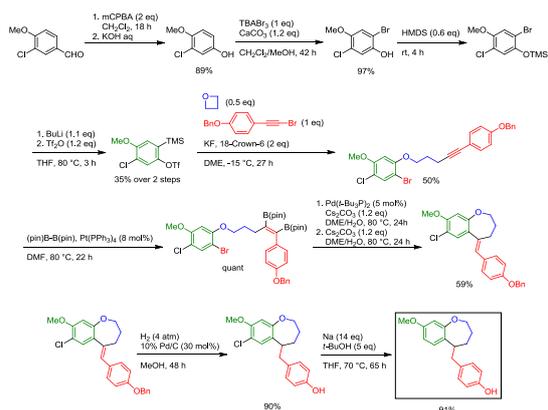
R-C≡C-Br	time (h)	yield (%)	R-C≡C-Br	time (h)	yield (%)
	25	66		40	56
	41	62		50	62

さらに、本三成分カップリングを利用した薬理活性分子の全合成にも取り組んだ。ターゲットは以下に示すベンゾオキセピン誘導体とした。この分子はエストロゲンレセプターに強く結合する非ステロイド性エストロ

ゲンとして作用することが知られている。



置換ベンズアルデヒドを原料とし、下図のような経路で合成できる 4-メトキシ-5-クロロベンザイン前駆体を用い、望みの位置選択性でオキシタン、アルキニルブロミドと三成分カップリングさせることに成功した。メトキシ基に比べて電子求引効果の強い塩素のパラ位にオキシタンを付加させるという設計である。得られた三成分カップリング体は白金触媒を用いたアルキン部位のジボリル化、続く分子内鈴木-宮浦反応による七員環構築でオキセピンへと変換することができた。パラジウムを用いた水素との反応でアルケン部位を還元するとともにベンジル基を除去し、最後にナトリウム、*t*-ブチルアルコールによって脱塩素化することで目的のベンゾオキセピンを総収率 7.3%で合成することができた。



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 1 件)

1. Hiroto Yoshida, Yuji Asatsu, Yasuhiro Mimura, Yu Ito, Joji Ohshita, Ken Takaki, "Three-component Coupling of Arynes and Organic Bromides" *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 9676-9679 (査読あり)

[学会発表] (計 1 件)

1. 吉田 拓人, "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 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

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし