

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 16 日現在

機関番号：23701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24790016

研究課題名(和文) シリル系試薬が介在する新規鉄触媒反応の開発ならびに創薬への展開

研究課題名(英文) Development of novel reactions using iron catalyst and silicon reagents

研究代表者

澤間 善成 (Sawama, Yoshinari)

岐阜薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：80552413

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円、(間接経費) 1,020,000円

研究成果の概要(和文)：鉄触媒は安価で安全な試薬であるため、その潜在的機能性探索は、有機合成化学において極めて重要である。汎用性試薬であるシリル系試薬と組み合わせることで、ヘテロ環の開裂を伴った官能基化、シリルオキシ基ならびにメトキシ基を脱離基として利用した新規反応を開発した。前者では、安定テトラヒドロフラン環やオキサノルボルナジエン誘導体の鉄触媒的炭素-酸素結合部の開裂を伴った官能基化を達成し、創薬における有用な基盤反応を開発した。また、後者では一般に脱離能が低いシリルオキシ基やメトキシ基を鉄触媒的に効率的に脱離させ様々な骨格合成へと展開した。これはコストや工程数削減に直結するため利用価値が高い。

研究成果の概要(英文)：Since iron is inexpensive and safe, the development of the novel organic reactions using iron catalyst is valuable. We newly established two type iron-catalyzed reactions. (1) The iron-catalyzed functionalizations of tetrahydrofurans and oxanorbornadiene derivatives accompanied with the ring-opening of carbon-oxygen bonds can provide the pharmaceutically useful skeletons. (2) Although the silyloxy and methoxy groups possess the low abilities as leaving groups, we discovered that the silyloxy and methoxy groups could be easily eliminated by the use of iron catalyst to give the various products. This methodology is valuable to enable the reduction of cost and synthetic steps.

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：鉄触媒 シリル系試薬 環開裂反応

1. 研究開始当初の背景

鉄触媒は安価で安全な試薬であるため、その潜在的機能性探索は、有機合成化学において極めて重要である。我々はこれまで、金触媒を用いた研究に従事しており、金触媒の特異的なルイス酸効果を利用したヘテロ環の開裂を伴う官能基化法を開発してきた(*Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3573-3579; *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5034-5037; *Synlett* **2010**, *14*, 2151-2155 など)。その研究過程で、より安価で安全な鉄触媒を用いても、同様の活性が得られることを突き止め、今回報告する反応の開発へと至った。ヘテロ環は鉄触媒によってのみ活性化されるのではなく、様々なシリル系試薬もしくは基質と相乗的に活性化されることも見出した。また、鉄とシリル系試薬の相互作用に注目して、通常脱離基としては機能しないシロキシ基が鉄触媒的に容易に脱離することを見出し、シロキシ基の直接的アジド基変換反応として報告している(*Chem. Eur. J.* **2012**, *18* 16608-16611)。この知見を応用して、更なる有用な反応へと展開した。以下詳述する。

2. 研究の目的

(1) ヘテロ環の開裂を伴った官能基化

様々なヘテロ環の効率的合成は数多く報告されているが、その環構造が安定なためにその後の官能基変換が困難であったり、炭素-酸素結合部の開裂により生じるイオン性中間体の不安定性が問題となり所望の骨格変換が達成できないといった問題点がある。今回、安定環であるテトラヒドロフラン環の鉄触媒的炭素-酸素結合物の開裂に伴う官能基化(1-1)ならびにオキサノルボルナジエン由来の不安定カチオン中間体への官能基導入反応を検討した(1-2)。これは、多官能基化された鎖状ならびに芳香環化合物の網羅的な合成を可能とし、創薬基盤の反応の開発を目的としている。

(2) シリルオキシ基ならびにメトキシ基を脱離基として利用した新規反応の開発

シリルオキシ(シロキシ)基やメトキシ基は脱離能が低いため、シリルエーテルやメチルエーテル体はアルコールの保護体として汎用される。しかし、ある特定の条件下でのみシロキシ基やメトキシ基を脱離させ官能基化できれば、脱保護工程を必要とせず新たな官能基へと変換できるため、有機合成化学上有用な反応となる。そこで、シロキシ基の鉄触媒的アジド化で得られた知見を応用し、シリルエーテルに対するアレーンを求核種とした Friedel-Crafts 反応(2-1)ならびにメチルエーテルの直接的変換反応(2-2)の開発を目的として検討した。

3. 研究の方法

様々なヘテロ環・シリルエーテル・メチルエーテル体は既存の反応を用いて容易に調

製できる。そこで、それら基質に対して溶媒・反応温度・触媒を精査した。鉄触媒の他にも、一般的なルイス酸である $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ や TMSOTf などを用いて反応活性を比較し、安価で安全な鉄触媒が最適触媒であることを明らかとした。鉄との相互作用として重要なシリル系試薬として、allylTMS, TMSN_3 , TMSCN などの求核種を選択し、シリコン非含有試薬である NaN_3 , DPPA などとの反応性の違いから、シリル系試薬の必要性を確認した。また、反応が少し遅い基質に対しては鉄触媒に TMSCl を添加することで劇的に反応性が改善されることから、鉄-シリコンの相互作用が本反応に重要であることが明らかとなった。これら検討により得られた成果を次項で示す。

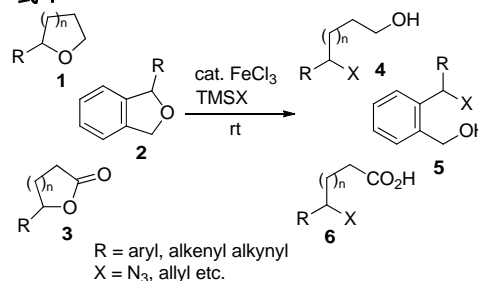
4. 研究成果

(1) ヘテロ環の開裂を伴った官能基化

(1-1) テトラヒドロフラン環の鉄触媒的炭素-酸素結合部の開裂に伴う官能基化

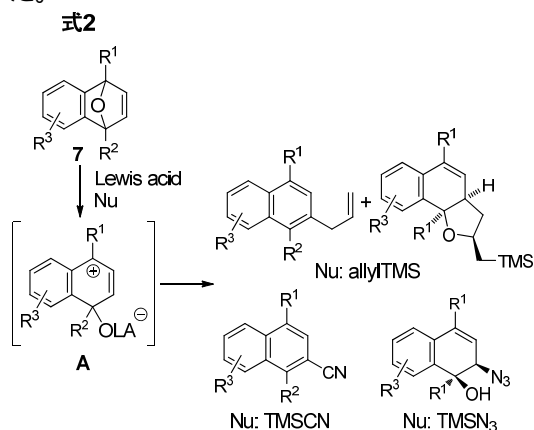
単環ヘテロ環(ジヒドロフランやテトラヒドロフランなど)は安定であり、環開裂には高いエネルギーを必要とする。そのため、テトラヒドロフランの炭素-酸素結合の開裂を伴った炭素-炭素もしくは炭素-窒素結合形成反応には、化学量論量の高価なルイス酸[TiCl_4 もしくは $\text{Sc}(\text{OTf})_3$]存在下、マイクロウェーブなどの特殊な装置が用いられる(*J. S. Panek et al., J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 38.)。最近我々は、ジヒドロフランを基質とした金触媒的炭素-酸素結合開裂を利用した位置選択的アリル化ならびにアジド化を開発している(*Org. Lett.* **2009**, *11*, 5034-5037)。この反応ではジヒドロフランの2位にアリール基やビニル基を置換する必要がある。最近になって、高価な金触媒の代わりに安価な鉄触媒(FeCl_3)を用いても同様の反応が達成出来ることを見出した。そこで、より安定な環であるテトラヒドロフラン環を基質として鉄触媒的環開裂型官能基導入法の開発へと着手した。詳細な最適化の結果、2-アリールテトラヒドロフラン(1)を基質とした所望の環開裂型アリル化・アジド化が、5-10 mol%の FeCl_3 を用いることで室温下短時間で完結した。また、フタラン誘導体(2)やラクトン類(3)を基質としても同様の反応が進行し、対応する成績体が効率良く得られることが明らかとなった(式1: *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5282-5285)。

式1



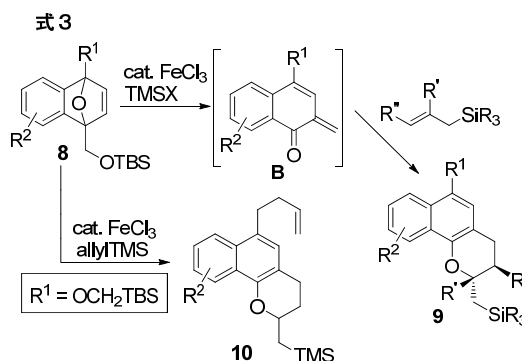
(1-2) オキサノルボルナジエン(1,4-エポキシ-1,4-ジヒドロナフタレン)誘導体を基質とした環開裂反応

オキサノルボルナジエン(7: 1,4-エポキシ-1,4-ジヒドロナフタレン)は、ベンザインとフランの Diels-Alder 反応により容易に調製できる化合物である。しかし、酸性条件下、炭素-酸素結合部の開裂により生じるカチオン中間体(A: R¹, R² = H)は不安定であり、求核種を共存していても官能基を導入することができないことが通説である。そこで我々は、7の橋頭位に官能基(R¹, R² = alkyl, aryl など)を導入することでカチオン中間体(A)を安定化し、アリル化ならびにシアノ化・アジド化が進行することを見出し、多官能基化されたナフタレン誘導体の合成法として確立した(式2: *Synlett* **2010**, *14*, 2151-2155; *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 517-528.)。この反応では、基質や反応剤に対する最適ルイス酸は異なり、金触媒(HAuCl₄, AuCl₃ など)や FeCl₃, ZnCl₂ などを使い分けることで目的の生成物が高収率で得られた。また、7の芳香環上に官能基(R³)を有する非対称基質を用いた場合、炭素-酸素結合部の開裂箇所により異なる成績体得られる。詳細な検討の結果、メトキシ基などの置換基を導入することで、メトキシ基によるカチオン中間体が安定化される方向で開裂することを確認した。



非対称基質を用いた開裂方向の制御法の一つとして、橋頭位にシロキシメチル基を導入することで架橋酸素原子と側鎖酸素原子、さらに鉄触媒で5員環遷移状態を形成し開裂方向を制御できることを見出した(式3)。興味深い事に、環開裂と同時に連続的な反応が進行し、オルト-ナフトキノンメチド中間体(B)が生成した。また、アリルシランを共存させることで[4+2]環化付加反応が進行し、ベンゾ[h]クロマン誘導体(9)が収率良く得られた。更に、両橋頭位にシロキシメチル基を導入することで2分子のアリルシランとの反応が連続的に進行し、ホモアリルベンゾ[h]クロマン体(10)が高収率で得られることを見出した(*Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1515-1519.)。この反応は、アリルシランと α,β -不飽和カルボニル部がヘテロ Diels-Alder 反応で環形成する珍しい反応例

としても注目に値する。

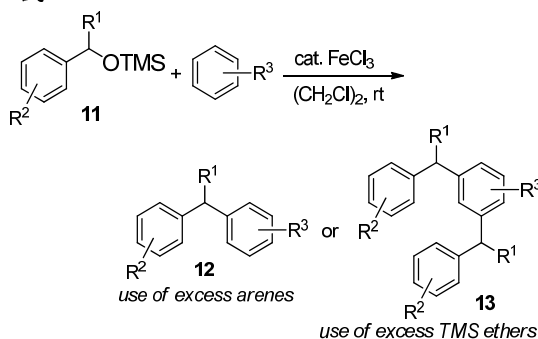


(2) シリルオキシ基ならびにメトキシ基を脱離基として利用した新規反応の開発

(2-1) シリルエーテルに対するアレーンを求核種とした Friedel-Crafts 反応

アレーンを求核種とした Friedel-Crafts 反応は、アレーンを予め官能基化や活性化する必要がないため、アトムエコノミーの観点から重要である。また、ピアリールメタン類(12)は生物活性化合物の母核として頻繁に見られ、効率的な合成法の開発が望まれている。ベンジルアルコール誘導体に対してアレーンを用いた Friedel-Crafts 反応が直接的な手法として有用であるが、アレーンの求核性が比較的低いため、アレーンの大過剰の使用や加温が必要とされる。前述した様に、我々はシロキシ基を鉄触媒的に脱離基として利用できることを報告しており、アレーンを求核種とした Friedel-Crafts 反応に適応してところ、室温かつ短時間、小過剰量のアレーンを使用することで効率的に反応が進行することを見出した(式4: *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 510-516.)。他の脱離基を用いた従来法よりも非常に活性が高いため、アレーンに対してシリルエーテル(11)を2当量以上用いることで、アレーンへの2重ベンジル化が一挙に進行し、ポリアレーン類(13)が高収率で得られた。ポリアレーン類(13)は、機能性材料としての利用が期待される。

式4

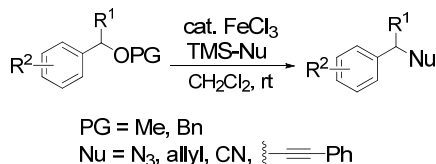


(2-2) メチルエーテルの直接変換反応

メチルエーテルもシリルエーテル同様にアルコールの保護体として利用されるが、Me-O 結合が非常に強固なため、脱保護には強い反応条件が必要とされる。そのため、脱保護工程を必要としない、直接的な官能基変

換法は有機合成の多様性を確立する上で重要となる。そこで、まずメチルエーテル体のメトキシ基を脱離基とした官能基化を検討した結果、第2ならびに第3級ベンジルアルコールに由来するメチルエーテル体選択的にアジド化・アリル化・シアノ化・アルキニル化が効率的に進行することを見出した(式5)。第1級ベンジルアルコールならびに脂肪族アルコールに由来するメチルエーテル体を基質とした場合には、全く反応が進行しないことより、第2ならびに第3級ベンジルアルコール誘導体の官能基選択的変換法として有効である。この特徴は第2ならびに第3級ベンジルアルコールのベンジル(Bn)保護体の官能基選択的変換にも応用できる。ベンジルエーテルも、水素添加反応などで容易に脱保護されるため、アルコールの保護体として汎用される。しかし、第2ならびに第3級ベンジルアルコールのベンジル(Bn)保護体では、第2もしくは3級ベンジル位と第1級ベンジル位を完全に識別できず、選択的に脱保護はもとより官能基変換することができない。一方、この手法を用いることで、完全に識別し第2ならびに第3級ベンジル位のみで官能基化させることが可能である。つまり、脱保護工程の削減のみならず、新たな合成戦略を提供できる有効な方法論を確立することができた(*Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2631 – 2636.)。

式5



以上、鉄触媒とシリル系試薬もしくはシリル含有基質を用いることで、鉄とシリコンの相互作用により新たな合成法を確立した。現在、これら知見を元とした新たな反応開発に鋭意検討中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計5件)

- (1) Yoshinari Sawama,* Ryota Goto, Saori Nagata, Yuko Shishido, Yasunari Monguchi, Hironao Sajiki*
Chemoselective and Direct Functionalization of Methyl Benzyl Ethers and Unsymmetrical Dibenzyl Ethers by Using Iron Trichloride
Chem. Eur. J. **2014**, *20*, 2631 – 2636.
- (2) Yoshinari Sawama,* Yuko Shishido, Takahiro Kawajiri, Ryota Goto, Yasunari Monguchi, Hironao Sajiki*
Iron-Catalyzed Friedel–Crafts Benzylolation with Benzyl TMS Ethers at Room Temperature

Chem. Eur. J. **2014**, *20*, 510 – 516.

- (3) Yoshinari Sawama,* Kyoshiro Shibata, Yuka Sawama, Masato Takubo, Yasunari Monguchi, Norbert Krause, Hironao Sajiki*
Iron-Catalyzed Ring-Opening Azidation and Allylation of *O*-Heterocycle
Org. Lett. **2013**, *15*, 5282 – 5285.
- (4) Yoshinari Sawama,* Yuta Ogata, Koichi Kawamoto, Hiroyuki Satake, Kyoshiro Shibata, Yasunari Monguchi, Hironao Sajiki, Yasuyuki Kita*
Lewis Acid-Catalyzed Ring-Opening Functionalizations of 1,4-Epoxy-1,4-dihydronaphthalenes
Adv. Synth. Catal. **2013**, *355*, 517 – 528.
- (5) Yoshinari Sawama,* Yuko Shishido, Takayoshi Yanase, Koichi Kawamoto, Ryota Goto, Yasunari Monguchi, Yasuyuki Kita, Hironao Sajiki*
Efficient Generation of *ortho*-Naphthoquinone Methides from 1,4-Epoxy-1,4-dihydronaphthalenes and Their Annulation with Allyl Silanes
Angew. Chem. Int. Ed. **2013**, *52*, 1515 – 1519.

〔学会発表〕(計7件)

- (1) 澤間善成、宍戸裕子、後藤諒太、永田沙織、門口泰也、佐治木弘尚
水酸基保護体の直接的官能基変換法の開発
第39回反応と合成の進歩シンポジウム、2013年11月5-6日、九州大学
- (2) Yoshinari Sawama, Yuta Ogata, Yasunari Monguchi, Hironao Sajiki
Lewis Acid-Catalyzed Ring-Opening Functionalizations of 1,4-Epoxy-1,4-dihydronaphthalenes
24th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (24th ISHC-Congress)
2013年9月8-13日、上海
- (3) Saori Nagata, Yoshinari Sawama, Yuki Yabe, Kosuke Morita, Yasunari Monguchi, Hironao Sajiki
Iron-Catalyzed Chemoselective Azidation of Silyl Ethers
Nagoya Symposium
2013年5月23日、名古屋大学
- (4) Yuko Shishido, Yoshinari Sawama, Ryota Goto, Yasunari Monguchi, Hironao Sajiki
Generation of *ortho*-Naphthoquinone Methides from 1,4-Epoxy-1,4-dihydronaphthalenes and Their Annulation with Allyl Silanes
24th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (24th ISHC-Congress)
2013年9月8-13日、上海
- (5) Yuko Shishido, Yoshinari Sawama, Ryota Goto, Yasunari Monguchi, Hironao Sajiki
Efficient Generation of *ortho*-Naphthoquinone Methides from

1,4-Epoxy-1,4-dihydronaphthalenes and
Their Annulation with Allyl Silanes
Nagoya Symposium

2013年5月23日、名古屋大学

- (6) 宍戸裕子、澤間善成、川尻貴大、後藤諒太、門口泰也、佐治木弘尚
ベンジル TMS エーテルを基質とした
室温下での Friedel-Crafts ベンジル化
反応

第44回中部化学関係学協会支部連合
秋季大会

2013年11月2-3日、浜松

- (7) 後藤諒太、澤間善成、永田沙織、門口
泰也、佐治木弘尚

鉄触媒によるメチルならびにベンジルエ
ーテルの直接的官能基変換法の開発

日本プロセス化学会 2013 サマーシンポ
ジウム

2013年7月18-19日、浜松

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

澤間 善成 (SAWAMA YOSHINARI)

岐阜薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：80552413