

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 22 日現在

機関番号：24403

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25410051

研究課題名(和文)異なる官能基を有するポリ置換ベンゼンの高制御ワンポット合成法の開発とその実利用

研究課題名(英文) Development of One-pot Synthesis of Differentially Polysubstituted Benzenes with Various Functional Groups and its Application

研究代表者

園田 素啓 (SONODA, MOTOHIRO)

大阪府立大学・生命環境科学研究科・准教授

研究者番号：90314400

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：異なる複数のヘテロ元素官能基を有する多置換ベンゼンの簡便な新規合成法の開発を目的として、複素五員環化合物のフランと内部アルキンとのDiels-Alder反応とそれに続く開環芳香族化反応の組み合わせによる多官能性ベンゼンのワンポット合成について検討した。その結果、置換フラン類と電子求引性のエステル置換基を有する内部アルキンを出発物質とすることにより、水酸基、エステル、臭素、アミノ基、アルキル基などの官能基が隣接した多置換ベンゼンをワンポットで合成できることを見出した。また、導入した置換基を利用した異なる官能基変換や分子内環化による縮合多環化合物への変換についても検討した。

研究成果の概要(英文)：One-pot synthesis of differentially polysubstituted benzenes with some functional groups owing heteroatoms was investigated. Diels-Alder reaction of 2-alkylfuran with methyl 3-bromopropiolate and the subsequent ring-opening aromatization of the formed 7-oxanorbornadienes promoted by silica gel or FeCl₃ gave 2-bromo-3-hydroxybenzoate derivatives in one-pot. Further functionalization reactions including intramolecular cyclization using the polysubstituted benzenes were also performed.

研究分野：化学

キーワード：多置換ベンゼン Diels-Alder反応 開環芳香族化 ワンポット合成 フラン

1. 研究開始当初の背景

我々の生活に役立つ薬理活性化合物や生理活性化合物には、分子内に芳香環を有し、それが複数の化学結合でつながれた構造を持つものが数多く知られている。また最近では、機能性有機材料の開発の観点から、パイ共役系に芳香族ユニットを組み込んだ化合物や多官能性分子レセプターなど、多種の官能基や多様な置換パターンを有する多置換芳香族化合物が設計され、それらの合成や機能化に関する研究が盛んに行われている。一般に、多置換芳香族化合物の合成では、置換基を順次導入して行く手法がとられるが、置換基が増えるにつれ、先に導入した置換基の立体化学や電子的性質が反応性や導入位置に影響するため、目的の位置に特定の置換基を導入することが困難になる。そのため、複数の異なる置換基を有する多置換ベンゼンの実用的かつ一般的合成法は未だ確立されていない。

2. 研究の目的

近年の有機合成化学では、グリーンケミストリーの観点から、廃棄物の削減、経費や手間の軽減、安全な試薬の利用、触媒反応の利用など様々な点に留意して課題に取り組む必要がある。そこで本研究では、ベンゼン環に置換基を順次導入する多段階合成によるアプローチを回避し、あらかじめ置換基を有するジエンとアルキンとの環化付加反応と芳香族安定化を駆動力とする芳香族化反応の組み合わせにより二段階で多置換ベンゼンを構築する合成法の開発を目的とした。

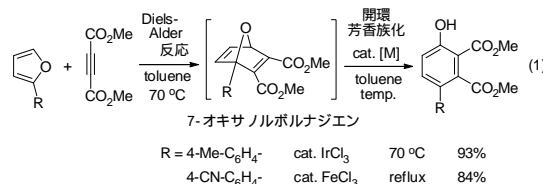
3. 研究の方法

環化付加反応により六員環を構築する基質として、まず置換フラン類と内部アルキンを採り上げた。熱的な Diels-Alder 反応による 7-オキサノボルナジエンの合成、環化付加生成物の架橋酸素-炭素結合の開裂から生起する芳香族化反応による多置換ベンゼンの構築（その際、酸素はベンゼン環上の水酸基となる）。これら二段階の反応をワンポットで行う条件の探索、の三点に着目し、本手法によって合成可能な多置換ベンゼンの置換パターン、および置換基を利用したさらなる官能基化について検討した。詳細については、次項 4. に項目ごとにまとめた。

4. 研究成果

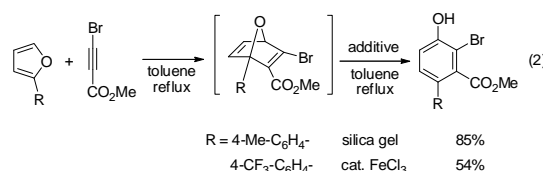
(1) 3-ヒドロキシフタル酸ジエステルの合成
予備研究段階で見出した 2-メチルフランとジメチルアセチレンジカルボキシレートとの反応をもとに、触媒量の塩化イリジウム

存在下、種々の置換フラン類を基質に用い、ワンポットで対応する 3-ヒドロキシフタル酸ジメチル誘導体が得られることを明らかにした。また、2-(4-シアノフェニル)フランのように電子求引性の置換基を有する基質では開環芳香族化段階での反応性が低下したが、ルイス酸性のより強い塩化鉄を利用することにより相当する生成物が効率良く得られることを見出した（式 1）。



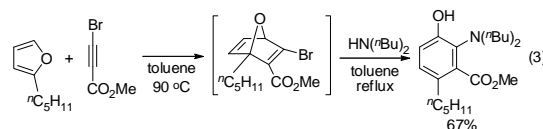
(2) 2-ブromo-3-ヒドロキシ安息香酸エステルの合成

適用可能なアルキンについて検討した結果、臭素を有するメチル 3-ブromoプロピオレートも効率良く反応することを見出した。この場合、開環芳香族化にルイス酸は必要なく、Diels-Alder 反応の後に少量のシリカゲルを添加するだけで、ワンポットで 2-ブromo-3-ヒドロキシ安息香酸エステルが得られることを見出した。また (1) と同様に、反応性の低いフラン基質については、シリカゲルの代わりに触媒量の塩化鉄を用いることにより相当する生成物が得られることが明らかとなった（式 2）。



(3) 3-ヒドロシアントラニル酸エステルの合成

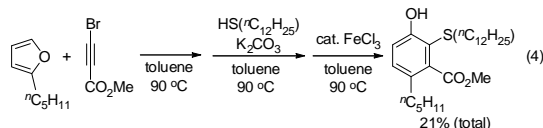
上記(2)の検討において、シリカゲルの代わりにアミンを添加することにより、臭素がアミノ基に置き換わった 3-ヒドロシアントラニル酸エステル誘導体がワンポットで得られることを見出した（式 3）。なお、適用可能なアミンは、一級アミンや芳香族アミンは適さず、塩基性の比較的高い脂肪族二級アミンに限られることが明らかとなった。



(4) 2-アルキルチオ-3-ヒドロキシ安息香酸エステルの合成

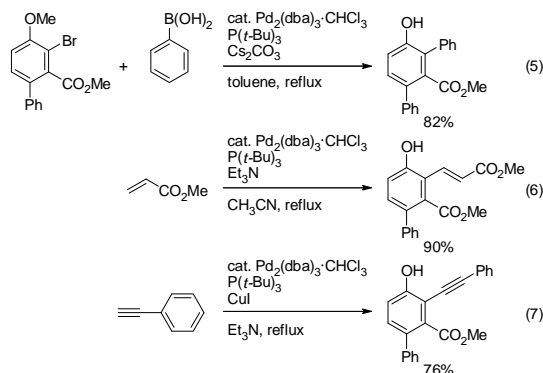
上記(3)と同様にして、アミン類の代わりにチオールを用いた反応についても検討し

た。この場合、塩基が開環芳香族化を阻害したため、開環芳香族化の前に塩基の濾別操作を行った。そのため、反応のワンポット化には至らなかったが、わずかに二段階で2-アルキルチオ-3-ヒドロキシ安息香酸エステルが得られることを見出した(式4)。



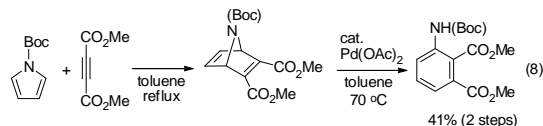
(5) 2-ブromo-3-ヒドロキシ安息香酸エステルを用いたパラジウムクロスカップリング

上記(2)において得られた生成物はブromoベンゼン誘導体でもあるため、これを基質に用いたパラジウムクロスカップリング反応の生起の可能性について検討した。その結果、反応点が水酸基とエステル置換基に挟まれ、立体障害による反応性の大幅な低下が予想される位置であるにもかかわらず、鈴木-宮浦反応やヘック反応、園頭反応などが進行し、相当するクロスカップリング生成物が得られることが明らかとなった(式5,6,7)。



(6) ピロールを用いた反応の検討

フラン類の代わりに含窒素複素環であるピロールを用いた反応について検討した。その結果、窒素上をBoc基で保護した基質を用い、また、開環芳香族化の際に酢酸パラジウム触媒を用いることにより相当する3-アミノフタル酸ジエステルが得られることが明らかとなった(式8)。



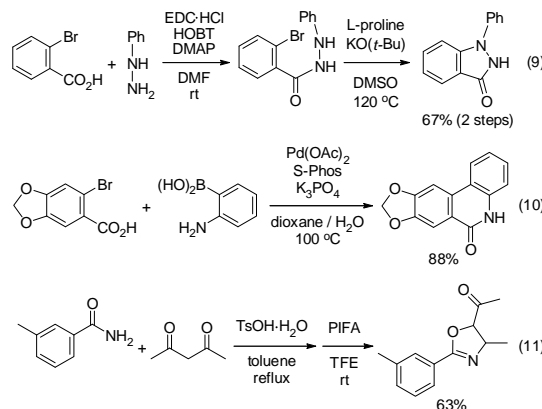
(7) チオフェンおよびホスホールを用いた反応の検討

フラン類の代わりに含硫黄または含リン複素環であるチオフェンやホスホールを用いた反応について計画した。前者のチオフェンは比較的芳香族性が高く、一部の分子内反

応の例を除き、一般にDiels-Alder反応を起こさない。そのため、種々の溶媒、種々の遷移金属錯体の添加、反応温度などを変えて検討したが、効率の良い環化付加反応の条件を見出すに至らなかった。一方、後者のホスホールの場合、単環ホスホールの一般的合成法は未だ確立されていない。そこで、市販のジクロロフェニルホスフィンを出発原料として、いくつかの合成計画について検討したが、反応系が複雑となり単環のホスホールを得ることはできなかった。

(8) 周辺官能基間の反応によるヘテロ環合成に関する検討

本手法によって得られる多置換ベンゼンを基質とする更なる官能基化について、そのモデル実験を行った。2-ブromo安息香酸を出発基質として、ヒドラジン化と分子内環化を行うことにより1*H*-インダゾロン誘導体が(式9)2-アミノボロン酸との分子内環化によりフェナントリジノン類(式10)が得られることを見出した。また、ベンゾアミドに作用させてエナミドとし、続く分子内環化により2-フェニルオキサゾールが簡便に得られることを見出した(式11)。



以上、本研究は複数の異なる官能基を有する多置換ベンゼンの新規合成法の開発に関するものであり、上記に示した置換様式を有する多置換ベンゼン誘導体について、多段階を要する従来の合成法に比べて、簡便かつ効率良く合成する手法を広く提供するものである。さらに、ベンゼン環周辺の置換基を利用した更なる官能基変換や分子内環化などの反応を行うことにより、より多くの誘導体合成に展開できることが期待される。

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11件)

跡部真吾、園田素啓、鈴木勇輝、山本拓

也、柘野晴菜、篠原広幸、小川昭弥、Palladium-catalyzed Oxidative Homocoupling Reaction of Terminal Acetylenes using *trans*-Bidentate 1-(2-Pyridylethynyl)-2-(2-thienylethynyl)benzene、*Research on Chemical Intermediates* 誌、39 巻、2013 年、359-370、査読有。

柏充裕、園田素啓、谷森紳治、Facile Access to 1H-Indazoles through Iodobenzene-catalyzed C-H Amination under Mild, Transition-metal-free Conditions、*European Journal of Organic Chemistry* 誌、2014 年、4720-4723、査読有。

篠原広幸、園田素啓、早金直哉、北翔太、谷森紳治、小川昭弥、Silica gel-promoted Convenient Synthesis of 2-Bromo-3-hydroxybenzoate Derivatives、*Tetrahedron Letters* 誌、55 巻、2014 年、5302-5305、査読有。

川口真一、権田悠平、柘野晴菜、Hue Thi Vu、山口幸太郎、篠原広幸、園田素啓、小川昭弥、A Convenient Hydroiodination of Alkynes Using $I_2/PPh_3/H_2O$ and Its Application to the One-pot Synthesis of Trisubstituted Alkenes via Iodoalkenes Using Pd-catalyzed Cross-coupling Reactions、*Tetrahedron Letters* 誌、55 巻、2014 年、6779-6783、査読有。

小林泰之、柏充裕、園田素啓、切畑光統、谷森紳治、Regioselective Monoarylations of 2-Phenylbenzimidazoles via Ruthenium-catalyzed C-H Bond Functionalizations、*Synthesis* 誌、46 巻、2014 年、3185-3190、査読有。

篠原広幸、園田素啓、早金直哉、北翔太、奥嶋駿介、谷森紳治、小川昭弥、One-Pot Synthesis of 3-Hydroxyanthranilate Derivatives Using Furans, Bromoalkyne, and Secondary Amines、*Tetrahedron Letters* 誌、56 巻、2015 年、2500-2503、査読有。

柏充裕、桑田祥幸、園田素啓、谷森紳治、Oxone-mediated Facile Access to Substituted Pyrazoles、*Tetrahedron* 誌、72 巻、2016 年、304-311、査読有。

辻井美穂、園田素啓、谷森紳治、Proline-Mediated Transition Metal-Free Access to 1H-Indazolones from 2-Halobenzohydrazides、*The Journal of Organic Chemistry* 誌、81 巻、2016 年、6766-6773、査読有。

神谷緑、園田素啓、谷森紳治、A Rapid Access to Substituted Oxazoles via PIFA-

mediated Oxidative Cyclization of Enamides、*Tetrahedron* 誌、73 巻、2017 年、1247-1254、査読有。

桑田祥幸、園田素啓、谷森紳治、Facile Synthesis of Phenanthridinone Alkaloids via Suzuki-Miyaura Cross-coupling、*Journal of Heterocyclic Chemistry* 誌、54 巻、2017 年、1645-1651、査読有。

園田素啓、池田安裕、篠原広幸、早金直哉、小川昭弥、谷森紳治、Mechanistic Study of Silica-gel or $FeCl_3$ -promoted Ring-opening Aromatization of 7-Oxanorborna-2,5-dienes Affording 2-Bromo-3-hydroxybenzoate Derivatives、*Research on Chemical Intermediates* 誌、43 巻、2017 年、in press、査読有。

[学会発表](計 22 件)

篠原広幸、園田素啓、早金直哉、小川昭弥、Convenient Synthesis of 2-Bromo-3-hydroxybenzoate Derivatives and Its Functionalization、17th IUPAC Symposium on Organometallic Chemistry Directed towards Organic Synthesis (OMCOS17)、2013 年 7 月 28 日-8 月 1 日、Fort Collins, Colorado, USA。

園田素啓、跡部真吾、鈴木勇輝、柘野晴菜、小川昭弥、Pd-catalyzed Coupling of Terminal Alkynes Using *trans*-Bidentate 1-(2-Pyridylethynyl)-2-(2-thienylethynyl)benzene as a Ligand、17th IUPAC Symposium on Organometallic Chemistry Directed towards Organic Synthesis (OMCOS17)、2013 年 7 月 28 日-8 月 1 日、Fort Collins, Colorado, USA。

早金直哉、園田素啓、篠原広幸、小川昭弥、シリカゲルまたは塩化鉄触媒を用いたヒドロキシ安息香酸エステル誘導体の合成、第 60 回有機金属化学討論会、2013 年 9 月 12-14 日、東京。

篠原広幸、園田素啓、早金直哉、小川昭弥、フラン類の Diels-Alder 反応を利用した多置換安息香酸エステル誘導体の合成、第 43 回複素環化学討論会、2013 年 10 月 17-19 日、岐阜。

権田悠平、川口真一、柘野晴菜、園田素啓、小川昭弥、 I_2-PPh_3 複合系を用いたアルキンのヒドロヨウ素化反応とそれを利用したビニル化合物のワンポット合成、第 40 回有機典型元素化学討論会、2013 年 12 月 5-7 日、東大阪。

篠原広幸、園田素啓、早金直哉、小川昭弥、シリカゲルを用いた 2-ブロモ-3-ヒドロキシ安息香酸エステル誘導体の簡便合成、第 40 回有機典型元素化学討論会、2013 年 12 月 5-7 日、東大阪。

早金直哉、園田素啓、篠原広幸、北翔太、小川昭弥、シリカゲルまたは塩化鉄触媒を用いたプロモ安息香酸エステル誘導体の簡便合成とその応用、日本化学会第 94 春季年会、2014 年 3 月 27-30 日、名古屋。

権田悠平、川口真一、枅野晴菜、園田素啓、小川昭弥、アルキンのヒドロヨウ素化反応とクロスカップリング反応を組み合わせた置換アルケン類のワンポット合成、日本化学会第 94 春季年会、2014 年 3 月 27-30 日、名古屋。

桑田祥幸、中川直道、竹田一貴、園田素啓、谷森紳治、鈴木 - 宮浦カップリング反応を利用したフェナントリドンの新規合成法とヒガンバナ科アルカロイド類への応用、第 56 回天然有機化合物討論会、2014 年 10 月 15-17 日、高知。

早金直哉、園田素啓、篠原広幸、北翔太、谷森紳治、小川昭弥、Facile and Efficient Functionalization of 2-Bromo-3-hydroxybenzoate Derivatives、The 9th International Symposium on Integrated Synthesis 2014 (ISIS-9)、2014 年 11 月 14 -15 日、淡路。

権田悠平、川口真一、園田素啓、野元昭宏、小川昭弥、One-pot Synthesis of Trisubstituted Alkenes via Hydroiodination of Alkynes with $I_2/PPh_3/H_2O$ 、The 9th International Symposium on Integrated Synthesis 2014 (ISIS-9)、2014 年 11 月 14 -15 日、淡路。

辻井美穂、園田素啓、谷森紳治、L-プロリンを触媒に用いたインダゾロン誘導体のメタルフリー合成法の開発、日本農芸化学会 2015 年度岡山大会、2015 年 3 月 26-29 日、岡山。

柏充裕、園田素啓、谷森紳治、オキソンを用いた酸化的分子内 C-N カップリングによる多置換ピラゾールの効率的合成、日本農芸化学会 2015 年度岡山大会、2015 年 3 月 26-29 日、岡山。

園田素啓、篠原広幸、早金直哉、北翔太、小川昭弥、谷森紳治、フラン、アルキン、二級アミンを用いた三成分カップリングによる 3-ヒドロキシアントラニル酸エ

ステルのワンポット合成、日本農芸化学会 2015 年度岡山大会、2015 年 3 月 26-29 日、岡山。

今西望愛、園田素啓、谷森紳治、宮里博成、杉本圭一郎、キノキサリン誘導体の合成と香気評価、第 59 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、2015 年 9 月 5-7 日、東大阪。

神谷緑、園田素啓、谷森紳治、エナミドの分子内酸化的カップリングによるオキサゾール誘導体の効率的合成、第 41 回反応と合成の進歩シンポジウム、2015 年 10 月 26-27 日、東大阪。

園田素啓、篠原広幸、池田安裕、早金直哉、小川昭弥、谷森紳治、Efficient Synthesis of Differentially-functionalized Benzoate Derivatives and Its Further Transformations、The 13th International Kyoto Conference on New Aspect of Organic Chemistry (IKCOC-13)、2015 年 11 月 9-13 日、京都。

園田素啓、篠原広幸、池田安裕、早金直哉、小川昭弥、谷森紳治、Straightforward Synthesis of Polyfunctionalized Benzoate Derivatives Using 7-Oxanorbornadienes、The Third OPU-TKU International Symposium on Frontier Chemistry and Materials for 21st Chemistry、2015 年 11 月 19-20 日、堺。

池田安裕、園田素啓、篠原広幸、早金直哉、小川昭弥、谷森紳治、臭化オキサノルボルナジエンを利用した多置換安息香酸誘導体の合成、日本農芸化学会 2016 年度札幌大会、2016 年 3 月 27-30 日、札幌。

中西ひろ海、園田素啓、池田安裕、篠原広幸、早金直哉、小川昭弥、谷森紳治、フラン類の Diels-Alder 反応を利用したヒドロキシ安息香酸エステル誘導体のワンポット合成、第 5 回 JACI/GSC シンポジウム、2016 年 6 月 2-3 日、神戸。

②① 秋山達文、園田素啓、谷森紳治、Hypervalent Iodine-mediated Oxidative Coupling of Hydrazinopyridine with Aromatics、The Forth OPU-TKU International Symposium on Frontier Chemistry and Materials for 21st Chemistry、2016 年 11 月 20-21 日、台湾。

②② 神谷緑、園田素啓、谷森紳治、エナミドの分子内酸化的カップリングを用いたオキサゾール誘導体の効率的合成、日本農芸化学会 2017 年度京都大会、2017 年 3 月 17-20 日、京都。

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.bioinfo.osakafu-u.ac.jp/~tanimori/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

園田 素啓 (SONODA, Motohiro)

大阪府立大学・大学院生命環境科学研究科
・准教授

研究者番号：90314400

(2) 研究分担者

なし ()

(3) 連携研究者

なし ()