

平成 21 年 6 月 10 日現在

研究種目：若手研究(B)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19750028
 研究課題名(和文) ポリアラインの多成分連結反応を鍵とする多官能性芳香族化合物群の迅速合成法の開発
 研究課題名(英文) Efficient Access of Poly-functionaized Aromatic Compounds via Multi-component Coupling of Polyarynes
 研究代表者
 羽村 季之 (HAMURA TOSHIYUKI)
 関西学院大学・理工学部・准教授
 研究者番号：20323785

研究成果の概要：多くの置換基を有する多官能性芳香族構造は、各種の有用化合物にしばしば見出されるが、こうした高次構造を選択的に合成することは必ずしも容易ではなく、その効率的な合成法の開発は有機合成化学における重要な研究課題である。本課題では、高度にひずんだ三重結合がもたらす特異な反応性を内在する“ベンザイン”に着目し、これを同一の核に複数個含む“ポリアライン”あるいは“その等価体”の合成的利用について検討を行った。その結果、多成分連結を鍵とするユニークな多官能性芳香族構築法を開発することができた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,700,000	0	1,700,000
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	480,000	3,780,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：(1) 多官能性芳香族化合物、(2) ベンザイン、(3) ポリアライン、(4) ハロゲン-金属交換反応、(5) 環形成反応、(6) ジシクロブタベンゼン、(7) 芳香族性、(8) 構造化学

1. 研究開始当初の背景

多くの置換基を有する多官能性芳香族構造は、各種の有用化合物にしばしば見出されるが、こうした高次構造を選択的に合成することは必ずしも容易ではなく、その効率的な合成法の開発は有機合成化学における重要な研究課題の一つである。近年、ナノテクノロジーやライフサイエンス等の分野において多環性芳香族化合物群の果たす役割が

益々注目されているが、これらの分子を効率的に構築する方法論の開発は、日々その重要性を増している。

この問題の解決のアプローチの一つとして、高反応性活性種である“ベンザイン”を合成素子として用いる方法が挙げられる。これは、高度にひずんだ三重結合がもたらす特異な反応性を内在している。その最大の魅力は、各種求核剤やジエンなどの π 電子成分と

速やかに反応し、対応する付加体あるいは環付加体を与えることである。通常、熱的に禁制な[2+2]環付加反応が容易に進行することは、その特長の一つであるが、ベンザインの一般的な発生法は限られ、特に、芳香環に官能基を持つ置換ベンザインの反応の適用範囲は極めて狭いものであった。それは、ベンザイン前駆体の合成が容易ではないこと、反応の位置・立体・化学選択性の欠如を主な原因とする。したがって、ベンザインは高い合成的有用性を潜在するにも関わらず、その化学は不十分なものであった。一方、我々は、ハロアールトリフラートをベンザインの前駆体とするベンザインの迅速発生法を開発していた。すなわち、これのハロゲン-リチウム交換、引き続く、リチウムトリフラートの迅速な脱離により直ちにベンザインが発生する。この方法を利用して、これまでにいくつかの合成反応に応用してきた。

2. 研究の目的

特異な構造に由来する独特の反応性を持つベンザインを同一の核に複数個含む“ポリアライン”あるいは“その等価体”を合成反応に利用した、これまでにないユニークな多官能性芳香族構築法の開発を目指す。具体的には、ベンゼン環に二つまたは三つのベンザイン発生部位を持つポリアライン前駆体を設計・合成し、これから逐次ベンザインを選択的に発生させ、複数の *arynophile* との多成分連結反応を行う。その基本戦略は、a) 同種または異種の π 電子成分を用いた多重環状付加反応、b) さまざまな元素を含む各種求核剤の多重付加反応、c) 二量化・三量化等の多量化反応、を用いるというものである。これらの反応を駆使すれば、従来、その合成が困難であった複雑な構造を有する多環式骨格、各種元素の複合化による新しい性質を付与した多官能性ベンゼン、機能性の面からも興味深い新しい π 共役系分子の迅速かつ選択的な合成が可能になるものと期待される。

また、この方法論の応用・展開として、これらの三つの手法を組み合わせ、多様性を持った“多官能性芳香族ライブラリー”の構築を図る。種々の *arynophile* を反応に用いた多成分連結反応により多種多様な有用物質の創製が可能になると期待できる。この方法論の開発の成否の鍵を握る最大の課題は、官能基選択性に優れたベンザインの逐次発生法

の開発である。これに関して、新たなベンザインの発生法の開拓を含む基礎研究によるデータの蓄積、および、これに基づく収束的な連続反応の開発を行い、ポリアラインの潜在的反応性を十分に引き出し、新たな有機合成手法の確立を目指す。さらに、開発した手法を用いて、具体的な有用化合物の合成を行うことで、この方法論の完成度を高める。

さらに、トリスアラインとケテンシリルアセタールの三重環状付加反応を利用した多官能性トリシクロブタベンゼンの合成の過程で、a) シクロブタベンザインが環状付加反応をはじめ高い位置選択性を示すこと、b) 化学選択性の高いベンザインの二重環化付加反応を利用したヘテロポリサイクルのワンポット合成が可能であること、を見出しており、これらの知見を“多重付加反応”、“多量化反応”に応用し、ポリアラインの多成分連結反応を“多官能性芳香族ライブラリー”の構築のための新しい合成手法として確立する。

3. 研究の方法

(1) ポリアラインの官能基選択性に優れた効率的発生法の開発と連続的官能基の導入

① 位置選択的ハロゲン-金属交換反応

これまで置換ベンザインの発生法は限られ、ましてベンザイン構造を同一核内に複数もつ“ポリアライン”あるいは“その等価体”の発生に関する知見はごくわずかであり、それらの合成的利用は事実上、皆無であった。これに対して我々は、真に官能基選択性に優れたベンザインの発生法の開発を行うべく、新しいベンザイン発生法を基軸とする同一核に複数のベンザイン発生部位を兼ね備えた二種類のポリアライン前駆体を設計し、そのポリアライン等価体としての可能性を重層的に探った。反応設計の指針は、ベンザインの発生速度に差をつけることである。具体的には、同一のハロゲン原子を有し、脱離基の種類異なるベンザイン前駆体の脱離基の電子求引力の差を利用したハロゲン金属交換の位置の制御を試みた。この方法論の成否は巧みな脱離基の利用に依るところが大きいだが、新しい脱離基の設計・創製も視野に入れ、検討した。

また、同一の脱離基を持ち、ハロゲン原子の種類異なるベンザイン前駆体のハロゲン原子の還元能の差を利用する方法も試み

た。すなわち、個々のハロゲン原子の潜在する還元能を有機金属反応剤との選択的な反応に活かすというアプローチである。いずれの方法も位置選択的な“ハロゲン-金属交換反応”をいかに効率よく行うかが鍵となるが、これを実現するため、様々な脱離基を有するポリアライン前駆体を合成し、有機金属反応剤との反応性とその位置選択性の関連性について詳細に調べた。また、有機金属反応剤についても中心金属の種類の違いによる性質・特徴を精査し、官能基選択性に優れた反応剤の探索を行った。これらを系統的に推し進め、これまでに、成し得なかった化学選択性の高いベンザインの選択的な発生の実現を目指した。

②ポリアラインの高次官能基化

ベンザインの化学選択的な発生を鍵として、「多重環状付加」、「多重付加」、「多量化反応」の各反応の可能性について調べた。これまでベンザインの反応は、その一般的な発生法が限られていたため、各反応の一般性について十分に調べられていなかった。そこで、さまざまな *aryophile* を用いて、その適用範囲の拡大を図った。*Aryophile* に幅を持たせることは、生成物の置換様式や骨格様式を選択することに直結し、生成物に多様性をもたらすことになるので、種々の元素を含む π 共役素子を *aryophile* とする環状付加反応、さらに、他元素で結合された素子を求核種とする複合化反応、の開発を試みた。また、この検討により得た知見を上述のベンザインの逐次発生法に活かし、ポリアラインの連続的な多成分連結反応を多官能性多環式芳香族化合物群の効率的で収束的な合成手法として確立することを目指した。

(2) 拡張型多成分連結反応

上述のポリアラインの連続反応（多重付加・多重環状付加・多量化）を利用して得られる多官能性芳香族化合物は反応基質に多数の反応点があり、これらに官能基選択的な反応を順次行えば、さらなる反応成分の連結が可能となる。すなわち、出発物質の反応点が、次に反応する分子へと順次移動していくことにより、連続的に官能基を導入できることになる。この操作を繰り返して行えば、多官能性の高次構造を一回の反応で、一挙に構築できることになり、効率の面からも環境負荷の面からも魅力的である。そこで、前述のトリシクロブタベンゼ

ンを用いた連続的官能基化について検討した。すなわち、この化合物では、四員環の開環する位置として C_1-C_2 間の結合 (bond a)、 $C_1'-C_2'$ 間の結合 (bond b) および $C_1''-C_2''$ 間の結合 (bond c) の三つの部位を有しているが、これを順次活性化し、反応を行えば、原理的には三方向への新たな官能基の導入が可能である。このアプローチにより、例えばトリフェニレンなどの機能の面から注目される様々な π 共役性分子の合成が可能になるものと期待される。これの実現のため、四員環の開環に及ぼす立体効果・電子効果について調べるとともに、その反応性を活かした合成反応を開拓し、機能性物質等の各種有用物質の創製を目指した。さらに、ポリアラインの連続反応を用いたさまざまな反応性を内在する反応性ポリサイクルを合成し、これの拡張型多成分連結反応の可能性についても検討した。

4. 研究成果

真に官能基選択性に優れたベンザインの発生法の開発を行うべく、同一核に複数のベンザイン発生部位を兼ね備えた二種類のポリアライン前駆体を設計し、そのポリアライン等価体としての可能性を重層的に探った。その結果、種類の異なる二つの脱離基を持つビス-ベンザイン前駆体の位置選択的な“ハロゲン-金属交換反応”を鍵とする逐次的なベンザインの発生と連続的な環形成反応を利用して、構造的に興味深い、同一芳香環に二つの四員環が縮環した多官能性ジシクロブタベンゼンをワンポットで合成する方法を開発することができた。これらの化合物は高いひずみに由来する未知の反応性を内在しており、四員環を足掛かりとした変換が可能な有用な合成中間体である。また、この反応を基盤として芳香族性の観点から興味深い四員環がすべて sp^2 炭素で置換されたテトラメチレンジシクロブタベンゼン及びテトラオキソジシクロブタベンゼンの合成に成功し、その三次元構造を明らかにすることもできた。これらの化合物はいずれも反芳香族的性質により、その合成が困難であると考えられていた化合物群である。

また、ポリアラインの多重環状付加を利用して得られる多官能性芳香族化合物の更なる高次官能基化について検討した。中でも、ベンゼン環に三つの四員環の縮環したトリ

シクロブタベンゼンの熱的開環を鍵とする反応性について詳しく調べた結果、反応条件を適切に選択すれば、三つの四員環がすべて開裂したヘキサラジアレンに異性化することを見出した。この際、四員環上の置換基の立体的な嵩高さが反応に大きな影響を与えることが分った。また、得られるヘキサラジアレンのX線結晶構造解析に成功し、中央の六員環は平面構造ではなく、ねじれボート型を有していることが分った。さらに、ヘキサラジアレンの三つのジエン部位を利用した連続的な環付加反応により、三方向への変換が可能であることも明らかにした。この反応性を利用して拡張 π 共役系のトリフェニレン誘導体を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 2 件)

- (1) 有沢哲、羽村季之、植草秀裕、松本隆司、鈴木啓介 “Linearly Fused Dicyclobutabenzene via Dual, Regioselective Cycloadditions of 1,4-Benzdiyne Equivalent and Ketene Silyl Acetals”, *Synlett*, **8**, 1179–1187 (2008). (査読有)
- (2) 鈴木武明、羽村季之、鈴木啓介 “Ring Selectivity: Successive Ring Expansion of Two Benzocyclobutenes for Divergent Access to Angular and Linear Benzantraquinones”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 2248–2252 (2008). (査読有)

[学会発表] (計 7 件)

- (1) 鈴木啓介 “トリシクロブタベンゼンの熱的異性化によるヘキサラジアレンの合成” 第 89 回日本化学会春季年会、2009 年 3 月 30 日、日本大学
- (2) 羽村季之 “ベンザインの三量化反応を基盤とするポリシクロブタトリフェニレンの合成” 第 89 回日本化学会春季年会、2009 年 3 月 30 日、日本大学
- (3) 羽村季之 “Synthesis, Reactivity, and Structure of Strained Aromatic Compounds” ユビキタス情報化社会を支える光利用有機・高分子化学第 1 回国際シンポジウム、2008 年 12 月 20 日、九州大学先端物質化学研究所

- (4) 羽村季之 “ π 共役型ポリシクロブタベンゼン類の合成と構造” 第 19 回基礎有機化学討論会、2008 年 10 月 4 日、大阪大学
- (5) 鈴木啓介 “ π 共役型ポリシクロブタベンゼン類の合成と構造” 第 88 回日本化学会春季年会、2008 年 3 月 29 日、立教大学
- (6) 羽村季之 “Synthesis, Reactivity, and Structure of Strained Compounds Possessing Cyclobutene Ring” 第 3 回分子情報ダイナミクス研究会、2007 年 8 月 4 日、ホテル阪急エクスポパーク
- (7) 羽村季之 “Poly-oxygenated Tricyclobutabenzene: Synthesis, Characterization, and Reactivity” 12th International Symposium on Novel Aromatic Compounds、2007 年 7 月 17 日、Awaji Island

6. 研究組織

(1) 研究代表者

羽村 季之 (HAMURA TOSHIYUKI)
関西学院大学・理工学部・准教授
研究者番号：20323785