

平成22年 4月 7日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2008～2009
 課題番号：20750069
 研究課題名 (和文) 多置換芳香族化合物の実践的合成法の確立
 研究課題名 (英文) Development of Practical Synthetic Methods for Substituted Aromatic Compounds

研究代表者
 吉田 和弘 (YOSHIDA KAZUHIRO)
 千葉大学・大学院理学研究科・准教授
 研究者番号：60375607

研究成果の概要 (和文)：ベンゼン環上に様々な置換基を有する芳香族化合物、即ち置換芳香族化合物は、先端材料物質や工業薬品、医薬品等における重要物質として幅広く用いられており、これらの真に有用な合成法の開発が強く望まれている。本研究では、非環状化合物を環化・芳香族化させることで、位置異性体の全く混在しない強力な置換芳香族化合物合成法を開発することに成功した。本手法の最大の利点、特徴は、原料基質の置換基の位置を完全にコントロールした上で、最終的に環構築、芳香族化を行っていることから、分離困難、あるいは分離不可能な位置異性体の副生を完全に抑制することができた点にある。

研究成果の概要 (英文) : The demand for functionalized aromatic compounds is growing rapidly in many research fields. Therefore, the efficient synthesis of desired aromatic compounds is a critical issue in organic synthesis. In this study, we developed new synthetic approaches to versatile aromatic compounds, such as phenols, benzenes, 3-hydroxypyridines, and styrenes, by ring-closing olefin metathesis (RCM)/aromatization and ring-closing enyne metathesis (RCEM)/aromatization of acyclic precursors. The advantages in terms of simplicity, flexibility, and avoidance of the formation of regioisomers are proof of the versatility of this method for the synthesis of aromatic compounds.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2009年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：化学

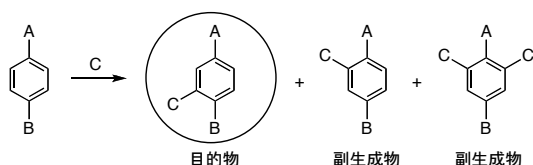
科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：メタセシス・閉環・グラブス触媒・芳香族化合物

1. 研究開始当初の背景

置換芳香族化合物は先端材料物質や工業薬品、医薬品等における重要物質として幅広く用いられているため、これらの有用な合成法の開発は重要である。置換芳香族化合物を合成する手法としては、芳香族求電子置換反応やクロスカップリング反応に代表されるように、既存芳香環に対して新たな置換基を導入する手法が最も一般的である。特に、芳香族求電子置換反応は様々な変換反応の原料となる芳香族化合物の供給段階で頻繁に利用されていることからわかるように、芳香族化合物合成において最も基本的かつ必須の変換反応として位置づけられる。しかしながら、近年多種多様な芳香族化合物の需要が高まる中で、必要とされる芳香族化合物の全ての合成をこういった置換反応に基づく手法のみで担うのは難しい。芳香族求電子置換反応は、環上に複数の反応点が存在する芳香族化合物を原料としているので、望みの位置に選択的に置換基を導入することが時として困難となる。そのため本手法を利用する際には、位置異性体や過剰に置換された生成物の副生に十分に注意を払う必要がある(図1A)。また、クロスカップリング反応等の置換反応は位置および官能基選択性に優れているものの、結局のところ原料となる芳香族化合物の入手の段階で芳香族求電子置換反応に依存しなければならないケースが多い。

A. 芳香族求電子置換反応



B. 非環状基質からの芳香環の直接構築

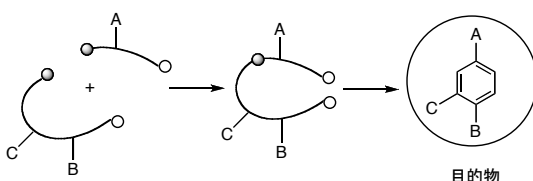


図1 芳香族化合物のための二つの合成アプローチ

一方、このような既存芳香環を修飾する方法とは異なる置換芳香族化合物の合成手法として、芳香環そのものを構築するアプローチが考えられる。この手法では、置換基をあらかじめ望みの位置に配置した鎖状化合物を閉環/芳香族化させるため、位置異性体の副生を全く伴わない芳香族化合物合成を達成することができる(図1B)。現在多くの優れた鎖状化合物の位置選択的合成手法が開

発されているため、本芳香族化合物合成法の潜在的な適用範囲は極めて広いと考えられる。

さて、現代有機合成化学における代表的な閉環反応として、ルテニウム触媒閉環メタセシス(Ring-Closing Metathesis: RCM)を挙げることができる。本反応は優れた炭素-炭素二重結合形成による環化反応として、これまでに様々な中・大員環状骨格の形成に利用されてきた。最近では、製薬研究で400Kg以上の閉環体合成に利用された例も報告されており、合成化学におけるその存在感は増す一方である。そのためこの強力な閉環反応であるメタセシスを芳香族化合物の合成に利用することは多くの利点を有していると予測することができる。しかしながら意外なことに、閉環メタセシスを芳香族化合物の合成に利用する研究は、最近までほとんど行われてこなかった。

2. 研究の目的

研究代表者らのグループでは、これまでに図2に示したように、ルテニウムベンジリデン触媒(Grubbs 触媒)を用いることによって、鎖状トリエノン基質1の閉環オレフィンセシスを行い、間接的に互変異性体2を発生させることで、従来法では合成が困難な様々な置換様式をもつフェノール誘導体3を高収率で得る手法を世界に先駆けて開発した。(J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 10470.)

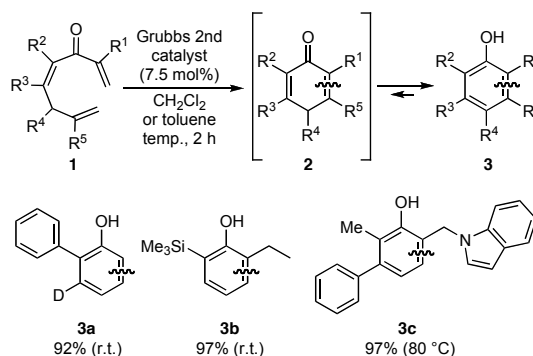


図2 RCM/互変異性化によるフェノールの合成

さらに、図3に示したようにトリエノール基質4の閉環オレフィンメタセシスを行い、シクロヘキサジエノール5を発生させ、このものに対して脱水を行うことによって、ベンゼン誘導体6を得る手法を開発した。(Chem. Asian J. 2006, 1, 611.)

そこで研究代表者らは、これまでに開発したこれら芳香族化合物合成法をさらに強力に発展、推進することで、従来法を刷新する真に実用的な芳香族化合物合成法を見出すべく研究を開始した。

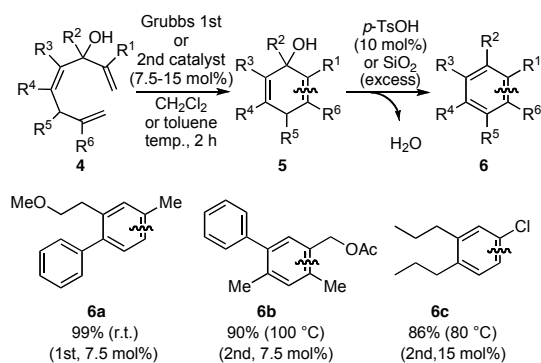


図3 RCM/脱水によるベンゼンの合成

3. 研究の方法

(1) ベンゼンの脱水前駆体およびフェノールのケト型互変異性体には、5, 2 以外に二重結合の位置が異なる 8, 10 が存在する (図4)。そこで、8, 10 を RCM の直接のターゲットとして新たな鎖状基質 7, 9 から置換ベンゼン 6 および置換フェノール 3 の合成を試みた。

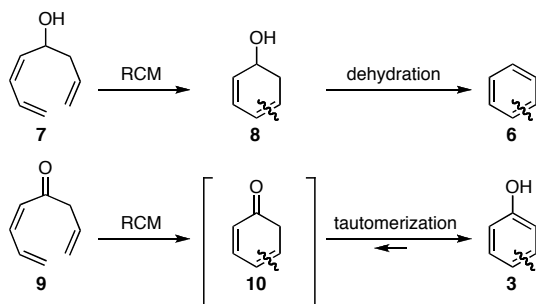


図4 RCM/脱水、RCM/互変異性化によるベンゼンおよびフェノールの合成

(2) フェノールを合成するための鎖状基質の基本骨格はこの他にも複数存在する。例えば、4-メチレン-1, 7-オクタジエン-3-オン 11 はエキソ二重結合をもつ基本骨格であるが、閉環後の生成物 12 の二重結合をエンド側に異性化させれば、互変異性を介してフェノール 3 へと導くことができる (図5)。これまでのフェノールの鎖状基質である 1, 9 を合成する際には、内部二重結合のシス/トランス制御を行う必要があったが、11 の合成戦略ではこの点を考慮する必要はない。そこで次に、12 を RCM の直接のターゲットとして新たな鎖状基質 11 から置換フェノール 3 の合成を試みた。

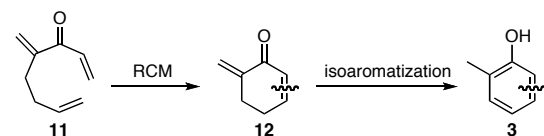


図5 RCM/異性化によるフェノールの合成

(3) RCM を利用する芳香族化合物合成の報告例には、複素環芳香族化合物をターゲットに

したものが多い。中でも、フラン、ベンゾフラン、ピロール、インドール、シロールといった五員複素環芳香族化合物の合成に関する報告がその大多数を占めている。一方、六員複素環芳香族を合成した例は、西田、中川、有澤、Bennasar らによるキノリン骨格の合成、Lamaty らによるピリジン合成、Nan, O' Brien, Donohoe らによる 2-ピリドン合成に限られている。

そこで代表研究者らは、図6に示すように、RCM/脱離/互変異性化によってピリジン骨格をもつ3-ヒドロキシピリジン 15 の合成について検討した。

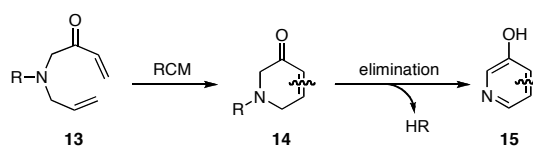


図6 RCM/脱離/互変異性化による3-ヒドロキシピリジンの合成

(4) ここまでのアプローチを閉環エンインメタセシス (Ring-Closing Enyne Metathesis: RCEM) に応用すれば、ビニル基を有する芳香環の構築を行えると予測できる。そこで代表申請者らは、図7で示したベンゼン合成の鎖状基質 4 を、図7に示すジェンイン基質 16 へと拡張することで、RCEM/脱離による置換スチレン 18 の合成を試みた。

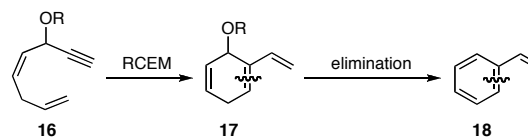


図7. RCEM/脱離によるスチレンの合成

4. 研究成果

(1) 図8に7のRCM/脱水による置換ベンゼン6の合成例を示す。縮環ベンゼン (6d, e), 単環ベンゼン (6f, g), ベンゾチオフェン (6h), ナフタレン (6i) 等、本合成ルートによって得ることのできる芳香族化合物は多種多様である。また、合成ルート全体を通して官能基選択性に優れた反応のみを利用しているため、様々な置換基を芳香環に導入することが可能であった。

基質9のRCM/互変異性化による置換フェノール3の合成例を図9に示す。ベンゼンの場合と同様にこの方法によって様々な置換様式をもつフェノールの合成を行うことができたが、9の閉環にはホスフィンフリーのHoveyda-Grubbs触媒が有効であった。また、基質9には9aと9a'の関係で示したように、一部2*H*ピランとの平衡混合物として存在するものがあるが、この平衡混合物に触媒を作用させることで、対応するフェノールを高収

率で得ることができた。

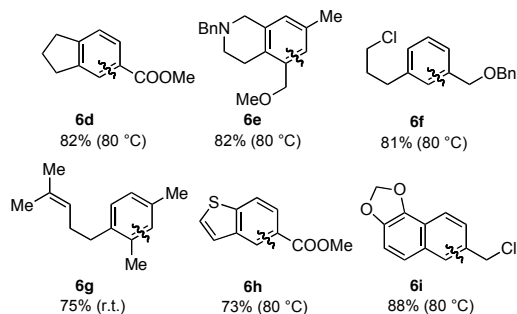
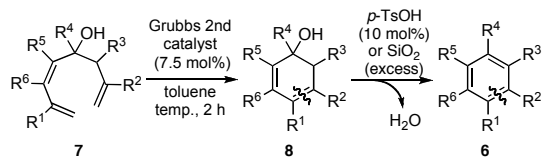


図8 RCM/脱水によるベンゼンの合成

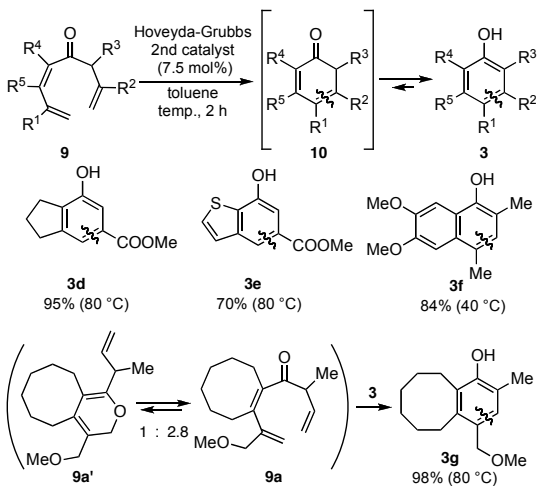
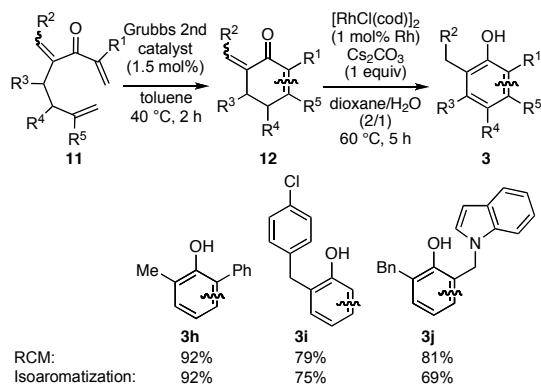


図9 RCM/互変異性化によるフェノールの合成

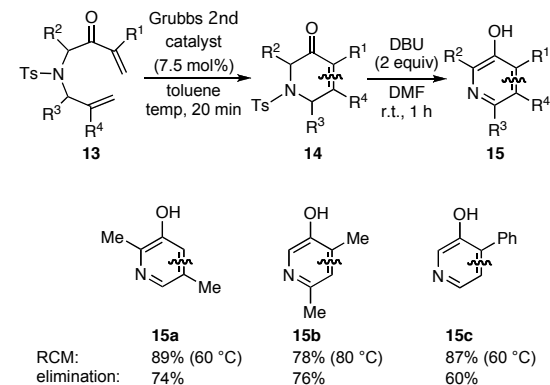
(2) 図 10 に例を示したが、得られた 11 を閉環させ、ロジウム触媒を用いて閉環体 12 のエキソ二重結合をエンド側に異性化させたところ、狙い通り対応する置換フェノール 3 が生成した。



RCM: 92%
Isoaromatization: 92%

図10 RCM/異性化によるフェノールの合成

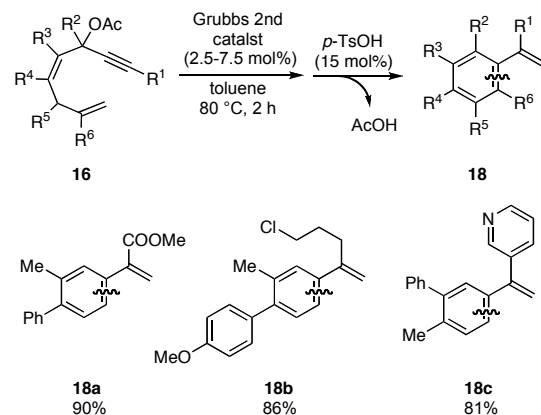
(3) 次に、窒素原子上にトシル基をもつ基質 13 からの 15 の合成を試みた (図 11)。その結果、いずれの場合も RCM が円滑に進行することがわかった。また得られた閉環生成物 14 の脱離も、DBU を用いることで狙い通りに進行し、目的の 15 を得ることができた。



RCM: 89% (60 °C) 78% (80 °C) 87% (60 °C)
elimination: 74% 76% 60%

図11 RCM/脱離/互変異性化による3-ヒドロキシピリジンの合成

(4) 図 12 に閉環エンインメタセシスを利用した置換スチレンの合成例を示す。Grubbs 触媒の優れた官能基選択性が発揮され、様々な置換基をスチレン骨格に導入することができた。



18a 90% 18b 86% 18c 81%

図12 RCM/脱離によるスチレンの合成

以上のように、本プロジェクトにより、優れた芳香族化合物合成法を開発することができた。

閉環/芳香族化のアプローチでは、合成ルートを考案する際に、一つの標的芳香族化合物に対して複数の鎖状基質を導き出すことができる。目的とする芳香環のどの位置を結合させ、どのような閉環反応を利用し、どのような芳香族化のアプローチを利用するかによって、導き出される基質の構造は大きく異なってくる。従来法での合成が困難な芳香族化合物の合成を行う際には、逆合成解析の段階で、思い切って芳香環自体を分解してみると、入手可能な鎖状基質に巡り会える可能

性がある。本研究成果が芳香族化合物合成における問題解決の一助となることを期待している。

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 7 件)

① Synthesis of Substituted Aromatic Compounds Using Ruthenium-Catalyzed Ring-Closing Metathesis *J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, **2009**, 67, 876-888. Kazuhiro Yoshida, Tsuneo Imamoto, and Akira Yanagisawa [査読有]

② Synthesis of Carbocyclic Aromatic Compounds Using Ruthenium-Catalyzed Ring-Closing Enyne Metathesis *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3632-3640. Hidetoshi Takahashi, Kazuhiro Yoshida, and Akira Yanagisawa [査読有]

③ Synthesis of 3-Hydroxypyridines Using Ruthenium-Catalyzed Ring-Closing Olefin Metathesis *Org. Lett.* **2009**, 11, 515-518. Kazuhiro Yoshida, Fumihiko Kawagoe, Kazushi Hayashi, Shingo Horiuchi, Tsuneo Imamoto, and Akira Yanagisawa [査読有]

④ Synthesis of Substituted Phenols by Using the Ring-Closing Metathesis/Isoaromatization Approach *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 9706-9713. Kazuhiro Yoshida, Rintaro Narui, and Tsuneo Imamoto [査読有]

⑤ Synthesis of Styrenes Using Ruthenium-Catalyzed Ring-Closing Enyne Metathesis *Org. Lett.* **2008**, 10, 2777-2780. Kazuhiro Yoshida, Yuka Shishikura, Hidetoshi Takahashi, and Tsuneo Imamoto [査読有]

⑥ Synthesis of Substituted Benzenes and Phenols via Ring-Closing Olefin Metathesis *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 8246-8261. Kazuhiro Yoshida, Hidetoshi Takahashi, and Tsuneo Imamoto [査読有]

⑦ Synthesis of Aromatic Compounds Using Combinations of Ring-Closing Olefin Metathesis, Dehydration, Oxidation, and Tautomerization *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, 81, 1512-1517. Kazuhiro Yoshida, Takeharu Toyoshima, and Tsuneo Imamoto [査読有]

[学会発表] (計 8 件)

① 吉田和弘、「閉環オレフィンメタセシスを利用する芳香族化合物の合成」第2回関東支部大会(有機合成化学協会関東支部)、2008年9月18日(桐生)[招待講演]

[産業財産権]

○出願状況(計1件)

名称: ビアリール化合物を製造する方法
発明者: 吉田和弘、高橋英寿、柳澤 章
権利者: 国立大学法人千葉大学
種類: 特願
番号: 2009-055577
出願年月日: 2009年3月9日
国内外の別: 国内

○取得状況(計1件)

名称: ベンゼン誘導体の製造方法及びそれに有用なシクロヘキセン誘導体の製造方法
発明者: 吉田和弘、豊島武春、今本恒雄
権利者: 国立大学法人千葉大学
種類: 特開
番号: 2008-106004
取得年月日: 2008年5月8日
国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等

<http://ceres.s.chiba-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉田 和弘 (YOSHIDA KAZUHIRO)
千葉大学・大学院理学研究科・准教授
研究者番号: 60375607

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号: