

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 4 月 6 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25810058

研究課題名(和文)閉環メタセシスを利用する縮合環芳香族化合物の合成

研究課題名(英文)Synthesis of Condensed Aromatic Compounds Using Ring-Closing Metathesis

研究代表者

吉田 和弘 (Yoshida, Kazuhiro)

千葉大学・理学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：60375607

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：縮合環芳香族化合物は、機能性材料や染料、顔料、不斉触媒の重要な構成要素など多くの用途に利用されている重要性の高い化合物である。しかしながら、有効な合成手法が限られているために、合成の困難な縮合環芳香族化合物が多数知られている。本研究では、これまでに研究代表者らが開発してきた芳香族化合物合成法を基盤としてこれまでにない革新的縮合環芳香族化合物合成法の開発を目指した。その結果、面不斉ピリジン誘導体(Fc*-DMAP)および、縮環スチレン誘導体の効率的な合成法を開発することができた。

研究成果の概要(英文)：Condensed aromatic compounds offer considerable utility in many research fields (e.g. functional materials, dyes, and asymmetric catalysts). There are, however, many condensed aromatic compounds that are known to be difficult to prepare by conventional methods. In this study, we have developed new methods for the synthesis of planar-chiral ferrocene-fused pyridines and condensed styrenes as those kinds of target molecules.

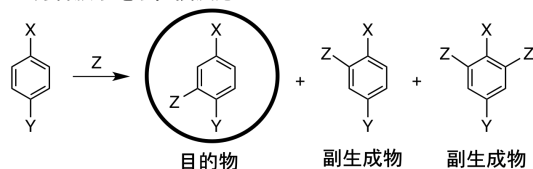
研究分野：化学

キーワード：縮合環芳香族化合物 メタセシス 閉環 グラブス触媒 面不斉ピリジン スチレン

1. 研究開始当初の背景

ベンゼン環上に様々な置換基を有する芳香族化合物は、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が強く望まれている。置換芳香族化合物を合成する従来法としては、Friedel-Crafts 反応をはじめとする芳香族求電子置換反応が代表的であり、実験室レベルから工業規模に至る芳香族化合物合成のかなめとなっている。しかしながら近年、多種多様な芳香族化合物の需要がますます高まる中で、芳香族求電子置換反応の本質的な脆弱さがしばしば問題になっている。芳香族求電子置換反応は、既存の芳香族化合物を修飾するというアプローチを基盤としているが、一般に、同反応は過酷な酸性条件下で行われるため、官能基選択性に乏しい。また、芳香環は本質的に対称性の高い構造であり、そのため芳香族求電子置換反応においては、反応点が複数存在する問題が頻繁に付随することとなり、望みの位置に選択的に置換基を導入することが困難となる (図 1A)。また昨今特に有用な芳香族化合物合成法として利用されているクロスカップリング反応は位置および官能基選択性に優れた置換反応であるが、本反応も原料となる芳香族化合物の入手の段階で、結局、芳香族求電子置換反応に依存しているというケースがほとんどである。

A. 芳香族求電子置換反応



B. 非環状基質からの芳香環構築

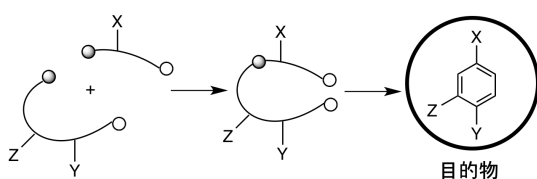


図1 芳香族化合物合成の二つのアプローチ

一方で、現代有機合成化学は、鎖状化合物の選択的合成に関しては非常に柔軟に対応できるレベルに到達している。そこで、置換基をあらかじめ望みの位置に配置した鎖状化合物の合成を選択的に行なっておき、このものを閉環、そして芳香族化することができれば、分離困難な位置異性体の副生を全く伴わない置換芳香族化合物合成法を供給することができると考えられる (図 1B)。研究代表者のグループではこれまでに、現代有機合成化学における代表的な閉環反応として知られるルテニウム触媒閉環メタセシス (Ring-Closing Metathesis: RCM) を利用することで、芳香族化するための仕掛けを施した

鎖状基質からフェノール、ベンゼン、ピリジン、スチレンといった様々な芳香族化合物の新たな合成手法の開発を行ってきた。

図2. RCM/互変異性化による新規フェノール誘導体合成法

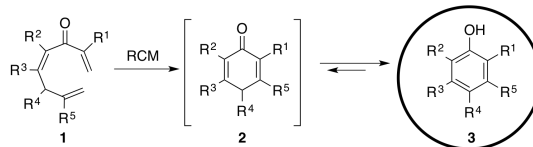


図3. RCM/脱水による新規ベンゼン誘導体合成法

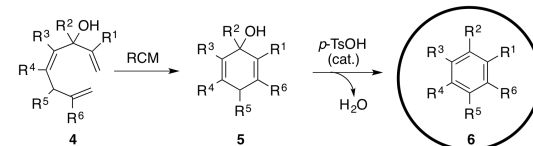
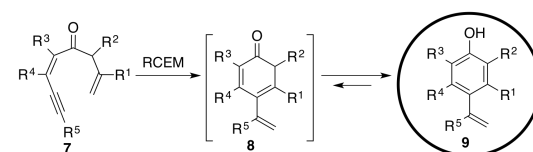


図4. RCEM/脱離による新規ビニルフェノール誘導体合成法



まず、研究代表者のグループでは図 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、鎖状トリエンオン基質 1 に対して RCM 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 を得る手法を開発した (*J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10470-10471)。フェノールの互変異性体である 2 を RCM のターゲットとして鎖状基質の設計を行なったことに加えて、原料のカルボニル基や生成物のフェノール水酸基に対するルテニウムベンジリデン触媒の優れた耐性が、本合成法実現の鍵となる要因であった。次に研究代表者らは、図 3 に示したように、トリエンオール基質 4 に対して RCM を行い、シクロヘキサジエンオール 5 を発生させ、得られた 5 に対して脱水を行うことによって、置換ベンゼン誘導体 6 を得る新たな手法の開発を行った (*Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 611-613; *Synlett* **2007**, 1561-1564)。本ルートにおいても、鎖状出発原料の合成を選択的に行なうことによって、目的物に導入する置換基の自由な位置制御を実現した。最近では、より簡便な基質合成ルートの開発や (*Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8246-8261)、芳香族化の段階を複数組み合わせる第二世代合成法の開発 (*Chem. Commun.* **2007**, 3774-3776; *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9706-9713; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 1512-1517)、複素環芳香族化合物合成法の開発 (*Org. Lett.* **2009**, *11*, 515-518; *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4762-4765)、図 4 に示したようにスチレン誘導体合成法の開発 (*Org. Lett.* **2008**, *10*, 2777-2780; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3632-3640) へと本手法を拡張しており、これらの応用により、本手法を実用レベルの域にまで高めることに成功している (*J. Synth. Org. Chem., Jpn.*,

2. 研究の目的

縮合環芳香族化合物は、機能性材料や染料、顔料、不斉触媒の重要な構成要素など多くの用途に利用されている重要性の高い化合物である。しかしながら、有効な合成手法が限られているために、合成の困難な縮合環芳香族化合物が多数知られている。本研究では、これまでに研究代表者らが開発してきた芳香族化合物合成法を基盤としてこれまでにない革新的縮合環芳香族化合物合成法の開発を目指した。

本研究における具体的なターゲットは、面不斉ピリジン誘導体 (**Fc^{*}-DMAP**) および、縮環スチレン誘導体である。

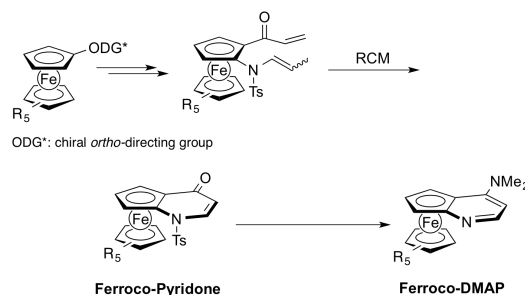
(1) ピリジン環の4位にジメチルアミノ基を有する *N,N*-ジメチル-4-アミノピリジン (**DMAP**) は様々な有機合成反応で広く利用されている求核的有機触媒であり、これらにキラリティーを導入し、不斉反応に応用する研究は重要な研究課題として位置付けられている。そのようなキラル **DMAP** 触媒の中でも特に有用なものとして知られているのが、米国マサチューセッツ工科大学の **Gregory C. Fu** 教授らによって開発された面不斉ピリジン誘導体 (**Fc^{*}-DMAP**) である。**Fc^{*}-DMAP** はユニークな面性キラリティーをもつ触媒であるが、多くの不斉反応で優れた選択性を示す汎用性を備えている。しかしながら、工業化などの大スケール合成においては、その潜在的なポテンシャルが十分に引き出されていないのが現状である。その理由は、本触媒のオリジナルの合成法がキラル **HPLC** によるラセミ体の直接光学分割に基づくもので、大量合成に不向きで実用性を欠いているためである。残念なことに、発見から十数年経過した現在も本触媒に関する真に優れた合成ルートは報告されていない。そこで、本研究では、研究代表者らの芳香環直接構築法を応用することで、光学分割に頼らない面不斉ピリジン誘導体の新たな選択的合成法の開発を試みた。

(2) 以前に、研究代表者らが開発したスチレンおよび、4-ビニルフェノール誘導体の合成法を拡張することにより、3-ビニルフェノール誘導体を含むより多彩な縮合環芳香族化合物の合成を試みた。

3. 研究の方法

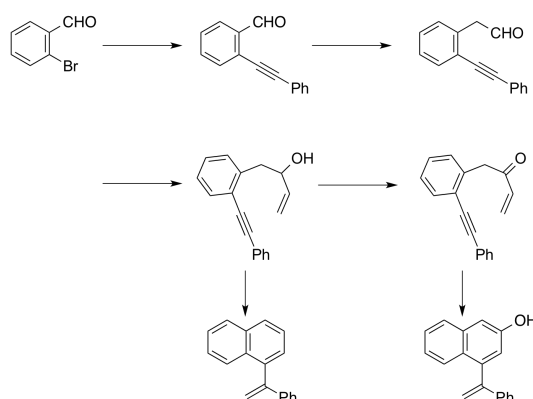
(1) 図5に **Fc^{*}-DMAP** の合成戦略を示す。閉環反応のターゲットとしてピリドン设计了。このピリドン合成中間体として利用することで、触媒として機能する際に重要な役割を果たすピリジン骨格の4位に多様な窒素官能基の導入を行う狙いがある。また、フェロセン骨格を有するアルデヒドから誘導したキラルアセタールを出発原料とし、ジアステレオ選択的に面不斉をコントロールすることで、オリジナル合成法でボトルネック

クとなっていたラセミ体の直接光学分割の回避も目指した。

図5. **Fc^{*}-DMAP**触媒の合成戦略

(2) 図6に縮環スチレン誘導体の基本合成戦略を示す。以前は、オルトプロモベンズアルデヒドと末端アセチレンの菌頭カップリング反応によって得られた生成物のホルミル部位をアリル化することにより **RCEM** 前駆体を得ていたが、本研究では、カップリング後、**C₁**増炭反応を施し、ホルミル部位をビニル化することで、新たな **RCEM** 前駆体の合成を試みた。これにより、以前の手法では得ることの出来なかった3-ビニルフェノール誘導体の合成も目指した。

図6. 縮環スチレン誘導体の合成戦略



4. 研究成果

(1) 図7に開発に成功した **Fc^{*}-DMAP** の合成ルートを示す。狙い通り、キラルアセタール構造をもつフェロセン誘導体を出発原料とすることで、エナンチオ選択的に目的物を得ることができた。この手法では、ラセミ体の直接光学分割は不要である。また、最終ステップとなるピリドン中間体から **Fc^{*}-DMAP** を得る段階は、我々が独自に開発した変換反応であるが、この方法を応用することでジメチルアミノ基のみならず、ピロリジル基などの他のアミノ基の導入も可能となった。汎用性に優れた本法を利用することで、図8に示す新たな触媒ライブラリーの構築を達成することができた。

(2) 図6の合成戦略により効率的に目的とする縮環スチレン誘導体の合成を行えることが分かった。本法によって得られた種々の

縮環スチレン誘導体の例を図9に示す。

図7. メタセシス反応を利用するエナンチオ選択的Fc*-DMAP触媒の合成

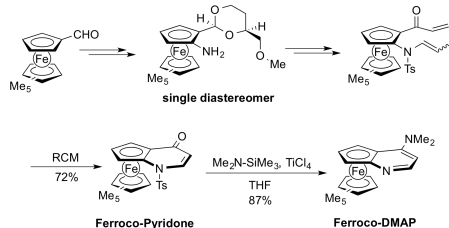


図8. 新たに構築した面不斉ピリジン触媒のライブラリー

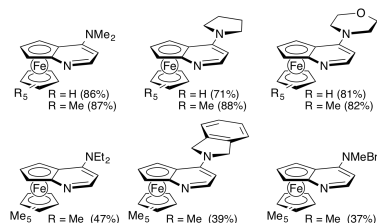
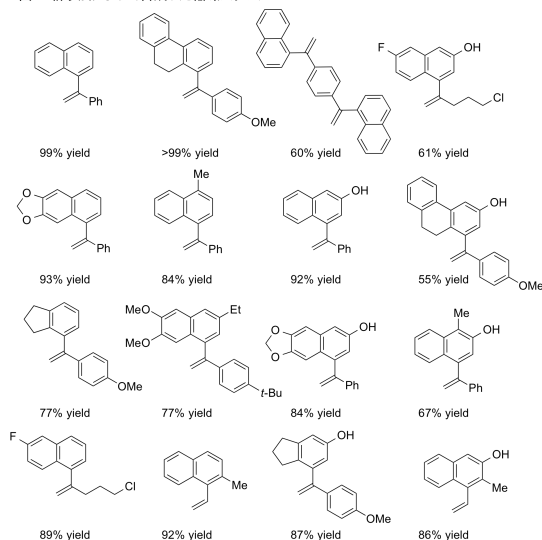


図9. 新手法によって合成した縮環スチレン



以上のように、本研究により縮環芳香族化合物である面不斉ピリジン誘導体 (Fc*-DMAP)、および縮環スチレン誘導体の新たな合成法の開発を達成した。

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) Synthesis of Substituted Styrenes and 3-Vinylphenols Using Ruthenium-Catalyzed Ring-Closing Enyne Metathesis *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 4231-4239. Kazuhiro Yoshida, Kana Nishii, Yuto Kano, Shiro Wada, and Akira Yanagisawa [査読有] DOI: 10.1021/jo500561z

〔学会発表〕 (計4件)

(1) Masamichi Ogasawara, Shiro Wada, Erika Isshiki, Akira Yanagisawa, Tamotsu Takahashi, and Kazuhiro Yoshida 「Enantioselective

Synthesis of Planar-Chiral Ferrocene-Fused 4-Pyridones and Application in Preparing Library of Pyridine-Based Nucleophilic Organocatalysts」 The XXVI International Conference on Organometallic Chemistry, 2014.7.14 (Sapporo)
(2) Masamichi Ogasawara, Shiro Wada, Erika Isshiki, Akira Yanagisawa, Tamotsu Takahashi, and Kazuhiro Yoshida 「Enantioselective Synthesis of Planar-Chiral Ferrocene-Fused Pyridones and Pyridines Utilizing Ring-Closing Metathesis」 20th International Symposium on Olefin Metathesis and Related Chemistry, 2013.7.16 (Nara)

〔図書〕 (計1件)

(1) Kazuhiro Yoshida Metathesis Reactions. In *Transition-Metal-Mediated Aromatic Ring Construction*; Tanaka, K., Ed.; Wiley: Hoboken, NJ, 2013; p 721-742.

〔その他〕

ホームページ等

<http://tmco.chem.chiba-u.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉田 和弘 (YOSHIDA KAZUHIRO)

千葉大学・大学院理化学研究科・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：