

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：17104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26410054

研究課題名(和文)ジアゾナフトキノンのメタロキノン生成と多置換芳香族合成への展開

研究課題名(英文) Synthesis of poly-substituted aromatic compounds from diazonaphthoquinone

研究代表者

北村 充 (Kitamura, Mitsuru)

九州工業大学・大学院工学研究院・教授

研究者番号：10313199

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)：ナフトールにグアニジノジアゾニウム塩(ADMC)を作用させるとジアゾ移動反応が進行して位置選択的にジアゾ基が導入されたジアゾナフトキノンは合成できる。こうして合成したジアゾナフトキノンの遷移金属を用いた多置換芳香族化合物の開発に取り組んだ。アリールオキシカルボニル基を有するジアゾナフトキノンをRh触媒を反応させると、形式的C-H挿入反応が進行し、 α -フェニルナフタレンラクトンが得られた。また、ジアゾナフトキノンをアルキン類とのカップリング反応について検討した結果、CuやPd触媒を用いてジアゾナフトキノンを末端アルキンが反応してナフトフランが選択的に得られることを見出した。

研究成果の概要(英文)：The diazo-transfer reactions of 2-azido-1,3-dimethylimidazolium chlorides (ADMC) to naphthols proceeded smoothly to give corresponding diazonaphthoquinones in high yields. We developed several synthetic methods of poly-substituted arenes by metal-catalyzed reaction of diazonaphthoquinones. 3-Aryloxycarbonyldiazonaphthoquinones were transformed to α -phenylnaphthalene lactones through Rh-catalyzed intramolecular formal C-H insertion reaction. This lactone formation was efficiently applied to the formal total synthesis of pradimicinone. Naphthofurans were selectively synthesized from diazonaphthoquinones and terminal alkynes catalyzed by Cu and Pd reagents.

研究分野：organic synthesis

キーワード：diazonaphthoquinones diazo compounds Rh Pd carbene

1. 研究開始当初の背景

芳香族を有する生理活性物質や機能性材料は多く、多置換芳香族化合物を自在に合成する手法の開発は重要である。置換芳香族合成において、求電子置換反応は最も有用な手法であるが、導入できる置換基の種類や位置に制限がある。近年、鈴木-宮浦反応に代表される金属触媒によるハロゲン化アリール (Ar-X) のクロスカップリング反応の開発は目覚ましく、求電子置換反応では合成が難しいビアリールなどが容易に合成できるようになっている。しかし、立体障害の大きなビアリール合成やフェノール類への適用は限られている。また位置選択的なハロゲン化アリールの合成もしばしば問題となっていた。

2. 研究の目的

ジアゾナフトキノンの特徴を生かした革新的な置換芳香族の合成法の開発を目的とする。ジアゾナフトキノンはフォトレジストとして工業的に利用されているものの、一般的な合成法がなく有機合成反応開発への利用はほとんどない。最近我々は、簡便で収率の良いジアゾナフトキノン合成法を開発しており、本研究では、ジアゾナフトキノンの特性を生かした多置換芳香族合成法の開発と応用についての検討を行う。

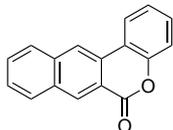
3. 研究の方法

ジアゾナフトキノンに適切な金属種を作用させ、対応する金属カルベン (メタロキノン) を調製し、これを用いて多置換芳香族を合成する。

4. 研究成果

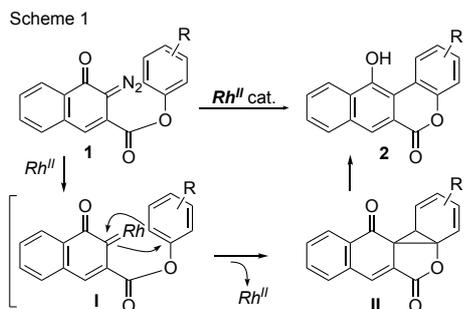
(1) ベンゾナフトピラノンの構築

ベンゾナフトピラノン骨格は、生理活性天然物などにしばしば見られる構造であり、天然物合成における有用な中間体としても利用されている。このような骨格を構築するためには、一般に分子内ヘック型反応が利用されるが、出発物であるハロゲン化アリールの合成、反応の収率や再現性に問題を残す。



ベンゾナフトピラノン骨格

我々は、3位にアリールオキシカルボニルを有するジアゾナフトキノン **1** を用いてベンゾナフトピラノンを簡便に構築できるのではないかと考えた。すなわち、ジアゾナフトキノン **1** に Rh 触媒を反応させれば、Rh カルベン **I** を経由して分子内 C-H 挿入反応が進行し、ベンゾピラノン **2** を合成できるのではないかと考え (Scheme 1)、実際に検討した。



① 反応条件の検討

まず、パラ位に *tert*-ブチル基を有するジアゾナフトキノン **1a** を用いて環化反応を試みた (Table 1)。ベンゼンを溶媒に用い **1a** の濃度を 0.1 mol/L、酢酸ロジウムを 3 mol% 加えて反応を行ったところ、期待通り環化反応が進行して環化体 **2a** が収率 53% で得られた (run 1)。本反応は分子内反応であるため、分子間反応を抑えるため、基質の濃度を薄くしたところ、濃度 0.01 mol/L のとき最も良い収率で環化体を得られた (runs 1-4)。触媒にオクタン酸ロジウムを用いると環化体の収率は 92% まで向上した (run 6)。

Table 1

run	Rh cat. (mol%)	conc. (M)	yield (%)
1	Rh ₂ (OAc) ₄ (3)	0.1	53
2	Rh ₂ (OAc) ₄ (3)	0.06	63
3	Rh ₂ (OAc) ₄ (3)	0.03	72
4	Rh ₂ (OAc) ₄ (3)	0.01	79

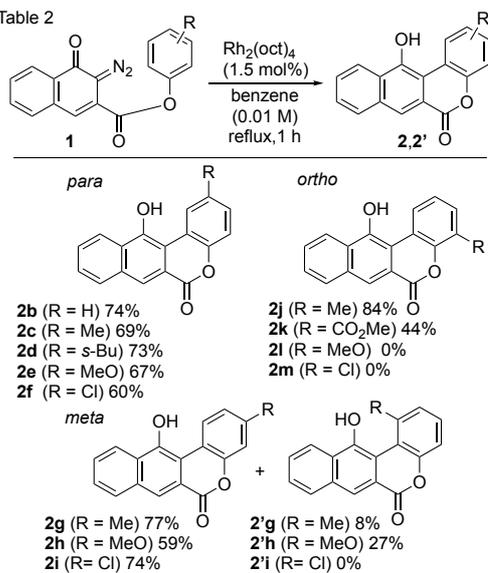
5	Rh ₂ (OAc) ₄ (1.5)	0.01	77
6	Rh ₂ (oct) ₄ (1.5) ^a	0.01	92

a) oct = C₇H₁₅COO

② 基質の検討

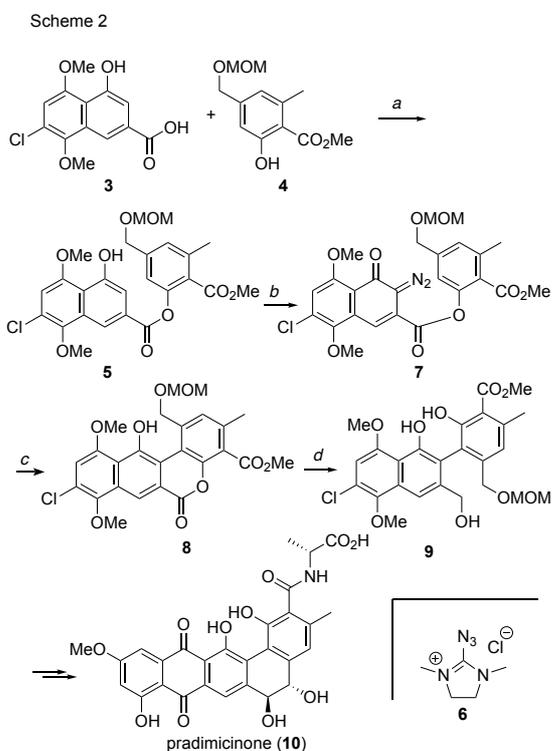
様々なジアゾナフトキノンを用いて環化反応を行った (Table 2)。フェニル基及びパラ位に置換基を有する基質の場合良好な収率で環化体 **2b-f** が得られた。メタ位に置換基を有する基質では、置換基の立体障害を避けるように環化した化合物 **2g-i** が主生成物として得られた。オルト位に置換基を有する基質の場合、置換基がメチル基やメトキシカルボニル基のジアゾナフトキノン **1** からは環化体 **2j, 2k** が得られたが、メトキシ基やクロロ基を有する **1** からは環化体 **2** が得られなかった。

Table 2



③ Pradimicinone の形式全合成

本環化反応を利用して, pradimicine のアグリコン (pradimicinone, **10**) の合成に取り組んだ (Scheme 2)。カルボン酸 **3** およびフェノール **4** の縮合により得たナフトール **5** にグアニジニウムジアゾニウム塩 **6** を作用させるとジアゾ移動反応が進行し, ジアゾナフトキノン **7** を合成することができた。これに Rh 触媒を用いて環化反応を行ったのち, ラクトンの還元を行うことによりトリオール **9** を合成した。ジアゾナフトキノン **7**, ラクトン **8** は不安定であるため, 精製することなく次の

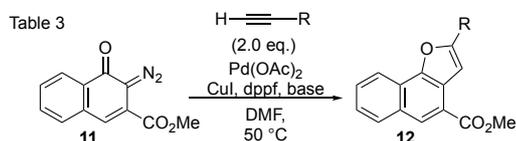


反応を行っており, ナフトール **5** からトリオール **9** を三段階収率 55%で合成した。既にトリオール **9** から pradimicinone (**10**) への変換は報告されており, **9** の合成をもって pradimicinone の形式合成を行うことができた。

(2) 金属触媒を用いたジアゾナフトキノンとアルケンとの反応

Pd 触媒を用いたハロゲン化アリールとアルケン類とのカップリング反応は菌頭カップリングとして広く知られているが 2-ハロフェノールを用いるカップリング例は少ない。今回我々は, ジアゾナフトキノンとアルケン類とのカップリング反応について検討を行った結果反応条件や基質によりアルキルナフトールやナフトフランが選択的に得られることを見出した。

ジアゾナフトキノンと 1-ヘキシンの DMF 溶液に酢酸パラジウム (10 mol%), CuI (30 mol%), DPPF (15 mol%), 炭酸カリウム (2 当量) 加えて 50 °C で反応を行ったところ, 69%の収率でナフトフラン **12** が得られた (Table 3, run 1)。塩基を炭酸カリウムの代わりにトリエチルアミンを用いた場合はその収率が低下したが (run 2), ジイソプロピルアミンを用いて反応を行ったところ 77%の収率でナフトフラン **12** が得られた (run 3)。ジイソプロピルアミンを加える量を (1.2 当量) に減らしたところ 83%の収率でナフトフラン **12** が得られた (run 4)。また, 触媒の量を減らしても同様の収率でナフトフランが得られた (run 5)。これを最適条件として末端アルキンの置換基の検討を行った。TBS アセチレンの場合では速やかに反応が進行して対応するナフトフランが 84%の収率で得られた (run 6)。フェニルアセチレンの場合でも反応は良好に進行しナフトフランが 83%の収率で得られた (run 7)。*tert*-ブチルアセチレンでは, 収率 62%でナフトフラン **12** が得られた (run 8)。



run	R	Pd(OAc) ₂ (mol%)	CuI (mol%)	dppf (mol%)	base (eq.)	time (h)	3 (%)
1	<i>n</i> -Bu	10	30	15	K ₂ CO ₃ (2.0)	1	69
2	<i>n</i> -Bu	10	30	15	Et ₃ N (2.0)	4.5	62
3	<i>n</i> -Bu	10	30	15	<i>i</i> -Pr ₂ NH (2.0)	5	77
4	<i>n</i> -Bu	10	30	15	<i>i</i> -Pr ₂ NH (1.2)	5	83
5	<i>n</i> -Bu	1.5	4.5	2.2	<i>i</i> -Pr ₂ NH (1.2)	3	81
6	TBS	1.5	4.5	2.2	<i>i</i> -Pr ₂ NH (1.2)	4	84
7	Ph	1.5	4.5	2.2	<i>i</i> -Pr ₂ NH (1.2)	4	83
8	<i>t</i> -Bu	1.5	4.5	2.2	<i>i</i> -Pr ₂ NH (1.2)	8.5	62

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)

1. "Azidoimidazolium Salts: Safe and Efficient Diazo-transfer Reagents and Unique Azido-Donor" Kitamura, M. *Chem. Rec.* DOI: 10.1002/tcr.201600118. (査読有り)
2. "Diazonaphthoquinones: Synthesis, Reactions and Applications" Othman, D. I. A.; Kitamura, M. *Heterocycles* **2016**, *92*, 1761-1783, DOI: 10.3987/REV-16-845. (査読有り)
3. "Synthesis, structure, and reaction of chiral 2-azidoimidazolium salts: (7a*S*)-3-azido-5,6,7,7a-tetrahydro-2-[(1*R*)-1-phenylethyl]-1*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazolium hexafluorophosphate and 2-azido-1,3-bis[(*S*)-1-phenylethyl]imidazolium hexafluorophosphate" Kitamura, M.; Ishikawa, A.; Okauchi, T. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1794-1797, DOI: 10.1016/j.tetlet.2016.03.036. (査読有り)
4. "Rh-catalyzed Cyclization of 3-Aryloxy carbonyldiazonaphthoquinones for the Synthesis of β -Phenyl naphthalene Lactones and Formal Synthesis of Pradimicinone" Kitamura, M.; Takahashi, S.; Okauchi, T. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8406-8416. DOI: 10.1021/acs.joc.5b01251. (査読有り)
5. "Synthesis of 2-Azido-1,3-dimethylimidazolium Hexafluorophosphate" Kitamura, M.; Murakami, K. *Org. Synth.* **2015**, *92*, 171-181, DOI: 10.15227/orgsyn.092.0171. (査読有り)
6. "Synthesis of Diazonaphthoquinones from Naphthols by Diazo-transfer Reaction" Kitamura, M.; Sakata, R.; Tashiro, N.; Ikegami, A.; Okauchi, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2015**, *88*, 824-833, DOI: 10.1246/bcsj.20150021. (査読有り)
7. "Synthesis of the Cyclic Prenylguanidine Nitensidine E using a Palladium-Catalyzed Carbenylative Amination" Kitamura, M.; Yuasa, R.; Van Vranken, D. L. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3027-3031, DOI: 10.1016/j.tetlet.2014.10.140. (査読有り)
8. "Reagent for safe and efficient diazo-transfer to primary amines: 2-azido-1,3-dimethylimidazolium hexafluorophosphate" Kitamura, M.; Kato, S.; Yano, M.; Tashiro, N.; Shiratake, Y.; Sando, M.; Okauchi, T. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4397-4406, DOI: 10.1039/c4ob00515e. (査読有

り)

9. "安定なジアゾ移動剤の開発-グアニジノジアゾニウム塩の合成と反応" 北村 充, 有機合成化学協会誌, **2014**, *72*, 14-25, DOI: 10.5059/yukigoseikyokai.72.14. (査読有り)
 10. "Pd(OAc)₂-Catalyzed Macrocyclization of 1,2-Diazonaphthoquinones with Cyclic Ethers" Kitamura, M.; Kisanuki, M.; Kanemura, K.; Okauchi, T. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1554-1557, DOI: 10.1021/ol500222s. (査読有り)
 11. "Synthetic study of kosinostatin aglycone: Synthesis of BCDE rings using alkoxy carbonylmethylation of diazonaphthoquinone" Kitamura, M.; Kubo, K.; Yoshinaga, S.; Matsuzaki, H.; Ezaki, K.; Matsuura, T.; Matsuura, D.; Fukuzumi, N.; Araki, K.; Narasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1653-1656, DOI: 10.1016/j.tetlet.2014.01.082. (査読有り)
- [学会発表] (計 21 件)
1. 高橋周平, 岡内辰夫, 北村 充, Pd 触媒を用いたジアゾナフトキノンとアルキンの反応によるナフトフランの合成, 日本化学会第 97 春季年会, 2017 年 3 月 16-19 日, 慶應大学日吉キャンパス (神奈川県横浜市) .
 2. 高橋周平, 岡内辰夫, 北村 充, Pd 触媒を用いたジアゾナフトキノンとアルキン類からのナフトフラン合成, 第 46 回複素環化学討論会, 2016 年 9 月 26 日-28 日, 金沢歌劇座 (石川県金沢市) .
 3. 高橋周平, 岡内辰夫, 北村 充, Pd 触媒を用いたジアゾナフトキノンとアルキン類とのカップリング反応, 第 53 回化学関連支部合同九州大会, 2016 年 7 月 2 日, 北九州国際会議場 (福岡県北九州市) .
 4. 高橋周平, 岡内辰夫, 北村 充, ロジウム触媒を用いたジアゾナフトキノンからのベンゾナフトピラノンの合成, 第 26 回万有福岡シンポジウム, 2016 年 4 月 23 日, 九州大学馬出キャンパス (福岡県福岡市) .
 5. 高橋周平, 岡内辰夫, 北村 充, パラジウム触媒を用いたジアゾナフトキノンとアルキニルスズとのカップリング反応, 日本化学会第 96 春季年会, 2016 年 3 月 24-27 日, 同志社大学 (京都府京田辺市) .
 6. 大塚孔太, 高橋周平, 岡内辰夫, 北村 充, ロジウム触媒を用いた 3-アルコキシ-1,2-ジアゾナフトキノンの C-H/O-H 挿入反応, 日本化学会 第 96 春季年会, 2016 年 3 月 24-27

日, 同志社大学 (京都府京田辺市) .

7. Mitsuru Kitamura, Tatsuya Koga, Kento Murakami, Direct azidation of phenols with azidoimidazolium salt, PACIFICHEM 2015, 2015年12月15-20日, ホノルル (アメリカ) .

8. 清水湧太郎, 福住謙亨, 北村 充, ジアゾキノンをを用いるコシノスタチンアグリコンの合成研究, 第45回複素環化学討論会, 2015年11月19-21日, 早稲田大学国際会議場 (東京都新宿区) .

9. 清水湧太郎, 北村 充, コシノスタチンアグリコンの合成研究, 第27回若手研究者のためのセミナー, 2015年8月29日, 九州大学馬出キャンパス (福岡県福岡市) .

10. 大塚孔太, 兼村晃一, 岡内辰夫, 北村 充, 分子内C-H結合挿入反応を利用したジアゾナフトキノンのナフトフラノン骨格の構築, 第52回化学関連支部合同九州大会, 2015年6月27日, 北九州国際会議場 (福岡県北九州市) .

11. 清水湧太郎, 岡内辰夫, 北村 充, コシノスタチンアグリコンの合成研究, 第52回化学関連支部合同九州大会, 2015年6月27日, 北九州国際会議場 (福岡県北九州市) .

12. 高橋周平, 岡内辰夫, 北村 充, ロジウム触媒を用いたジアゾナフトキノンのベンゾナフトピラノンの合成, 第52回化学関連支部合同九州大会, 2015年6月27日, 北九州国際会議場 (福岡県北九州市) .

13. 石川皓大, 岡内辰夫, 北村 充, 光学活性なグアニジノジアゾニウム塩の合成と反応, 日本化学会 第95春季年会, 2015年3月26-29日, 日本大学 (千葉県船橋市) .

14. 村上健人, 古賀達也, 岡内辰夫, 北村 充, グアニジノジアゾニウム塩を用いたフェノールのアジド化反応, 2015年3月26-29日, 日本大学 (千葉県船橋市) .

15. 高橋周平, 兼村晃一, 岡内辰夫, 北村 充, ロジウム触媒を用いたジアゾナフトキノンのベンゾナフトピラノンの合成, 日本化学会 第95春季年会, 2015年3月26-29日, 日本大学 (千葉県船橋市) .

16. Kento Murakami, Tatsuya Koga, Mitsuru Kitamura, Synthesis of Organic Azides from Phenol with Guanidinodizonium Salt, PNU and Kyutech Joint Symposium on Recent Development of Chemistry, 2015年1月28日, 九州工大 (福岡県北九州市) .

17. Mitsuru Kitamura, Safe and Efficient Diazo-transfer Reagents:

2-Azido-1,3-dimethylimidazolium Salts, 第8回シンガポール国際化学会議 2014 (SSIC-8), 2014年12月, シンガポール国立大 (シンガポール) .

18. 村上健人, 石川皓大, 北村 充, グアニジノジアゾニウム塩を用いた α -アリールアミドの合成, 第47回酸化反応討論会, 2014年11月14-15日, 熊本市市民会館 (熊本県熊本市) .

19. 北村 充, 加藤 聡, 矢野匡一, グアニジノジアゾニウム塩 安定で取り扱い易い第一級アミンのジアゾ化剤, 第47回酸化反応討論会, 2014年11月14-15日, 熊本市市民会館 (熊本県熊本市) .

20. 北村 充, 加藤聡, 矢野匡一, 安定で取り扱い易い第一級アミンのジアゾ化剤 グアニジノジアゾニウム塩, 第25回基礎有機化学討論会, 2014年9月7日, 東北大学 (宮城県仙台市) .

21. 兼村晃一, 木佐貴正人, 岡内辰夫, 北村 充, Pd触媒を用いたジアゾナフトキノンの中・大員環エーテル合成, 第24回万有福岡シンポジウム, 2014年6月7日, 九州大学馬出キャンパス (福岡県福岡市) .

[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

<http://www.che.kyutech.ac.jp/chem27/chem27.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

北村 充 (KITAMURA MITSURU)

九州工業大学・大学院工学研究院・教授

研究者番号: 10313199