

平成 29 年 6 月 9 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K14926

研究課題名(和文)有機超電子供与剤を用いる芳香族ハロゲン化合物の金属フリー還元分子変換

研究課題名(英文)Metal Free Reductive Transformation of Aromatic Halides Using Organic Super Electron Donor

研究代表者

根東 義則 (Kondo, Yoshinori)

東北大学・薬学研究科・教授

研究者番号：90162122

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：有機超電子供与剤を用いた芳香族ハロゲン化合物の金属フリーの選択的な分子変換反応の開発を行った。有機超電子供与剤としては、N-メチルベンズイミダゾールから誘導されるSED-1と4-ジメチルアミノピリジンから誘導されるSED-2の二つを用いて、官能基を有する芳香環あるいは複素芳香環上における変換反応を検討した。特に分子内求核反応を利用する閉環反応を試み、従来の有機金属を用いる手法では共存が困難な官能基を有する基質においても選択的に変換反応が達成できることを明らかとした。その過程においてニトロベンゼン誘導体を有機超電子剤と反応させることによりアゾベンゼン誘導体へと選択的に変換できることを見出した。

研究成果の概要(英文)：Metal free selective transformation of aromatic halides using organic super electron donor(SED) was investigated. Two types of SED were employed, and one was derived from N-methylbenzimidazole and the other was derived from 4-dimethylpyridine. Using these SEDs transformation of aromatic and heteroaromatic compounds with functional groups were examined. Especially, cyclization using intramolecular nucleophilic reaction was investigated and selective transforming reactions were performed in the presence of various electrophilic functionalities, which have not easily achieved by organometallic methodologies. During the investigation, it was also found that the reaction of nitrobenzenes with SED gave azobenzenes in one step in the presence of functional groups.

研究分野：有機反応化学

キーワード：有機超電子供与剤 還元反応 金属フリー 芳香族 選択的分子変換 アゾベンゼン 複素環化合物 炭素アニオン

1. 研究開始当初の背景

電子移動(Electron transfer)は、有機化学の変換反応において最も重要な反応過程の一つである。最近、有機超電子供与体(Organic Super Electron Donors)と称される極めて高い電子供与能を有する有機化合物が有機化学反応に利用可能であることが明らかにされた。これまでに電子移動の化学は低原子価金属や金属錯体を用いて研究されてきた。ヨウ化サマリウム(II)が1970年代後半にKaganらにより還元反応あるいはカップリング反応の優れた試薬として開発された後には、この試薬を用いて数多くの新しい変換反応が見出されてきた。ヨウ化サマリウム(II)の多様な反応性については優れた総説が発表されており幅広く有機合成に用いられている。また多くの遷移金属(例えば、Sc, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cuなど)も電子移動反応に広く用いられてきた。さらに別の方法として電極での電気化学的還元反応、リチウムナフタレニドや関連する有機分子のラジカルアニオンによる還元反応、光化学を用いた電子移動反応などがある。しかし高い電子供与能をもつ新しい有機超電子供与剤の開発は、従来のこれらの手法とは異なり、新たな反応性や優れた選択性の発現が期待され新たな反応開発の可能性を秘めていると考えられる。テトラチアフルバレン(TTF)は、有機電子供与剤の開発において先駆的なモデル系と考えられる。TTFは、1970年にWudlにより初めて合成され、その塩([TTF⁺][Cl⁻])の示す半導体としての性質が1972年以降精力的に研究された。しかしMurphyらが研究を始めるまでは、有機電子供与剤は有機合成においては用いられることはなかった。Murphyらは、1990年のはじめに有機電子供与剤としてTTFを使い始め、温和な条件下にラジカル反応を誘導する電子移動反応を報告した。これまでにない高い還元力をもった有機超電子供与剤の開発により、有機合成における電子移動に用いる電子供与剤の考え方が大きく変わることになり、今後の有機合成反応において有機超電子供与剤の利用は、炭素ラジカル、炭素アニオン発生の新しい重要な選択肢になると考えられる。

2. 研究の目的

有機合成反応において電子移動を利用する反応は重要であり、従来は低原子価金属あるいは金属錯体を用いて反応開発が行われ、合成化学に用いられてきた。近年、環境調和に配慮する合成手法が求められる中、金属、特に重金属類を用いない有機反応の開発は喫緊の課題となりつつある。また医薬品の開発においても原材料への金属類の混入は厳重に規制されており、金属フリーの合成プロセスの開発が求められている。有機電子供与剤の研究は古くから行われていたが、従来その電子供与能は低く、合成化学への応用は限られていた。最近、有機超電子供与剤(super electron donor, SED)と称される極めて還元力

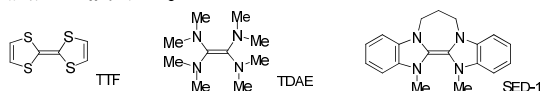
の高い化合物が見出され、合成化学への利用が可能となった。このSEDを用いる芳香族化合物の選択的な新規変換反応を開発することを本研究の目的とする。

3. 研究の方法

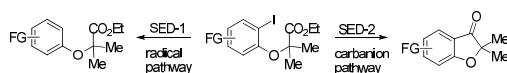
有機超電子供与剤を用いた芳香族ハロゲン化合物の金属フリーの選択的な分子変換反応の開発を行った。有機超電子供与剤としては、N-メチルベンズイミダゾールから誘導されるSED-1と4-ジメチルアミノピリジンから誘導されるSED-2の二つを用いて、官能基を有する芳香環あるいは複素芳香環上における変換反応を検討した。特に分子内求核反応を利用する閉環反応や転位反応を試み、従来の有機金属を用いる手法では共存が困難な官能基を有する基質においても選択的に変換反応が達成できる手法の確立を目指した。また、反応性中間体として幅広く用いられているベンザインの選択的な発生法についても有機超電子供与剤の活用をはかるため、複素環上においてもヘタリンの発生と環化付加を系統的に検討した。またニトロ基などの官能基と有機超電子供与剤との反応についても検討を行い、新しい官能基変換の可能性についても検討を行った。

4. 研究成果

まず、有機超電子供与体の合成を行い、その性質を従来知られている有機電子供与剤と比較した。TTFは還元力が弱いためこれまで有機合成における還元的な電子移動反応剤としては利用されていないが、TDAEはヨウ化トリフルオロメチルからトリフルオロメチルアニオンを発生させたり、芳香族ハロゲン化合物の一電子還元を用いられている。TDAEよりもさらに還元力を高めたSED-1を用いて様々な芳香族ハロゲン化合物の変換反応を試みた。

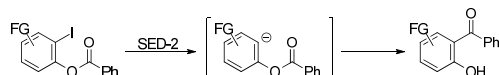


これら、SED-1およびSED-2を用いてまず、1電子移動反応と2電子移動反応の制御について検討した。以下のような基質においてこれらの試薬を用いて還元反応を行うと、SED-1を用いると脱ハロゲン化反応が進行し、またSED-2を用いると芳香族炭素アニオンを生成し、分子内で求核置換した閉環体が得られることを実験的に確認し、この反応の詳細を、官能基の共存性とともに検証した。芳香族ハロゲン化合物を金属試薬を用いずに、有機化合物のみで還元的に変換する例は極めて少なく、この反応の適用範囲を明らかにし、合成化学において高い利用価値があるものと考えられる。

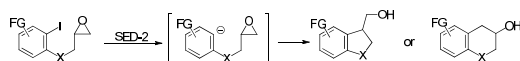


ハロゲン基の置換部位によりさまざまな反応性を有する芳香族複素環ハロゲン化合物

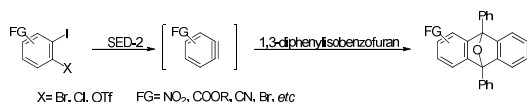
についてもこれらの有機超電子供与剤を用いる変換反応を検討した。官能基を有する芳香族ハロゲン化合物の変換反応として置換ハロフェノールのアシル誘導体に SED-2 を電子供与剤として用い、芳香族炭素アニオンを発生させ、分子内求核置換による Fries 型の転位反応を試みた。従来は有機リチウム化合物を用いたハロゲン-リチウム交換反応により、この変換反応は行われていたが、官能基との共存は難しく、また低温で反応を行う必要があったが(JOC, 1987, 52, 322)、今回の有機超電子供与剤を用いる反応では官能基を有する基質で、室温でこの分子変換の達成が実現できるものと期待されたが現時点ではまだ達成には至っていない。



また、さらに官能基をもった芳香族ハロゲン化合物の変換反応として、芳香族炭素アニオンの分子内エポキシド開環反応の検討を行う。従来この反応も有機金属によるハロゲン-メタル交換反応によって行われてきたが、用いる金属の種類によって開環の方向が異なり、その選択性は興味深い(JACS, 1998, 120, 12372)。今回の金属フリーの芳香族炭素アニオンの反応がいずれの方向へ進行するかにより、この環化反応の選択性の発現機構の理解についても知見が得られるものと考えられた。この生成物は生理活性天然物の合成中間体としても重要であり、この反応の適用範囲を特に官能基との共存性についても詳細に明らかにするために検討は継続して行われている。

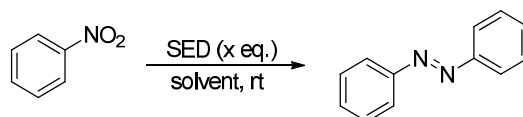


一方、隣接位に脱離基のある芳香族炭素アニオンは容易にベンザインを生成することが知られており(Tetrahedron, 2003, 59, 701)、この有機超電子供与剤を用いる手法によるベンザインの発生を試みる。隣接位に様々な脱離基のある基質、および環上に種々の官能基のある基質を用いて検討し、その適用範囲の詳細を明らかにする。すでに予試験的にはあるが、2-プロモヨードベンゼンからベンザインの発生が可能であることは確かめており、さらに詳細な最適条件の検討により、合成化学的に利用価値のある反応の開発を目指すことが可能と考えられる。

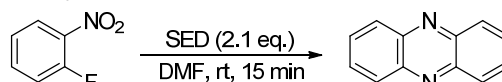


ベンゼン環上の置換基としてニトロ基を有する基質に対して有機超電子供与剤を反応させて場合にニトロ基の変換反応が進行することが見出されたのでその詳細について

検討を行った。その結果ニトロ基を直接アゾ化合物へと変換できることが明らかとなった。



この反応においては様々な官能基の共存が可能であることが判明した。また 2-フルオロニトロベンゼンを用いた場合にはフェナジンが得られるという興味深い結果も得られた。



今後さらにこのニトロ基の変換反応についても展開が可能と考えられる。

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 2 件)

(1) Nozawa-Kumada, Kanako; Inagi, Moeto; Kondo, Yoshinori, Highly Chemoselective DMPU-Mediated Trialkylsilylation of Terminal Alkyne Using Trifluoromethyltrialkylsilane, Asian J. Org. Chem. Vol. 6, No. 1, 2017, 63-66. (査読有)

DOI:10.1002/ajoc.201600472

(2) Taneda, Hiroshi; Inamoto, Kiyofumi; Kondo, Yoshinori, Palladium-Catalyzed Highly Chemoselective Intramolecular C-H Aminocarboxylation of Phenethylamines to Six-Membered Benzolactams, Org. Lett. Vol. 18, No. 11, 2016, 2712-2715. (査読有)

DOI:10.1021/acs.orglett.6b01171

〔学会発表〕(計 3 件)

(1) 中路国仁, 重野真徳, 熊田佳菜子, 根東義則, 系内発生アミド塩基によるピリジン4位の触媒的脱プロトン化修飾反応, 日本薬学会第137年会(仙台、東北大学川内キャンパス), 2017年3月25 - 27日口頭発表。

(2) 大川拓也, 重野真徳, 熊田佳菜子, 根東義則, 系内発生アミド塩基が触媒するフッ素置換アレーンのアルキニル化反応, 日本薬学会第137年会(仙台、東北大学川内キャンパス), 2017年3月25 - 27日口頭発表。

(3) 甲斐佑典, 山田哲也, 重野真徳, 熊田佳菜子, Denneval Charline, 根東義則, 系内発生アミド塩基によるビアリール骨格の構築, ポスター, 第42回反応と合成の進歩シンポジウム(静岡、清水文化会館), 2016年11月7 - 8日ポスター発表。

(4) 大澤沙優里, 佐々木碧, 熊田佳菜子, 重野真徳, 根東義則, トリフルオロメチルトリアルキルシランを用いた芳香族ケイ素化反

応とその応用，第42回反応と合成の進歩シンポジウム（静岡、清水文化会館），2016年11月7 - 8日ポスター発表。

(5) 稲木萌翔、熊田佳菜子、重野真徳、根東義則、DMPUによるトリフルオロメチルシランの活性化を経由した高選択的な末端アルキンケイ素化反応の開発，第42回反応と合成の進歩シンポジウム（静岡、清水文化会館），2016年11月7 - 8日ポスター発表。

(6) 伊藤峻吾、熊田佳菜子、重野真徳、根東義則、有超電子供与体を用いたベンジル位C-S結合切断反応の開発，第46回複素環化学討論会（金沢、歌劇座），2016年9月26 - 28日ポスター発表。

(7) 安部瑛里奈、熊田佳菜子、根東義則、有機超電子供与体を利用したアゾベンゼン合成法の開発，第54回日本薬学会東北支部大会（盛岡、岩手医科薬科大学），2015年9月26日口頭発表。

(8) 安部瑛里奈、熊田佳菜子、根東義則、有機超電子供与剤を用いた新規ニトロベンゼン類変換反応の開発，第41回反応と合成の進歩シンポジウム（大阪、近畿大学11月ホール），2015年10月26 - 27日ポスター発表。

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等
http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~henkan/1ab/henkan_top.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

根東義則 (KONDO, Yoshinori)
東北大学・大学院薬学研究科・教授
研究者番号：90162122

(2) 研究分担者 なし
()

研究者番号：

(3) 連携研究者
熊田佳菜子 (KUMADA, Kanako)
東北大学・大学院薬学研究科・助手
研究者番号：30748504

(4) 研究協力者 なし
()