

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 19 日現在

機関番号：23803

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K18833

研究課題名(和文)配位子による位置選択的反応を用いた多様な置換パターンを有する化合物の効率的合成

研究課題名(英文)Efficient synthesis of compounds having various substitution patterns using ligand-controlled site-selective reactions

研究代表者

山口 深雪 (Yamaguchi, Miyuki)

静岡県立大学・薬学部・助教

研究者番号：70548932

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、医薬品候補化合物を始めとする種々の多置換化合物の効率的合成につながる期待される新規位置選択的反応の開発を行った。一般に広く用いられている基質の性質を利用した位置選択性制御ではなく、筆者らのグループで開発したヒドロキシ基含有ホスフィン配位子DHTP(dihydroxyterphenylphosphine)と金属からなる触媒を用い、触媒により位置選択性を制御し、既存の触媒と異なる位置選択性・高い反応を探索した。その結果、Pd-DHTP触媒を用いるインドールのC3位直接アリール化反応を見出した。また、DHTPを基にした新規配位子の合成を行った。

研究成果の概要(英文)：In this study, ligand-controlled site-selective reactions, which are powerful tools for effective synthesis of multisubstituted compounds, were developed. Dihydroxyterphenylphosphine (DHTP), which was previously developed by our group, was employed as a ligand, and various reactions were screened using a catalyst derived palladium and DHTP. As a result, arylation of nonsubstituted indole with chloroarenes proceeded C3-selectively using Pd-DHTP catalyst. On the other hand, other commercially available ligands used in cross coupling of chloroarenes afforded N-arylated product selectively. In addition, several DHTP analogs were designed as a new ligands and synthesized. These ligand showed different reactivity and site-selectivity from those of DHTP.

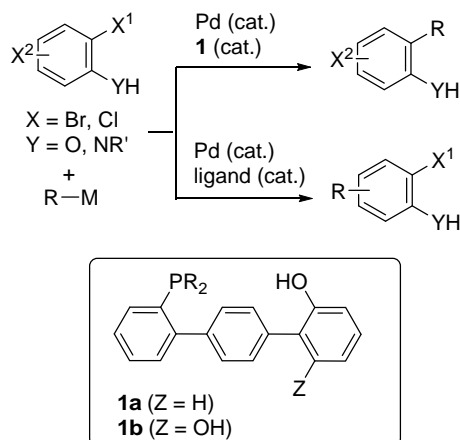
研究分野：有機化学

キーワード：触媒 位置選択性 配位子

1. 研究開始当初の背景

クロスカップリングは有機合成化学において重要な炭素-炭素結合形成反応の一つであり、医薬品や機能性材料を始めとする多くの有用な化合物の合成に幅広く用いられてきた。位置選択的クロスカップリングは官能基の選択的変換を可能とし、高度に置換された化合物の合成において工程数短縮や収率向上につながる。加えて、化合物ライブラリー作成のための多様な置換パターンを有する化合物群の合成も容易になる。一般に、位置選択的クロスカップリングは、反応性の異なる官能基を複数個導入した化合物を原料として用いて達成されるが、このような化合物の合成は時に困難を伴う。一方、同一の官能基を複数個有する化合物を原料とする場合においても、電子的性質の差や立体障害を利用して位置選択性を制御した例が報告されている。しかし、位置選択性の程度は化合物の性質に大きく依存するため、利用可能な原料化合物や反応可能な位置に制約がある。そこで近年、触媒による位置選択性の制御が注目されている。この場合、用いる触媒を変えることで、一つの原料化合物の異なる位置での選択的クロスカップリングが実現する。特に最近、金属と共に触媒を構成する配位子による位置選択性の制御が注目されており、新規配位子の開発やそれらの配位子を用いた反応が報告されている。しかし、反応例はまだ限られている。

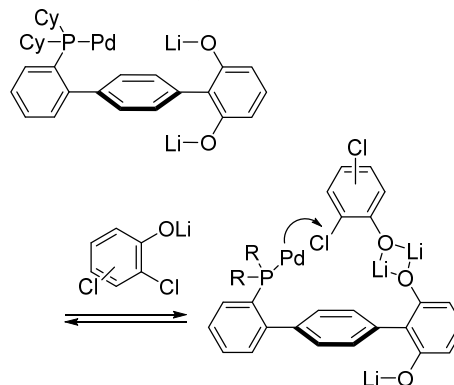
研究代表者の所属する研究室では、ヒドロキシ基含有ターフェニルホスフィン配位子 **1a** を開発し、**1a** とパラジウムから成る触媒を用いるとジハロゲン化フェノールやジハロゲン化アニリンのオルト位選択的に熊田 玉尾 Corriu カップリング(*Chem. Lett.* **2007**, 35, 1304)や菌頭カップリング(*J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5340)が進行することを報告した(スキーム 1)。また、**1a** のヒドロキシ基を 2 個に増やした **1b** を用いるとこれらの反応における位置選択性や反応性が向上することを明らかにした(*Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 772; *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 9270)。



スキーム 1

これらの反応では、塩基存在下、系中で触媒

が Mg や Li 等の金属を介してジハロゲン化フェノールやジハロゲン化アニリンなどと複合体を形成する(Scheme 2)。これにより立体障害のために反応性が低く、既存の配位子を用いた場合には反応が進行しなかったオルト位選択的にクロスカップリングが進行する。しかしながら、本配位子の適用範囲はまだ限られており、配位子による反応の位置選択性制御を一般化するためにさらに発展させる必要がある。



スキーム 2

また本触媒は、ヨード基やプロモ基と比較して反応性が低いクロロ基においても反応が円滑に進行する。一般にクロロアレーンはハロゲン化アレーンの中で最も安価かつ入手容易であり、その利用はより実用的である。すでに、配位子 **1** とパラジウムから成る触媒を用いる 2-クロロフェノール類と末端アルキンのオルト位選択的菌頭カップリング、続く環化反応によるベンゾフラン類のワンポット合成 (*J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5340)、ジクロロフェノールから得られたクロロベンゾフランの残存するクロロ基に対してボロン酸と鈴木 宮浦カップリングをワンポットで行う多置換ベンゾフラン合成(*J. Org. Chem.* **2013**, 78, 9270)を報告している。同様にジクロロアニリン誘導体からのワンポット多置換インドール合成(*Org. Lett.* **2014**, 16, 2386)も報告した。これらは、配位子 **1** による位置選択的クロスカップリングを活用し、安価な原料からワンポットにて多置換化合物を効率的に合成可能であることを示すものであるが、適用範囲のさらなる拡大が望まれる。

2. 研究の目的

本研究においては、配位子 **1** を始めとする基質捕捉能や活性化能を持つ配位子と金属からなる触媒を用い、高選択的かつ効率的な位置選択的クロスカップリングを開発することを目的とした。まず配位子 **1** により、様々な反応において、既存の配位子と異なる位置選択性を示す反応の実現、選択性や反応性の更なる向上を検討した。さらに、配位子 **1** を改良し、より高い位置選択性・反応性を示す新規配位子の開発を行うこととした。また、質量分析(MS)などの様々な分析手法を駆使し、反応機構の解明に取り組むこととした。

さらに、これらの反応の有用性を確認するため、多様な置換パターンを有する化合物群の合成へと展開することとした、

3. 研究の方法

(1) 配位子 **1b** のヒドロキシ基の特性を活用する新規位置選択的反応の探索

配位子 **1b** をパラジウムを始めとする種々の金属と組み合わせ、既存の配位子を用いた場合と異なる位置選択性あるいはより高い位置選択性・反応性を示す反応を探索した。

まず、パラジウムと **1b** からなる触媒を用いるクロスカップリングについて、ハロゲン化フェノール類/アニリン類を用いた反応について検討した。

さらに、適応範囲を拡張するべく、ハロゲン化フェノール類/アニリン類以外の化合物を基質として用いる反応について検討した。

(2) より高い位置選択性および反応性を示す新規基質捕捉型配位子の開発

より高い位置選択性や反応性を示す新規ホスフィン配位子の開発を行った。研究代表者の所属する研究室で行ってきた配位子 **1** の開発(*Tetrahedron* **2010**, *66*, 297, *Chem. Lett.*, **2007**, *36*, 1302)および改良(*Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 772)の手法を基に、骨格を改変した配位子を設計・合成した。合成した配位子については、本研究で開発した反応系により評価した。

(3) 配位子による位置選択性制御を活用した多様な置換パターンを有する化合物群の合成

本研究で開発した配位子および金属から成る触媒を用いる位置選択的反応を活用し、多置換化合物の合成を行った。これまでに研究代表者らが開発した多置換ベンゾフラン類および多置換インドール類のワンポット合成を発展させ、種々の多置換化合物の合成へと応用した。さらに、既存の配位子および本研究で開発した配位子をそれぞれ使い分けることで、より多様な置換パターンを有する化合物群の効率的合成に取り組んだ。

(4) 上記の新規位置選択的反応における反応機構の解明

本研究において新たに開発した位置選択的反応の触媒活性種および反応中間体等について、質量分析や NMR などの種々の分析法を用いて検出・同定を試みた。

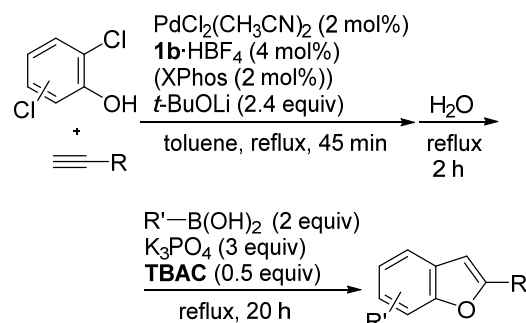
その結果得られると想定される、それらの化学種の構造やその存在比などの情報を基に反応機構の考察を行う。

4. 研究成果

(1) 二置換ベンゾフラン類のワンポット合成における基質一般性の拡大

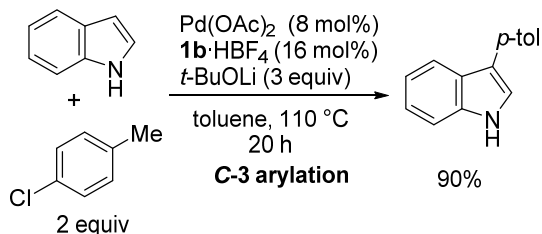
これまでに報告したパラジウムと **1b** からなる触媒を用いるベンゾフランのワンポット合成においては、鈴木-宮浦クロスカップリングを促進するために第 2 の配位子として XPhos を添加する必要があった。加えて、適

用可能なボロン酸に制限があった。そこで、本合成の基質一般性のさらなる拡大を目指し、鈴木-宮浦クロスカップリングにおける反応条件についてより詳細に検討を行った。その結果、準化学量論量のテトラブチルアンモニウムクロリド(TBAC)を添加すると、XPhos の添加なしでもクロロベンゾフランとボロン酸の鈴木-宮浦クロスカップリングが促進された。相間移動触媒である TBAC の添加により、水相に存在するボロン酸が有機相へと移動し、反応がより進行しやすくなったと考えている。さらに、上記の反応条件で鈴木-宮浦クロスカップリングがあまり進行しなかったボロン酸についても、TBAC および XPhos の両方を用いることで反応が良好に進行した。これにより、従来の合成法と比較してより多様なボロン酸を用いたベンゾフラン合成が可能となり、基質一般性を拡大させることができた(スキーム 3)。



スキーム 3

(2) クロロアレンによる無置換インドールの C3 位選択的 b g 直接アリール化
無置換インドールの C3 位選択的アリール化は、3-アリールインドール合成の有用な手法である。しかし、これまでの報告例では、ブromoアレン等をアリール化剤として用いており、反応性の低いクロロアレンを用いた例は非常に限られている。今回、パラジウムと **1b** から成る触媒を用い、無置換インドールのクロロアレンによる C3 位選択的アリール化を検討した。その結果、トルエンを溶媒として用いるとクロロアレンによるアリール化が良好に進行し、C3 位アリール化体を選択的に得た(スキーム 4)。



スキーム 4

一方、配位子として Cy-JohnPhos を用いると、N1 位選択的に反応が進行した。本反応の位置選択性発現の機構を明らかにするため、エレクトロスプレーイオン化法により反応中間体の検出を試みた。その結果、

インドールと **1b** が Li 塩を介して複合体を形成している質量に相当するピークが観測された。この結果から、スキーム 2 と同様に、**1b** がインドールを捕捉することにより、インドールの C3 位での反応が加速され、他の配位子と異なる位置選択性を示したと考えられる。

(3) 配位子 **1** を基にした新規基質捕捉型配位子の開発

配位子 **1** の開発で得られた知見を基に、その骨格を改変し、新規配位子の開発を行った。まず、ターフェニル骨格中央のベンゼン環をナフタレンおよびチオフェンに変更した配位子 **2** および **3** を合成した(図 1)。得られた配位子については現在、様々なモデル反応を用いてスクリーニングを行い、高い位置選択性やあるいは反応性を示すかを検討している。

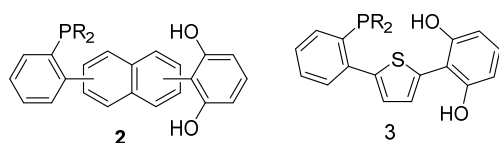
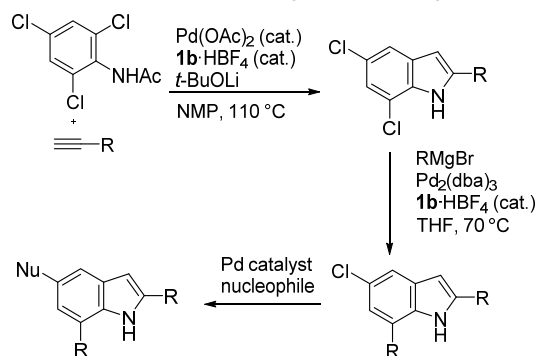


図 1

(4) 位置選択的クロスカップリングを活用した 2,4,6-トリクロロアニリン誘導体からの 2,5,7-三置換インドール類の合成

配位子 **1b** とパラジウムから成る触媒を用いる位置選択的クロスカップリングを活用し、2,4,6-トリクロロアニリン誘導体から 3 つの異なる置換基を有する 2,5,7-三置換インドール類の合成を検討した(スキーム 5)。



スキーム 5

2,4,6-トリクロロアニリン誘導体からのジクロロインドール合成の反応条件を検討した結果、*N*-アセチル-2,4,6-トリクロロアニリンを用いると 5,7-ジクロロインドールを良好な収率で得た。さらに、同触媒を用いるインドールの C7 位選択的熊田 玉尾 Corriu カップリングも円滑に進行した。最後に残る C5 位のクロロ基を変換し、目的の 2,5,7-三置換インドールを得た。本反応は、様々な置換パターンを有するインドール類の効率的合成につながるものと期待される。

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 4 件)

1. Miyuki Yamaguchi, Tomoyo Akiyama, Hirohisa Sasou, Haruka Katsumata, Kei Manabe: One-Pot Synthesis of Substituted Benzo[b]furans and Indoles from Dichlorophenols/Dichloroanilines Using a Palladium-Dihydroxyterphenylphosphine Catalyst *J. Org. Chem.*, **81**, 5450-5463 (2016) 査読有
2. Miyuki Yamaguchi, Mayu Higuchi, Kanae Tazawa, Kei Manabe: Three-Step Synthesis of Fluoranthenes through Pd-Catalyzed Inter- and Intramolecular C-H Arylation *J. Org. Chem.*, **81**, 3967-3974 (2016) 査読有
3. Hideyuki Konishi, Takashi Muto, Tsuyoshi Ueda, Yayoi Yamada, Miyuki Yamaguchi, Kei Manabe: Imidazole Derivatives as Accelerators for Ruthenium-Catalyzed Hydroesterification and Hydrocarbamoylation of Alkenes: Extensive Ligand Screening and Mechanistic Study *ChemCatChem*, **7**, 836-845 (2015) 査読有
4. Miyuki Yamaguchi, Kohei Suzuki, Kei Manabe: Scalable Synthesis of Dihydroxyterphenylphosphine Ligands *Tetrahedron*, **71**, 2743-2747 (2015) 査読有

[学会発表](計 8 件)

1. 小澤 颯人、山口深雪、眞鍋 敬: Pd-DHTP 触媒を用いた 2-クロロフェノールを出発原料とする 2,3-二置換ベンゾフランのワンポット合成、日本薬学会第 137 年会(仙台) ポスター、2017 年 3 月 25 日
2. 川口智也、山口深雪、眞鍋 敬: 位置選択的反応を指向した新規ヒドロキシ基含有ホスフィン配位子の開発、日本薬学会第 137 年会(仙台) ポスター、2017 年 3 月 25 日
3. 川口智也、山口深雪、眞鍋 敬: 基質捕捉部位としてヒドロキシ基を有する新規ホスフィン配位子の開発、第 6 回 CSJ 化学フェスタ 2016(船堀) ポスター、2016 年 11 月 15 日
4. 佐宗裕久、鈴木康平、山口深雪、眞鍋 敬: Pd-DHTP 触媒を用いた塩化アレーンによる無置換インドールの C-3 位選択的 C-H アリール化、日本薬学会第 136 年会(横浜) ポスター、2016 年 3 月 28 日
5. 樋口麻悠、山口深雪、眞鍋 敬: C-H アリール化を鍵段階とするフルオランテン類の合成法の開発、日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会 2014(名古屋) 口頭、2015 年 11 月 1 日
6. 秋山知代、山口深雪、眞鍋 敬: パラジウム-DHTP 触媒を用いる二置換ベンゾフランのワンポット合成法の改良、日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会 2015(名古屋) 口頭、2015 年 11 月 1 日
7. Miyuki Yamaguchi, Haruka Katsumata, Kohei Suzuki, Tomoyo Akiyama, Hirohisa Sasou, Kei

Manabe: One-Pot Synthesis of Multisubstituted Benzo[b]furans and Indoles Using Ortho-Selective Cross-Coupling by Palladium-DHTP Catalyst. IUPAC-2015 45th World Chemistry Congress(Busan) ポスター、2015年8月9～14日

8. 山口深雪、秋山知代、佐宗裕久、勝又はるか、眞鍋 敬: パラジウム-DHTP 触媒を用いる多置換ベンゾフラン類およびインドール類の合成、第61回日本薬学会東海支部総会・大会(名古屋) 口頭、2015年7月4日

〔図書〕(計1件)

1. Miyuki Yamaguchi, Kei Manabe: Ligand-Controlled Site-Selective Cross-Coupling, In Site-Selective Catalysis, Kawabata, T. Ed.: Springer International Publishing: Switzerland, 1-25 (2016)

〔その他〕

ホームページ等

静岡県立大学薬学部医薬品化学分野

<http://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/yakka/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

山口 深雪 (Yamaguchi, Miyuki)

静岡県立大学薬学部・助教

研究者番号: 70548932