

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 7 日現在

機関番号：34315

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2016～2017

課題番号：16H07340

研究課題名(和文)キノン誘導体を用いたフェノールクロスカップリング体合成法の開発

研究課題名(英文)Development of synthetic method of phenol cross-coupling products by using quinone derivatives

研究代表者

上田中 徹(Kamitanaka, Tohru)

立命館大学・総合科学技術研究機構・助教

研究者番号：70783794

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：今回私は、キノンモノアセタール(QMA)に対してフェノール類を導入し、フェノールクロスカップリング体を得る手法を開発した。本法では、温和な条件下でブレンステッド酸の作用によりQMAのアセタールを活性化し、位置選択的に結合形成された生成物を効率的に得ることができる。また、種々検討した結果、フェノール類の酸素原子からの電子供与を駆動力とする求核置換型の機構で進行していることも明らかにしており、より幅広い基質へと適用可能であることも示している。さらに、本手法で得られた生成物からフェノール三量体やジベンゾフランなどの有用骨格へと誘導することにも成功した。

研究成果の概要(英文)：We have developed the synthetic method of phenol cross-coupling products by the introduction of phenols into quinone monoacetals (QMAs). This method can efficiently provide the regioselectively connected products by the activation of acetal moiety on QMAs under mild condition. Moreover, we have presented that this reaction proceeds by the nucleophilic substitution mechanism and can be applied for various nucleophiles. Furthermore, useful skeletons, such as phenol-trimer and dibenzofuran, could be constructed by the applicable methods from phenol cross-coupling products.

研究分野：有機化学

キーワード：キノンモノアセタール フェノール カップリング ブレンステッド酸

1. 研究開始当初の背景

フェノール性水酸基を有するピアリールやターフェニル、オリゴアレーン類は多くの生物活性天然物に見られる骨格であり、その合成法の開発は重要な課題である。現在では官能基化されたフェノール同士に遷移金属触媒を作用させるクロスカップリング反応が確実な合成法として幅広く用いられている。しかし、反応点を前もって金属やハロゲン等で官能基化しておく必要があるため合成に多段階を要することや、反応終了後に等量の金属廃棄物を排出すること、官能基化の段階での位置選択性が問題となるなど改善すべき点がある。最近では官能基化を必要としないC-H結合に対する直接的なカップリング反応も様々なグループにより研究されており、金属酸化剤を用いるものや電気酸化反応など様々な手法が報告されている。しかし、それらの手法はホモカップリング体の生成や過剰酸化、位置選択性などの問題を有しており、確実性が高く優れた手法の開発が望まれている。申請者の所属する研究グループでは、超原子価ヨウ素反応剤を用いた芳香族化合物への新規炭素求核種導入反応の研究開発を行ってきた。特に最近では、分子間のわずかな酸化電位と立体環境の違いを超原子価ヨウ素化合物で見分けることで、官能基化されていないナフタレンとベンゼン環の酸化的クロスカップリングに初めて成功した (Y. Kita *et al.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1301.)。また、複素環芳香族化合物では、ヨードニウム塩の超原子価ヨウ素-臭素結合の開裂を駆動力とする金属触媒を用いないクロスカップリング反応を開発した (Y. Kita *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1668; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3334.)。本法を基盤とし、これまでに芳香族のおよびヨウ素錯体の酸化能をうまく制御した複数の芳香族カップリングを開発している。これらの手法は様々な組み合わせのピアリール類の合成に利用できるが、フェノール類への適用は難しかった。最近になってフェノール類に対して超原子価ヨウ素反応剤を作用させ、直接的に芳香族求核種を導入する手法も開発している (Y. Kita *et al.* *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8726; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3652.)。しかし、酸化剤として用いている超原子価ヨウ素反応剤が二つのフェノール性水酸基を見分けることが難しく、ホモカップリング体の副生が問題となるなど改善の余地を残している。

2. 研究の目的

申請者はこれまで超原子価ヨウ素反応剤を用いたフェノール類の酸化生成体であるキノンモノアセタール(QMA)を利用したカップリング反応を開発してきた (*Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6142; *Chem. Eur.*

J. **2012**, *18*, 13614; *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4814; *Tetrahedron* **2012**, *68*, 8424; *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5530; *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3046; *Heterocycles* **2016**, *93*, 295.)。QMAはキノンの2つのカルボニル基の一方がアセタール化された非対称な構造を有する化合物で、環を構成する全ての炭素が求電子的であるため様々な求核種の導入による官能基化が可能である。しかし、反応点の制御は難しく、カルボニルへの1,2-付加や1,4-付加は多数報告されてきたが、アリルアセタールに対して選択的に置換反応を起こす例は申請者が2011年に報告するまでほとんど無かった。本反応では適切な酸を用いてQMAのアセタールを選択的に活性化し、芳香族求核種やアルケン求核種などが位置選択的に導入される。なかでも芳香族求核種を導入する場合は、層構造を有する天然由来の固体酸であるMontmorillonite K10(M-K10)を添加すると最も良い結果が得られ、高度に酸化されたピアリールが生成する。また、得られたピアリールをもう一度QMAへ酸化し、再度本法に付すことで3つの芳香環が連結したターフェニルが合成できることも報告している。このように、申請者はこれまでキノンモノアセタールの非対称な構造のわずかな反応性の違いを巧みに利用することで位置選択的な求核種導入反応を開発し、様々な骨格構築法へと展開してきた。本法では高度に酸化された生成物が効率的に得られるが、導入できる求核種はフェニルエーテル類、すなわち保護されたフェノールであり、無保護のフェノール類の導入に関してはほとんど検討されていなかった。本法によりキノンモノアセタールにフェノール類を導入できれば炭素-炭素結合形成と同時にフェノールが再生し、フェノールカップリング体を得られる。そこで申請者は、本法をフェノールクロスカップリング体の効率的な合成法へと展開することを目的として本研究を行った。

3. 研究の方法

申請者の以前の報告では、ヘキサフルオロイソプロパノール(HFIP)とジクロロメタンの混合溶媒中、QMAと芳香族求核種の存在下、M-K10を添加すると反応は効果的に進行し、ピアリールが得られる。一方、今回用いる求核種は無保護のフェノール類であり、溶媒への溶解度の低下や、溶媒との強い水素結合による反応性の低下が懸念される。そこでまず、以前に報告している反応条件を基にして種々条件を検討し、本反応の最適条件を精査する。次に、最適条件下で種々のQMAおよびフェノール類を用いて反応を行い、汎用性について検討する。

QMAとフェノール類のカップリング反応に関しては、2016年初め、Kurtiらによって反応系中で生成した混合アセタール中間体から[3,3]シグマトロピー転位を経て進行する

手法が報告されている(Kürti *et al.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 566.)。本研究では、Kurti らの手法との違いを明確化し、本法の優位性を見出すために反応機構の確認や基質汎用性の違いについても種々検討する。

また、上記手法により得られたフェノールクロスカップリング体を用いて更に高次にフェノール類が連結したフェノールオリゴマーの合成も検討する。

4. 研究成果

まず、QMA へのフェノール類の導入反応に関して、溶媒や温度、触媒などを検討した。その結果、溶媒としてヘキサフルオロイソプロパノール(HFIP)中、QMA とフェノール類の存在下、一般的なブレンステッド酸を触媒量添加すると速やかに反応が進行し、良好な収率で望みの生成物であるフェノールクロスカップリング体が見出された。本反応はフェノール類だけでなくナフトール類にも適用可能である。また、1-ナフトールを用いた場合、Kurti らの手法ではオルト位選択的に結合形成するのに対し、本手法ではパラ位で反応した生成物が選択的に得られるという興味深い結果が得られた。また、パラ位に官能基を有するフェノール類を用いると、オルト位で反応することがわかった。これらの結果を基に反応機構について種々検討した結果、本反応は Kurti らの手法とは異なり、フェノール類の酸素原子からの電子供与を駆動力とする求核置換型の機構で進行していることがわかった。本知見より、本手法はより幅広い求核種に適用可能であるため、高い汎用性を有しているといえる。

また、本手法で得られたフェノールクロスカップリング体を脱水反応条件に付すことで、天然に広く存在する骨格であるジベンゾフランを構築することにも成功した。

さらに、得られたフェノールクロスカップリング体を求核種として用い、再度本反応を行うことで高度に官能基化されたフェノール三量体が位置選択的に合成可能であることを見出した。

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2件)

著者名：森本功治、上田中 徹、土肥寿文、北 泰行

論文 標 題：Metal-free oxidative cross-coupling of pyrroles with electron-rich arenes using recyclable hypervalent iodine(III) reagent

雑誌名：Heterocycles

査読：有

発行年：2018 年

DOI: 10.3987/COM-18-S(T)52

著者名：上田中 徹、森本功治、坪島昂平、小関大地、高室ひと穂、土肥寿文、北 泰行

論文標題：Efficient Coupling Reaction of Quinone Monoacetal with Phenols Leading to Phenol Biaryls

雑誌名：Angewandte Chemie, International Edition

査読：有

発行年：2016 年

巻：55

ページ：15535-15538

DOI：10.1002/anie.201608013

〔学会発表〕(計6件)

発表者名：上田中 徹、坪島昂平、森本功治、土肥寿文、北 泰行

演題：キノンモノアセタールを用いるフェノールクロスカップリング体合成とその応用

学会名：日本薬学会第138年会

発表年：2018 年

発表者名：上田中 徹、坪島昂平、森本功治、土肥寿文、北 泰行

演題：キノンモノアセタールとフェノール類のクロスカップリングを応用した縮環ベンゾフラン合成

学会名：第47回複素環化学討論会

発表年：2017 年

発表者名：上田中 徹、坪島昂平、森本功治、土肥寿文、北 泰行

演題：Synthetic Strategy of Fused Benzofurans by using Quinone Monoacetals

学会名：26th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress

発表年：2017 年

発表者名：上田中 徹、森本功治、坪島昂平、土肥寿文、北 泰行

演題：キノンモノアセタールを利用した効率的なフェノールクロスカップリング体合成

学会名：日本薬学会第137年会

発表年：2017 年

発表者名：土肥寿文、藤田ゆり子、高室ひと穂、上田中 徹、北 泰行

演題：キノンモノアセタールの酸触媒制御による選択的置換型カップリング反応

学会名：第66回日本薬学会近畿支部総会・大会

発表年：2016 年

発表者名：上田中 徹、森本功治、坪島
昂平、土肥寿文、北 泰行
演題：キノンモノアセタールを用いたフ
ェノール類の o,p-クロスカップリング
体合成法
学会名：第 66 回日本薬学会近畿支部総
会・大会
発表年：2016

6. 研究組織

(1) 研究代表者

上田中 徹 (KAMITANAKA TOHRU)
立命館大学・総合科学技術研究機構・助教
研究者番号：70783794