

令和元年6月24日現在

機関番号：23701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08169

研究課題名(和文) 中性物質廃出型反応を基盤とした環境調和型芳香族群の効率的合成法の開発

研究課題名(英文) Environmentally friendly syntheses of aromatic compounds generating the neutral wastes

研究代表者

澤間 善成 (Sawama, Yoshinari)

岐阜薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：80552413

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：有機合成において、多様な有用骨格を環境負荷が低い手法で合成することが望まれる。我々は、安価な鉄触媒や、容易に回収・再利用できる不均一系白金族触媒を用いた芳香族化合物群の多様な合成法を開発した。また、廃棄物が中性であることは、反応媒体(容器)の劣化を抑制するのみならず反応処理操作を簡略化できるため有用である。今回開発した手法は、水・メタノール・シラノール・水素などの中性廃棄物が副生するのみであり、従来では構築できない芳香族化合物を容易に合成可能とした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

人類の持続可能な生活を維持する上で、豊富に存在する資源を利用することや、稀少資源の再利用が重要となる。鉄は安価で安全であり、白金族を用いた触媒は何度も回収・再利用可能である。また、中性廃棄物は環境への負荷が低く、大量合成などへの実用的な応用が可能となる。芳香族化合物は様々な機能性材料や医薬品の母核であり、今回開発した手法を用いることで、新たな機能性候補化合物の合成が可能となり、社会の発展へと繋がる。

研究成果の概要(英文)：Environmentally friendly synthetic method to construct various aromatic compounds is valuable in the scientific fields, such as pharmaceutical and industrial chemistries and so on. Therefore, the development of reactions using the inexpensive and safe iron salt catalysts and the reusable heterogeneous platinum group metal catalysts are eagerly desired from view point of environment maintenance. Furthermore, the reactions generating the neutral wastes are useful without the corrosion of reaction apparatus and additional quench. We have developed the catalytic synthetic methods to give various aromatic products together with the generation of the neutral water, methanol, silanol and hydrogen. The present clean approaches are expected to construct the novel functional compounds in large scales.

研究分野：有機化学

キーワード：中性廃棄物 鉄触媒 不均一系触媒

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

芳香環を含む有機化合物の効率的合成や官能基選択的変換法の開発は、新たな医薬品や機能性材料を創製する上で重要である。また、環境に優しい方法論の開発は、地球環境保全へと繋がるため、多くの研究者が活発に検討している。我々は、地殻に多く存在する鉄塩を触媒として、ベンジル位に置換したアルコキシ基やシロキシ基を脱離基に利用した反応開発を継続して遂行している(*Org. Lett.* 2015, 17, 434; *Chem. Eur. J.* 2014, 20, 510; *Chem. Eur. J.* 2014, 20, 2631; *Org. Lett.* 2013, 15, 5282; *Chem. Eur. J.* 2012, 18, 16608 etc.)。また、活性炭担持型白金族金属は不均一系触媒として、反応後は容易に回収・再利用でき、当研究室ではアルコール類の不均一系触媒的脱水素反応を基盤とした酸化反応を開発している(*Adv. Synth. Catal.* 2015, 357, 1205; *Green Chem.* 2014, 16, 3439)。また、取り出した水素の利用(還元など)にも成功している(*Adv. Synth. Catal.* 2015, 357, 3667; *Adv. Synth. Catal.* 2012, 354, 777)。今回、これら基盤反応を利用した環境調和型反応を開発すると共に、酸素をクリーンな酸化剤とした新規反応を達成した。

### 2. 研究の目的

有機合成において、地球環境に優しい方法論の開発は重要であり、反応の進行に伴い発生する廃出物が中性であることは、反応媒体(容器)の劣化を抑制するのみならず反応処理操作を簡略化(中和工程の除去など)できるため有用である。今回、水・メタノール・シラノール・水素などの中性廃棄物を副生する芳香族群の触媒の創製ならびに変換法を開発する目的で研究を遂行した。触媒として、安価な汎用ルイス酸である鉄触媒や、Pd/Cなどの回収・再利用可能な不均一系触媒を選択した。また、アレーンのC-H活性化を基盤としたFriedel-Crafts反応やDiels-Alder反応などのアトムエコノミーに優れた方法論を主とした骨格変換法を検討した。これらは、環境負荷低減型の反応として有用であり、多様な芳香族群の構築ならびに官能基選択的変換を可能とする。

Figure 1: 環境負荷低減型反応



### 3. 研究の方法

通常の有機反応装置を用い、(1)ルイス酸を触媒とした環境負荷低減型反応、(2)不均一系触媒的脱水素反応を基盤とした骨格構築法、(3)不均一系触媒的酸素酸化を基盤とした骨格変換法をキーワードに、それぞれ多様な反応を開発した。以下に詳述する。

### 4. 研究成果

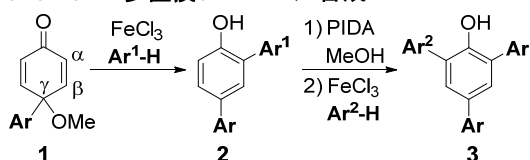
#### (1) ルイス酸を触媒とした環境負荷低減型反応

一般的な脱離基(Halogen, AcO-, TsO etc.)は酸性物質由来であり、容器の腐食や中和工程が必要となる。申請者は既に、ベンジル位に置換したメトキシ基(MeO)やシロキシ基(SiO)がFeCl<sub>3</sub>触媒的に脱離し(論文1など)、様々な骨格変換法(アレーン、アジド、アリル基導入など)として適用出来ることを報告している。これらの方法論では、一般に脱離基としては機能しないMeOやSiO基が、メタノールやシラノールの様な中性廃棄物として廃出されるため有用である。

#### ① ポリアレーン置換フェノール合成

4-置換フェノールのPIDA酸化により容易に調製される1,4-シクロヘキサジエノン(**1**)の4位にアリール基とMeO基を導入することで、MeO基を脱離基としたFeCl<sub>3</sub>触媒的Friedel-Crafts反応( $\alpha$ 置換)が進行し、*meta*-ターフェニル(**2**)が得られることを見出した(Scheme 1)。通常ルイス酸による**1**のケトン部位を活性化した反応が進行するが、FeCl<sub>3</sub>はベンジル位メトキシ基を選択的に活性化できる。また、再度MeOH中PIDA酸化に次ぐ鍵反応を繰り返すことで2,4,6-トリアリールフェノール(**3**)が合成可能である。Friedel-Crafts反応は、アレーンのC-H結合活性化を介した反応であり、アトムエコノミーに優れた多置換フェノール合成法として有用である(論文7)。

Scheme 1: 多置換フェノール合成

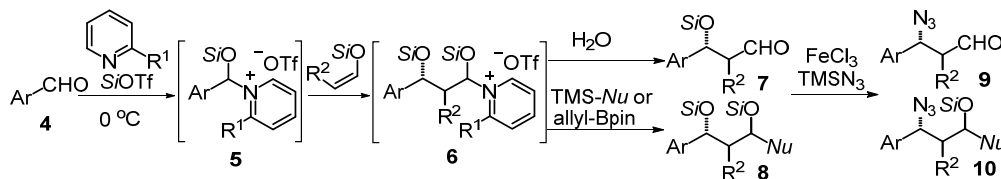


#### ② 芳香族アルデヒド選択的官能基法

我々は、鉄触媒を用いてベンジルシロキシ(SiO)基を脱離基とした反応を開発している。通常、シロキシ基は水酸基の保護体として用いられるが、FeCl<sub>3</sub>触媒的に活性化できる特異な反応性を有している。ベンジルシロキシ体(**7**, **8**)の新たな官能基選択的反応を見出し(Scheme 2)、成績体(**7**, **8**)のFeCl<sub>3</sub>触媒的アジド化(**9**, **10**合成)による選択的官能基化を達成した(論文5)。ベンズアルデヒド(**4**)は、ピリジン誘導体存在下シリルトリフラート(SiOTf)と反応するとピリジニウ

ム塩中間体(5)となり、アセトアルデヒド由来シリルエノールエーテルの求核付加により、脂肪族アルデヒド由来ピリジニウム塩(6)となる。6は比較的安定であり、水処理によりアルデヒド体(7)へ、また強い求核種と反応させることで1,3-ジオール誘導体(8)となる。芳香族アルデヒドを選択的に変換できる有用な手法であり、中間体5に対するFriedel-Crafts反応によるアリール化ならびにアリルシラン求核種によるアリル化などにも適用できることを見出した(論文2)。

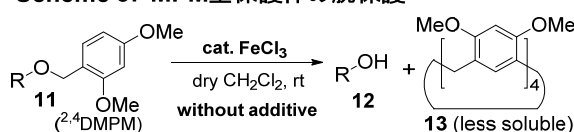
**Scheme 2: 芳香族アルデヒドの官能基選択的変換法**



### ③ MPM型保護基の脱保護

MeO基を脱離基とする手法は、アルコールを基点にすれば脱保護法と見なすことが出来る。既にアルコールのメキシフェニルメチル(MPM)保護体の脱保護がFeCl<sub>3</sub>触媒のみで達成できることを報告している(*Org. Lett.* 2015, 17, 434)。これは、FeCl<sub>3</sub>触媒的Friedel-Crafts反応が分子間で進行するためである。特に2,4-DMPM保護体(11)を基質とした場合には、難溶性の13が生成し、濾過するのみで純度の高いアルコール体(12)を得ることができる(Scheme 3)。更に、カルボン酸MPMならびに2,4-DMPM保護体のクリーンな脱保護法としても開発した(論文8)。

**Scheme 3: MPM型保護体の脱保護**



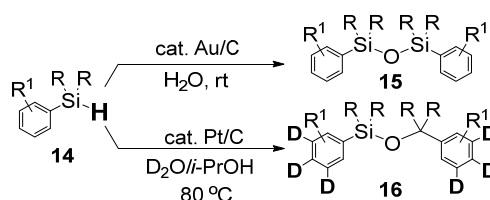
### (2) 不均一系触媒的脱水素反応を基盤とした骨格構築法

H<sub>2</sub>は還元剤や金属の活性化剤として利用される以外に、次世代エネルギーとしても注目されており、有機化合物からの効率的な脱水素反応によるH<sub>2</sub>製造法の確立が望まれている。H<sub>2</sub>は、引火性気体であるため厳重な管理が必要とされることから、用事調製法の開発が強く望まれ、効率の良い有機水素キャリア(有機ハイドライド)の探索研究が盛んに実施されている。また、Pd/CやPt/Cに代表される不均一系触媒は、容易に回収・再利用が可能であり環境調和型の触媒として有用である。

### ① ヒドロシランと水の酸化的カップリングによるジシロキサン合成

ジシロキサン(15)は機能性材料や檜山クロスカップリング反応の原料として利用される。通常、ヒドロシラン(14)を触媒的にシラノールへと変換後、脱水縮合により合成される。我々は、不均一系金炭素(Au/C)を触媒として、水を酸化剤としたジシロキサン(15)合成を達成した(Scheme 4)。副生物は水素のみであり、クリーンな酸化法として有用である。また、副生(重)水素を金属の活性化剤として重水による芳香環の多重重水素化法(16合成)として応用した(論文10)。

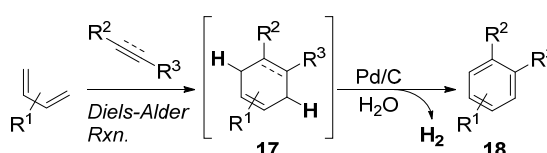
**Scheme 4: Au/C触媒的ジシロキサン合成**



### ② 不飽和シクロヘキサン体の脱水素反応によるベンゼン環合成

不飽和シクロヘキサン環(17)の脱水素反応には、白金族触媒存在下高温条件が必要とされる。我々は、水中Pd/Cを触媒とすることで、比較的緩和な反応条件下脱水素型芳香化が進行し、多置換ベンゼン(18)が生成することを見出した(Scheme 5)。17は、ジエンと多重結合のDiels-Alder反応により構築できるため、ジエンと多重結合を基質にしたOne-potベンゼン環合成法として利用価値が高い。副生物は水素のみであり、水はPd/Cが潜在的に保有する発火性を抑制しているため、クリーンで安全な手法である(論文4)。

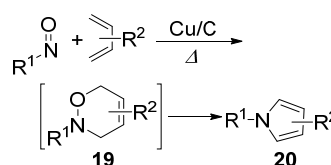
**Scheme 5: Pd/C触媒的脱水素型芳香化**



### ③ N-O開裂を基盤としたピロール環構築

また、ニトロソ体とジエンのヘテロDiels-Alder反応により得られる19を、Cu/Cを触媒として無溶媒条件下加熱すると、一挙にピロール(20)が生成することを見出した(Scheme 6, 論文3)。Cu/C触媒的にN-O結合が切断できる新規概念を有する反応様式であり、今後の応用検討が期待される。

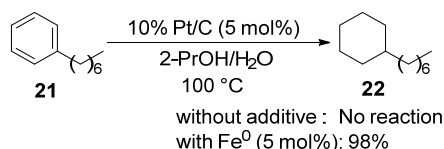
**Scheme 6: Cu/C触媒的ピロール合成**



④ 2-PrOH を水素源とした核還元反応

核還元反応は多様なシクロヘキサン環を合成する上で重要であるが、芳香環は共鳴安定化されるため、核還元反応には強力な還元剤である H<sub>2</sub> の過剰使用が必須であった。我々は、Pt/C-Fe 共触媒存在下 2-PrOH を水素源とした核還元反応(21→22)が進行することを見出した(Scheme 7)。Fe を添加しない場合は反応が全く進行せず、Fe の添加あり・なしで反応の on-off を完全に制御できることは学術的に非常に興味深い結果である (論文投稿中)。

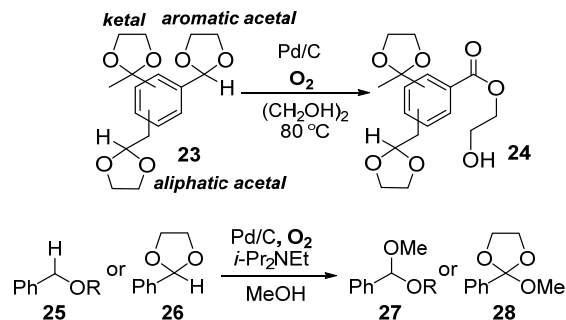
Scheme 7: 2-PrOH を水素源とした核還元反応



(3) 不均一系触媒的酸素酸化を基盤とした骨格変換法

アセタール・ケタールはアルデヒド・ケトンの保護体であり、直接変換することは困難である。また、一般に酸性条件下脱保護し、連続する官能基化により多様な化合物へと変換される。この脱保護は、アセタールよりケタールが優先されるため、ケタール存在下アセタールのみを官能基変換することも困難である。我々は、Pd/C 触媒を用いて酸素雰囲気下、芳香族アセタール(23)選択的な酸化的開裂反応を開発した(Scheme 8, 論文 9)。また、塩基存在下ではアセタールが安定化されることを利用し、ベンジルメチルエーテル(25)や芳香族アセタール(26)へのベンジル位メトキシ化反応へと応用し、従来合成困難な混合アセタール(27)やオルトエステル(28)を容易に構築できる点でも有用である(論文 6)。酸素は反応後水へと変換されるため、クリーンな酸化的官能基変換法として価値がある。

Scheme 8: ベンジル位の酸素酸化的官能基化



以上、大別して3種の方法論による環境負荷低減型の反応を開発した。中性物質のみを副生するクリーンな手法であり、ターゲット分子の大量合成などに利用されることが期待される。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 10 件)

- ① Y. Sawama, T. Kawajiri, Y. Yamamoto, Y. Shishido, R. Goto, Hi. Sajiki; Acetal Elimination Reaction Accompanied with Regioselective Ring Opening of 1,4-Bisacetal-1,4-epoxy-1,4-dihydronaphthalenes; *Heterocycles*, **2019**, *99*, 126-133. DOI: 10.3987/COM-18-S(F)50
- ② T. Kawajiri, M. Kato, H. Nakata, R. Goto, S. Aibara, R. Ohta, H. Fujioka, H. Sajiki, Y. Sawama; Chemoselective Nucleophilic Functionalizations of Aromatic Aldehydes and Acetals via Pyridinium Salt Intermediates; *J. Org. Chem.*, **84**, 3853-3870 (2019). [Selected as a Cover Picture] DOI: 10.1021/acs.joc.8b02965
- ③ N. Yasukawa, M. Kuwata, T. Imai, Y. Monguchi, H. Sajiki, Y. Sawama; Copper-catalyzed pyrrole synthesis from 3,6-dihydro-1,2-oxazines; *Green Chem.* **20**, 4409-4413 (2018). [Selected in SYNFACTS 2019, 15(01): 0074] DOI: 10.1039/C8GC01373J
- ④ N. Yasukawa, H. Yokoyama, M. Masuda, Y. Monguchi, H. Sajiki, Y. Sawama; Highly-functionalized arene synthesis based on palladium on carbon-catalyzed aqueous dehydrogenation of cyclohexadienes and cyclohexenes; *Green Chem.*, **20**, 1213-1217 (2018). DOI: 10.1039/C7GC03819D
- ⑤ T. Kawajiri, R. Ohta, H. Fujioka, H. Sajiki, Y. Sawama; Aromatic Aldehyde-Selective Aldol Addition with Aldehyde-Derived Silyl Enol Ethers; *Chem. Commun.*, **54**, 374-377 (2018) DOI:10.1039/C7CC08936H
- ⑥ N. Yasukawa, T. Kanie, M. Kuwata, Y. Monguchi, H. Sajiki, Y. Sawama; Palladium on Carbon-Catalyzed Benzylic Methoxylation for Synthesis of Mixed Acetals and Orthoesters; *Chem. Eur. J.*, **23**, 10974-10977 (2017). [Selected as a Hot paper] DOI: 10.1002/chem.201702278
- ⑦ Y. Sawama, M. Masuda, R. Nakatani, H. Yokoyama, Y. Monguchi, T. Dohi, Y. Kita, H. Sajiki; Site-Selective Iron(III) Chloride-Catalyzed Arylation of 4-Aryl-4-methoxy-2,5-cyclohexadienones for the Synthesis of Polyarylated Phenols; *Adv*

*Synth. Catal.* 358, 3683-3687 (2016). [selected as a Very Important Publication (VIP) and a cover picture]

DOI: 10.1002/adsc.201600577

- ⑧ Y. Sawama, M. Masuda, A. Honda, H. Yokoyama, K. Park, N. Yasukawa, Y. Monguchi, H. Sajiki; Additional Nucleophile-Free FeCl<sub>3</sub>-Catalyzed Green Deprotection of 2,4-Dimethoxyphenylmethyl-Protected Alcohols and Carboxylic Acids; *Chem. Pharm. Bull.* 64, 778 (2016).  
DOI: 10.1248/cpb.c16-00161
- ⑨ N. Yasukawa, S. Asai, M. Kato, Y. Monguchi, H. Sajiki, Y. Sawama; Palladium on Carbon-Catalyzed Chemoselective Oxygen Oxidation of Aromatic Acetals; *Org. Lett.* 18, 5604-5607 (2016).  
DOI: 10.1021/acs.orglett.6b02833
- ⑩ Y. Sawama, M. Masuda, N. Yasukawa, R. Nakatani, S. Nishimura, K. Shibata, T. Yamada, Y. Monguchi, H. Suzuka, Y. Takagi, H. Sajiki; Disiloxane Synthesis Based on Silicon-Hydrogen Bond Activation Using Gold and Platinum on Carbon in Water or Heavy Water; *J. Org. Chem.* 81, 4190-4195 (2016).  
DOI: 10.1021/acs.joc.6b00556

[学会発表] (計 23 件)

- ① 三木悠矢, 澤間善成 他、水中で進行する Cu/C 触媒的 N-O 結合開裂反応、日本薬学会第 139 年会 (2019)
- ② 川尻貴大, 澤間善成 他、Aromatic Aldehyde/Acetal-Selective Aldol Reaction via Pyridinium Salt Intermediates、IKCOC-14 (2018)
- ③ 安川直樹, 澤間善成 他、Pd/C-catalyzed aromatization of alicyclic substrates in water、56th ACS National Meeting & Exposition (2018)
- ④ 川尻貴大, 澤間善成 他、Chemoselective Functionalization of Aromatic Aldehyde via Pyridinium-Type Salt Intermediate、56th ACS National Meeting & Exposition (2018)
- ⑤ 阪一穂, 澤間善成 他、2-プロパノールを水素源とした Pt/C-Fe 触媒的芳香核還元反応、第 114 回有機合成シンポジウム (2018)
- ⑥ 安川直樹, 澤間善成 他、3,6-ジヒドロ-1,2-オキサジン誘導体を基質とした Cu/C 触媒的 タンデム型ピロール合成法、第 113 回有機合成シンポジウム (2018)
- ⑦ 川尻貴大, 澤間善成 他、脂肪族アルデヒド共存下アセタール選択的に進行する 向山アルドール反応の開発、第 113 回有機合成シンポジウム (2018)
- ⑧ 川尻貴大, 澤間善成 他、アセタールの脱離を鍵とした多置換ナフトール誘導体の合成、日本薬学会第 138 年会 (2018)
- ⑨ 鋤田麻里奈, 澤間善成 他、3,6-ジヒドロ-1,2-オキサジン誘導体を基質とした Cu/C 触媒的 タンデム型ピロール合成法、日本薬学会第 138 年会 (2018)
- ⑩ 川尻貴大, 澤間善成 他、Aromatic Aldehyde-Selective Functionalization via Pyridinium-Type Salt Intermediate、日本化学会第 98 春季年会 (2018)
- ⑪ 安川直樹, 澤間善成 他、Palladium on carbon-catalyzed dehydrogenative aromatization of unsaturated alicyclic hydrocarbon derivatives in water、日本化学会第 98 春季年会 (2018)
- ⑫ 川尻貴大, 澤間善成 他、芳香族アルデヒド選択的向山アルドール反応の開発、第 48 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会 (2017)
- ⑬ 安川直樹, 澤間善成 他、Pd/C 触媒的脱水素反応を経由する水中アレーン合成法の開発、日本化学会秋季事業第 7 回 CSJ 化学フェスタ (2017)
- ⑭ 安川直樹, 澤間善成 他、水中で進行するシクロヘキサジエン類の Pd/C 触媒的脱水素芳香化反応、日本プロセス化学会 2017 サマーシンポジウム (2017)
- ⑮ 安川直樹, 澤間善成 他、水中 Pd/C を触媒とした環状基質の脱水素型芳香化反応、第 111 回有機合成シンポジウム (2017)
- ⑯ 川尻貴大, 澤間善成 他、ピリジニウム塩を鍵中間体とする芳香族アルデヒド選択的求核種導入法と応用、第 15 回次世代を担う有機化学シンポジウム (2017)
- ⑰ 安川直樹, 澤間善成 他、シクロヘキサジエン類の触媒的脱水素反応を鍵とするピアリール合成法の開発、日本薬学会第 137 年会 (2017)
- ⑱ 安川直樹, 澤間善成 他、芳香族アセタールの環境調和型酸化的変換法とその応用、第 119 回触媒討論会 (2017)
- ⑲ 川尻貴大, 澤間善成 他、芳香族アルデヒドを基質とした官能基選択的求核種導入反応と応用、第 6 回 CSJ Chemistry Festa (2016)
- ⑳ 川尻貴大, 澤間善成 他、アルデヒド由来シリルエノラートを用いた芳香族アルデヒド選択的求核種導入反応の開発、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 (2016)
- ㉑ 澤間善成、安川直樹 他、パラジウム炭素触媒とした芳香族環状アセタールの酸素酸化反応、第 46 回複素環化学討論会 (2016)

- ② 澤間善成, 朴貴煥 他、アルコールならびにカルボンの酸 MPM 型保護体からの鉄触媒的脱保護法、日本プロセス化学会 2016 サマーシンポジウム (2016)
- ③ 浅井彰太, 澤間善成 他、第 1 級アルコールからの Pd/C 触媒的脱水素反応を利用した水素合成法、第 5 回 JACI/GSC シンポジウム (2016)

[図書] (計 1 件)

- ① Yoshinari Sawama, *New Horizons of Process Chemistry – Scalable Reactions and Technologies –*, Eds. by Kiyoshi Tomioka, Takayuki Shioiri, Hironao Sajiki, 'Environment-Friendly Iron-Catalyzed Reactions', 51-63, Springer Nature, Singapore, 2017, ISBN: 978-981-10-3420-6