

令和 2 年 5 月 19 日現在

機関番号：23803

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08214

研究課題名(和文) 配位子による位置選択性制御を活用した新規触媒反応の開発と多置換化合物合成への展開

研究課題名(英文) Development of site-selective catalytic reactions controlled by ligands and their application to syntheses of multisubstituted compounds

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) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、従来の基質の性質を利用した位置選択性制御に代えて、ヒドロキシ基含有ホスフィン配位子およびパラジウムから成る触媒により位置選択性を制御することで、N-無置換インドールのC3位選択的アリール化反応を開発した。さらに、N-無置換1H-ピロールの位置選択的アリール化を実現し、これまで合成例の少ない2,2,5-三置換2H-ピロールを得た。また、開発したそれらの位置選択的反応を活用し、様々な多置換インドール類および多置換ピロール類を効率的に合成した。本研究により、従来困難だった位置での選択的反応が実現し、多様な置換パターンを有する化合物群の迅速かつ効率的合成が可能になると期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究を通じて、従来の方法のように基質の性質を利用して位置選択性を制御するのではなく、金属触媒とともに用いる配位子により位置選択性を制御することで、基質適用範囲の拡大が期待できる。また、適切な構造の配位子を既存の配位子から選択したり、新規配位子をデザインすることで、様々な反応への展開が容易になると考えられる。有機合成化学において重要な合成ターゲットである種々の多置換複素環化合物のワンポット合成法が確立すれば、化合物ライブラリー合成や医薬品の生産において強力な手法となると考えられる。また、合成の効率化により試薬やエネルギーの使用量が減少し、環境への負荷の低減につながると期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, ligand-controlled C3-selective arylation of N-nonsubstituted indoles was achieved using a catalyst derived from palladium and dihydroxyterphenylphosphine (DHTP).

In case of 3-substituted indole, dearomative C3-arylation proceeded to afford indolenines, which can be converted into indolines. In addition, 2,3-disubstituted benzofurans were synthesized from readily available 2-chlorophenols by using Pd-DHTP catalyst. Based on these reactions, ligand-controlled site-selective arylation of N-nonsubstituted 1H-pyrrole was developed. By changing the ligand, C2- and C3-selectivity was efficiently switched. From 2,5-disubstituted 1H-pyrroles, dearomative C2-arylation proceeded and 2,2,5-trisubstituted 2H-pyrroles were successfully obtained. Use of these site-selective arylation enabled efficient synthesis of various multisubstituted indoles and pyrroles. These methods will be powerful tools for rapid and efficient synthesis of multisubstituted compounds.

研究分野：有機合成化学

キーワード：位置選択的 配位子 パラジウム インドール ピロール アリール化 脱芳香族化

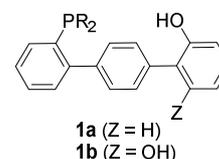
## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

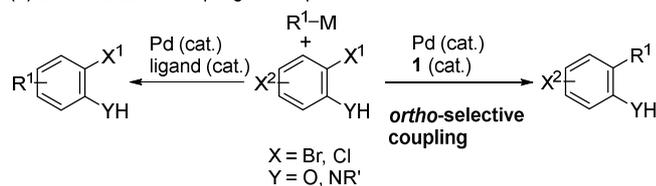
医薬品や機能性材料をなどの有用化合物の合成はこれまで、様々な有機合成反応を駆使することで達成されてきた。とりわけ、クロスカップリングは重要な炭素-炭素結合形成反応の一つであり、数多くの反応が開発され、利用されてきた。位置選択的クロスカップリングは官能基の選択的変換を可能とし、高度に置換された有機化合物の合成において工程数短縮や収率向上につながることから、合成の効率化に有用である。加えて、医薬品候補化合物の探索に用いられる化合物ライブラリーの構築に重要な、多様な置換パターンを有する化合物群の合成も容易になる。一般的には反応性の異なる官能基を複数個導入した基質を用いることで反応の位置選択性が制御されるが、このような基質の合成は困難な場合も多い。一方、より合成しやすい、同一の官能基を複数個有する基質を用いる例として、電子的性質の差や立体障害を利用した位置選択性制御がある。また近年、炭素-水素結合(C-H結合)の直接的官能基化の進展に伴い、基質上の配向基により炭素に結合した水素を直接位置選択的に変換する例が多く報告されている。しかし、これらの反応では位置選択性の程度は基質の性質に大きく依存することから、利用可能な基質や反応点が限られていた。そこで近年、触媒による位置選択性の制御が注目を集めてきており、適切な触媒を選択することで、望みの反応点での位置選択的クロスカップリングが可能となる反応例が報告されてきている。特に、金属と共に触媒を構成する配位子を代えることにより位置選択性を制御することができれば、位置選択的反応をより一般化できると期待されることから、様々な新規配位子の開発やそれらを用いた反応が検討されている。しかし、それらの配位子を用いた反応や適用可能な基質は未だに限られており、さらなる発展が望まれる。

最近、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 **1** (Figure 1)を開発し、**1**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 カップリングや菌頭カップリングが進行することを報告した(Scheme 1a)。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。本反応では塩基存在下、触媒がマグネシウムやリチウム等の金属を介してジハロゲン化フェノールなどの基質と複合体を形成することにより、立体障害が大きいため反応性が低く従来の配位子を用いた場合には反応が進行しなかった基質のオルト位選択的にクロスカップリングが進行する。そして、これらの反応を活用し、安価で入手容易なハロゲン化合物であるジクロロフェノール類やジクロロアニリン類を出発原料とする二置換ベンゾフラン類およびインドール類のワンポット合成を報告している。さらに、同触媒を用いると、無置換インドールと塩化アレーンの反応において、C3位選択的にC-Hアリール化が進行することが明らかとなった(Scheme 1b)。しかし、本配位子の適用可能な反応および基質は限定されているため、クロスカップリングにおける配位子による位置選択性の制御をより一般化するためには、さらなる検討が必要である。

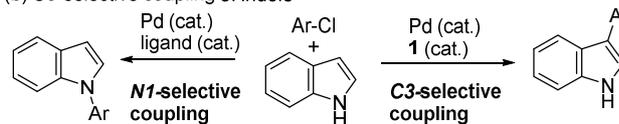
Figure 1.



(a) Ortho-selective coupling of halophenols/anilines



(b) C3-selective coupling of indole



Scheme 1.

### 2. 研究の目的

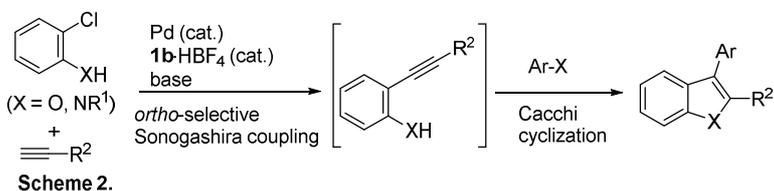
本研究では、医薬品候補化合物等の様々な多置換化合物の効率的合成に役立つと期待される新規位置選択的触媒反応の開発とそれらを活用した多置換化合物の合成法の確立を目的に研究を行う。従来の基質の性質を利用した位置選択性制御に代えて、ヒドロキシ基含有ホスフィン配位子 **1** を始めとする配位子および金属から成る触媒を用いて配位子により位置選択性を制御する。これにより既存の配位子と異なる位置選択性・高い反応性を示す反応を開発する。さらに、開発した位置選択的反応を活用しワンポット合成を行い様々な多置換化合物を効率的に合成する。本研究により、従来困難だった位置での選択的反応が実現し、医薬品候補化合物ライブラリーを始めとする、多様な置換パターンを有する化合物群の迅速かつ効率的合成が可能になると期待される。

### 3. 研究の方法

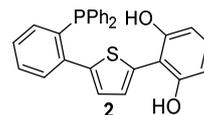
(1) 配位子 **1** およびその誘導体による位置選択性制御を活用した多置換ベンゾフランおよび多置換インドールの合成

これまでに開発した、パラジウム-**1b**触媒を用いる二置換ベンゾフラン類およびインドール類のワンポット合成の手法をさらに発展させ、2-クロロフェノールおよび2-クロロアニリンと末端アルキンの菌頭カップリングで得られる2-アルキニルフェノール/2-アルキニルアニリンにア

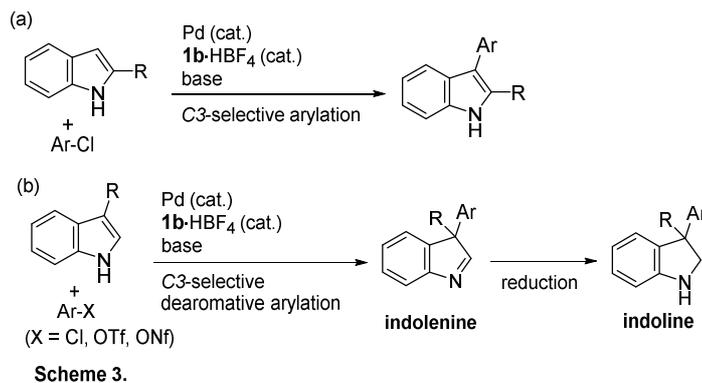
リール化剤を反応させ、Cacchi 型環化反応を連続して行えば、2,3-二置換ベンゾフラン/2,3-二置換インドールがワンポットで合成できると考えた(Scheme 2), そこで、2-クロロフェノールおよび2-クロロアニリン誘導体を原料に用いて反応条件の検討を行った。



また、配位子 1 の誘導体としてチオフェン環を有する 2 及びその類縁体を合成し、それらの配位子を用いてインドール合成の検討を行った。(2) 配位子 1 を用いる位置選択性制御を活用した N-無置換インドールの C3 位選択的アリール化

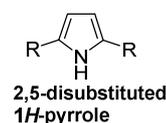


基質適用範囲の拡大を目指し、これまでに報告した反応条件で反応を行った場合に低収率であった 2-置換インドールのアリール化について反応条件のさらなる最適化を行った(Scheme 3a)。また、同様に収率が低かった 3-メチルインドールの脱芳香族的アリール化についても、反応条件のさらなる最適化および得られた 3,3-二置換インドレニンのより安定なインドリンへの還元条件の検討を行った(Scheme 3b)。そして得られた知見を基に、様々な 3-置換インドールを基質として用い脱芳香族的 C3 アリール化を検討した。



(3) 配位子による位置選択性制御を活用したピロールの位置選択的アリール化

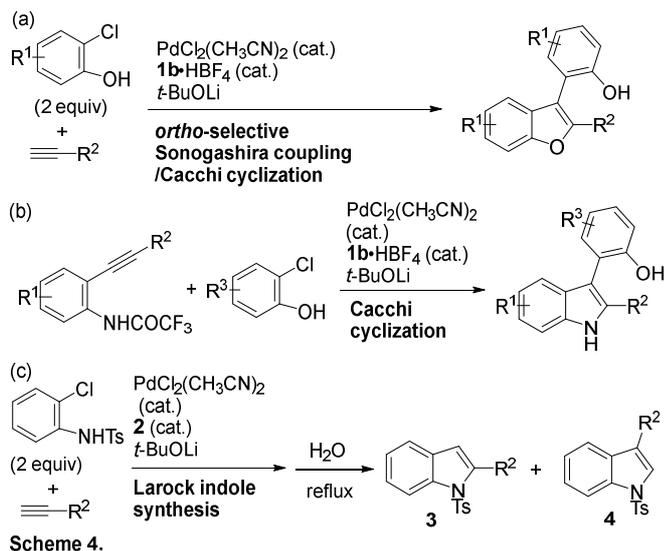
クロロアレーンを用いる N-無置換インドール類の C3 位選択的 C-H アリール化の反応開発で得た知見を基に、クロロアレーンを用いるピロールの位置選択的アリール化について検討した。ピロールの窒素原子無保護の場合、一般的に N アリール化が進行しやすいが、塩基として *t*-BuOLi を用いることで、ピロールの窒素原子無保護でも C アリール化が進行するのではないかと考えた。また、2,5-二置換 1H-ピロールの 2 位でアリール化が進行すれば、2H-ピロールが得られる。そこで、2,5-二置換 1H-ピロールを基質として用い反応条件を種々検討した。



#### 4. 研究成果

(1) 配位子 1 およびその誘導体による位置選択性制御を活用した多置換ベンゾフランおよび多置換インドールの合成

まず始めに 2,3-二置換ベンゾフランのワンポット合成について検討した。菌頭カップリングを行った後の Cacchi 環化において、種々のハロアレーンを反応剤として加えて反応を行ったが、目的物はほとんど得られなかった。しかし、2 当量の 2-クロロフェノール類を用いて菌頭カップリングを行うと、ベンゾフランの C3 位にフェノールが導入された目的の 2,3-二置換ベンゾフランがわずかに得られた(Scheme 4a)。そこで反応条件の最適化を行ったところ、目的物の収率が大きく向上した。また、1 当量の 2-クロロフェノール類を用いて菌頭カップリングを行ったのちにさらに 2-クロロフェノール類 1 当量を加えて反応を行うと、異なる置換基を持つフェノールをベンゾフランの C3 位に導入可能であることを見出した。本反応では、配位子 1b が 2-クロロフェノールを捕捉することで、菌頭カップリングのみならず Cacchi 環化が円滑に進行したものと考えられる。



続いて、2,3-二置換インドールのワンポット合成について検討した。様々な保護基でアミノ基を保護した 2-クロロアニリンおよびハロアレーンを用いて検討を行ったが、2-クロロアニリン類からワンポットで 2,3-二置換インドール類を得ることはできなかった。そこで、別途合成した 2-アルキニルアニリンと 2-クロロフェノール類を用いる Cacchi 環化について検討した。その結果、

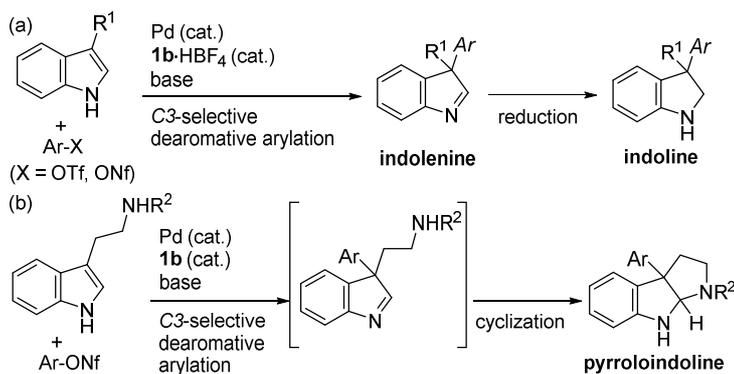
様々な保護基でアミノ基を保護した 2-クロロアニリンおよびハロアレーンを用いて検討を行ったが、2-クロロアニリン類からワンポットで 2,3-二置換インドール類を得ることはできなかった。そこで、別途合成した 2-アルキニルアニリンと 2-クロロフェノール類を用いる Cacchi 環化について検討した。その結果、

トリフルオロアセチル基でアミノ基を保護した基質において、パラジウム - **1b** 触媒を用いて反応を行うと、C3 位にフェノールが導入された目的の 2,3-二置換インドール類が中程度から良好な収率で得られた(Scheme 4b)。本反応においても、配位子 **1b** 以外の配位子では Cacchi 環化が全く進行しなかったことから、配位子 **1b** を用いることにより反応が円滑に進行したと考えられる。

また、配位子 **1** の類縁体である **2** を合成し、2-クロロアニリン誘導体と末端アルキンのカップリングについて検討した(Scheme 4c)。なお、菌頭カップリングで得られた 2-アルキニルアニリンを環化させ 2-置換インドール **3** とした。配位子 **1b** を用いると、菌頭カップリングが進行し、インドール **3** を中程度の収率で得る。一方、チオフェン骨格を持つ配位子 **2** を用いると、インドール **5** と共に 30%と低収率ではあるが 3-置換インドール **4** が得られた。反応経路を考察する実験の結果から、インドール **4** の生成は Larock インドール合成と同様の反応経路で進行していると考えられる。また、配位子 **2** と類似の構造の配位子を用いた反応の結果から、チオフェン部位と基質捕捉部位である 2 つのヒドロキシ基が共に反応の進行に重要であることが示唆された。

(2) 配位子 **1** を用いる位置選択性制御を活用した N-無置換インドールの C3 位選択的アリール化

2-置換インドールのアリール化では、溶媒、反応温度及び反応時間について条件を最適化することで目的物の収率が向上した。また、3-メチルインドールの脱芳香族的アリール化では、アリール化剤としてクロロアレンに代えてアリールトリフラートやノナフラートを用いると目的物の収率が大幅に向上することを見出した(Scheme 5a)。また、得られたインドレニンの還元条件について



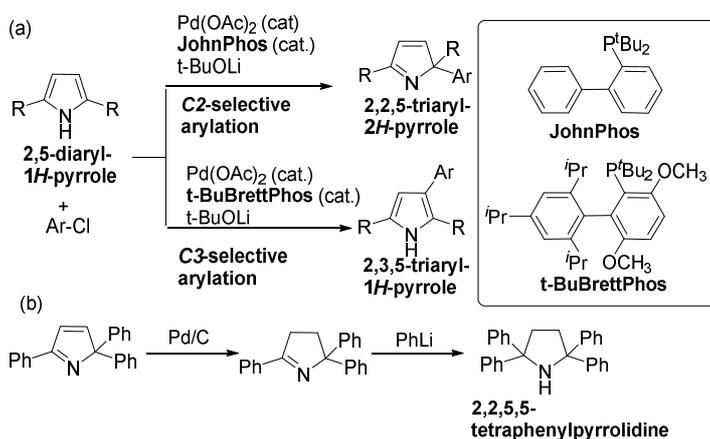
Scheme 5.

でも最適化の検討を行うことでインドリンの収率が向上した。そこで、これらの反応について最適化した反応条件を用いて基質一般性の検討を行ったところ、従来の反応条件を用いた場合と比較して基質適用範囲を拡大することができた。

さらに、3-置換インドールの脱芳香族的アリール化において、分子内に求核部位をもつ基質を用いればアリール化後に連続して分子内環化が進行するのではないかと期待し、トリプタミン誘導体を用いて反応を行った(Scheme 5b)。その結果、アリールノナフラートを用い、トリプタミンのアミノ基の保護基を適切に選択することにより反応は良好に進行し、目的とするピロロインドリンを高い収率で得た。

(3) 配位子による位置選択性制御を活用したピロールの位置選択的アリール化

2,5-二置換-1*H*-ピロールおよびクロロアレンを基質として反応条件を詳細に検討した結果、適切な配位子を選択することにより、2,5-二置換-1*H*-ピロールの C2 位選択的に脱芳香族的アリール化が進行し、これまでに合成例が少ない 2,2,5-三置換-2*H*-ピロールを得た(Scheme 6a)。さらに、*t*-BuBrettPhos のようなかさ高い配位子を用いると C3 位選択的アリール化が選択的に進行し、2,3,5-三置換-1*H*-ピロールを得た。これにより、一つの基質 (2,5-二置換-1*H*-ピロール) から配位子を変えることにより、2,5-三置換-2*H*-ピロールおよび 2,3,5-三置換-1*H*-ピロールを効率よく合成することができた。また基質一般性を検討したところ、本反応が様々な 2,5-二置換ピロール類およびクロロアレン類に適用可能であることを明らかにした。さらに、本合成で得られた 2,2,5-三置換-2*H*-ピロールを変換。一例として、2,2,5-トリフェニル-2*H*-ピロールを還元し、フェニルリチウムと反応させることでこれまで合成の報告例のない 2,2,5,5-テトラフェニルピロリジンを得た(Scheme 6b)。



Scheme 6.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yamaguchi, Miyuki; Fujiwara, Sakiko; Manabe, Kei	4. 巻 21
2. 論文標題 Synthesis of 2,2,5-Trisubstituted 2H-Pyrroles and 2,3,5-Trisubstituted 1H-Pyrroles by Ligand-Controlled Site-Selective Dearomative C2-Arylation and Direct C3-Arylation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 6972-6977
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b02559	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yamaguchi, Miyuki; Ogihara, Kota; Konishi, Hideyuki; Manabe, Kei	4. 巻 -
2. 論文標題 Synthesis of 2,3-disubstituted indoles from alkynylanilines and 2-chlorophenols using palladium-dihydroxyterphenylphosphine catalyst	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2020.151896	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yamaguchi Miyuki, Ozawa Hayato, Katsumata Haruka, Akiyama Tomoyo, Manabe Kei	4. 巻 59
2. 論文標題 One-pot synthesis of 2,3-disubstituted benzofurans from 2-chlorophenols using palladium-dihydroxyterphenylphosphine catalyst	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 3175 ~ 3178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2018.07.019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 1.Miyuki Yamaguchi, Kohei Suzuki, Yusuke Sato, Kei Manabe	4. 巻 19
2. 論文標題 Arylation of N-Unsubstituted Indoles with Aryl Chlorides and Triflates	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 5388-5391
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI: 10.1021/acs.orglett.7b02669	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 3. Miyuki Yamaguchi, Kei Manabe	4. 巻 15
2. 論文標題 Three-Step Synthesis of 2,5,7-Trisubstituted Indoles from N-Acetyl-2,4,6-trichloroaniline Using Pd-Catalyzed Site-Selective Cross-Coupling	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Organic and Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 6645-6655
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI: 10.1039/c7ob01547j	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計13件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Miyuki Yamaguchi, Kohei Suzuki, Yusuke Sato, Ryoya Hagiwara, Kanami Gayama and Kei Manabe
2. 発表標題 Pd-DHTP-Catalyzed C3-Selective Arylation of N-Unsubstituted Indoles with Aryl Chlorides and Triflates
3. 学会等名 The 27th French-Japanese Society of Medicinal and Fine Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 荻原巨汰、山口深雪、眞鍋 敬
2. 発表標題 パラジウム-DHTP 触媒を用いる 2,3-二置換インドールの合成
3. 学会等名 第65回日本薬学会東海支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山口深雪、藤原さき子、森結季子、眞鍋 敬
2. 発表標題 配位子による位置選択制御を用いた 2,5-二置換ピロールの脱芳香族的 C2 位アリール化および C3 位直接アリール化
3. 学会等名 第45回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤原さき子、山口深雪、眞鍋 敬
2. 発表標題 パラジウム触媒を用いる2,5-二置換1H-ピロールの位置選択的アリール化による三置換1H-ピロールおよび2H-ピロールの合成
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Pd-DHTP触媒を用いた塩化アレーンによる2-置換インドールおよび3-置換インドールのC3位選択的アリール化
2. 発表標題 莪山叶実、萩原諒也、山口深雪、眞鍋 敬
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山口深雪、鈴木康平、佐藤友亮、萩原諒也、眞鍋 敬
2. 発表標題 基質捕捉型配位子による反応の位置選択性制御を活用した多置換インドール類の合成
3. 学会等名 第113回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山口深雪
2. 発表標題 パラジウム触媒を用いる位置選択的反応の開発と多置換芳香族化合物類の合成への展開
3. 学会等名 平成30年度有機合成化学協会東海支部 若手研究者のためのセミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 秋原諒也、山口深雪、眞鍋 敬
2. 発表標題 Pd-DHTP触媒を用いる3-置換インドールの脱芳香族的アリール化によるインドレニン合成
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Pd - DHTP-Catalyzed C3-Selective Arylation of N-Unsubstituted Indoles with Aryl Chlorides and Triflates
2. 発表標題 Miyuki Yamaguchi, Kohei Suzuki, Yusuke Sato, Ryoya Hagiwara, Kanami Gayama and Kei Manabe
3. 学会等名 The 27th French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 荻原巨汰、山口深雪、眞鍋 敬
2. 発表標題 パラジウム-DHTP触媒を用いる2,3-二置換インドールの合成
3. 学会等名 第65回 日本薬学会東海支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山口深雪、眞鍋 敬:
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第63回日本薬学会東海支部総会・大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 秋浜建人、川口智也、山口深雪、眞鍋 敬
2. 発表標題 位置選択的反応を指向した新規DHTP類縁配位子の開発
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山口深雪、鈴木康平、佐藤友亮、萩原諒也、眞鍋 敬
2. 発表標題 基質捕捉型配位子による反応の位置選択性制御を活用した多置換インドール類の合成
3. 学会等名 第113回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

静岡県立大学医薬品化学分野 <a href="http://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/yakka/">http://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/yakka/</a>
--

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考