

令和 3 年 6 月 4 日現在

機関番号：34512

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06563

研究課題名(和文) 芳香環と不活性アルキンとの脱芳香族的Diels-Alder反応

研究課題名(英文) Dearomative Diels-Alder Reaction of Arenes with Unactivated Alkynes

研究代表者

沖津 貴志 (Okitsu, Takashi)

神戸薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：50441209

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：Diels-Alder反応は、ジエン(4成分)と求ジエン体(2成分)との[4+2]環化付加により六員環化合物を与える反応であり、有機合成化学上最も重要な反応に位置づけられる。今回、ナフタレンやチオフェンのような芳香環をジエンとして直接利用する不活性アルキンとの脱芳香族的Diels-Alder反応を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

芳香環をジエンとして直接利用する脱芳香族的 Diels-Alder反応は、多環式化合物を合成する上で魅力的な手法である。しかし、芳香環が有する高い芳香族安定化エネルギーを乗り越える脱芳香族的反応は一般的に難しいため、ジエンとして利用可能な芳香環は高反応性のものに限定される。今回、低反応性芳香環であるがゆえ利用例が少ないナフタレンやチオフェンをジエンとして用いる不活性アルキンとの脱芳香族的Diels-Alder反応を開発することに成功した。

研究成果の概要(英文)：Diels-Alder reaction, the cycloaddition of diene with dienophile leading to six-membered ring, is recognized as one of the most important reaction in synthetic organic chemistry. In this project, we developed dearomative Diels-Alder reactions of naphthalenes and thiophenes as dienes with unactivated alkynes as dienophiles.

研究分野：有機化学

キーワード：Diels-Alder反応 脱芳香族化 ナフタレン チオフェン アルキン タンデム反応

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

Diels-Alder (以下 DA) 反応は、ジエン (4π成分) と求ジエン体 (2π成分) との [4+2] 環化付加によりシクロヘキセンを与える反応であり、有機合成化学上最も重要な反応に位置づけられる。中でも、ベンゼン環のような芳香環をジエンとして直接利用する DA 反応は、安定な芳香族性を崩すことができる「脱芳香族的」な反応であることに加え、ピンクロ[2.2.2]オクタン骨格を有する架橋多環式化合物へと誘導できる魅力的な分子骨格構築法であり、古くから研究されている (Scheme 1)。しかし、その芳香族性を崩すためには厳しい反応条件が必要であることや環化付加体が低収率でしか得られない等の問題点がある。このため、DA 反応のジエンに利用できる芳香環は、高反応性のアントラセンやフラン、含窒素芳香環などに限られる。また、低反応性の芳香環をジエンとして用いる DA 反応には、高反応性のベンザインを求ジエン体に用いなければならないという制限がある。

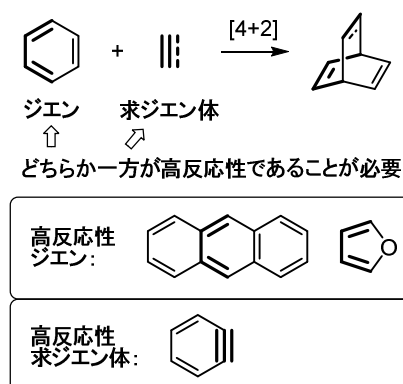
ベンゼン環のジエンとしての低反応性を解決する方法として、ベンゼン環をあらかじめ脱芳香族化して活性なジエンを調製後、DA 反応に付す間接的な手法がとられている (Scheme 2)。例えば、η² 型アレーン-レニウム錯体を用いる方法 (JACS 2001, 10756) や、フェノール類を超原子価ヨウ素試薬で処理して得られるマスクされた *o*-ベンゾキノ (MOB) を利用する方法 (Chem. Rev. 2004, 1383) があり、特に後者は天然物合成において現在でもよく利用されている (Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 4068)。しかし、超原子価ヨウ素試薬の酸化条件に耐える基質をデザインする必要はある。

今から 39 年前、Himbert らにより低反応性のベンゼン環とアレンとの分子内 DA 反応 (Himbert 環化付加) が加熱により首尾よく進行することが報告され (Angew. Chem. Int. Ed. 1982, 620)、最近 Houk と Vanderwal らにより本反応が協奏的に進行することが実験的・計算科学的に証明された (JACS 2013, 7339, Scheme 3)。このように、低反応性の芳香環をジエンとして直接利用し、不活性な求ジエン体と加熱のみで進行する DA 反応は、特殊な基質の活性化や特別な反応場を必要とせず中性条件下で行える最も理想的な環化付加反応と言えるが、Himbert 環化付加に追隨する DA 反応ははまだ報告されておらず、この分野のブレイクスルーが待たれている。

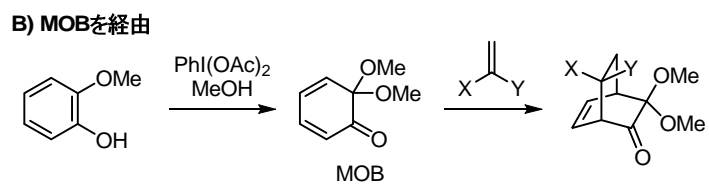
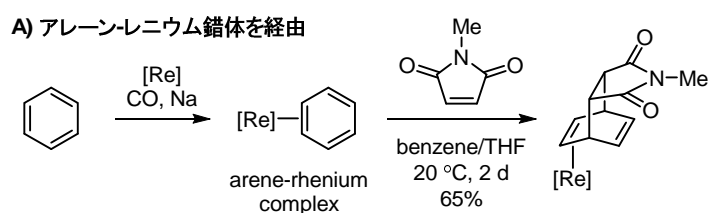
2. 研究の目的

今回申請者は、8,8'位に末端アルキンを有するピナフトール 1a を加熱すると、ナフトールと不活性アルキンとの脱芳香族的 DA 反応が進行し、環化付加体 2a が高収率で得られることを偶然発見した (Scheme 4)。これまでにナフトールをジエンとして直接利用する脱芳香族的 DA 反応は知られているが、環化付加体は低収率でしか得られない。したがって、ナフトールと不活性アルキンとの脱芳香族的 DA 反応は、適切な基質を設計すれば進行すると言える。そこで本研究では、これまで前例のない芳香環と不活性アルキンとの脱芳香族的 DA 反応について、その一般性を明らかにすることを目的とする。

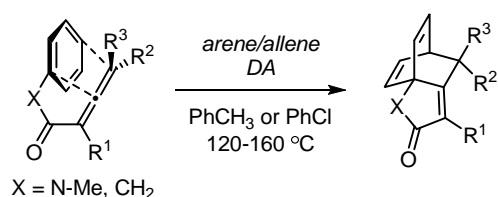
Scheme 1. 脱芳香族的DA反応



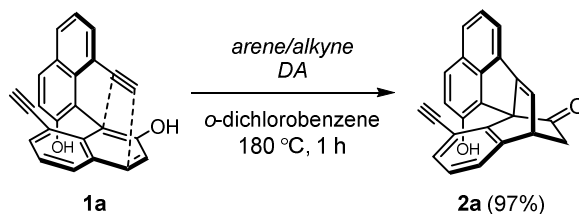
Scheme 2. ベンゼン環を脱芳香族化して活性ジエンを調製後、DA反応



Scheme 3. ベンゼン環をジエンとして直接利用するDA反応: Himbert 環化付加



Scheme 4. ナフトールと末端アルキンとの脱芳香族的DA反応



3. 研究の方法

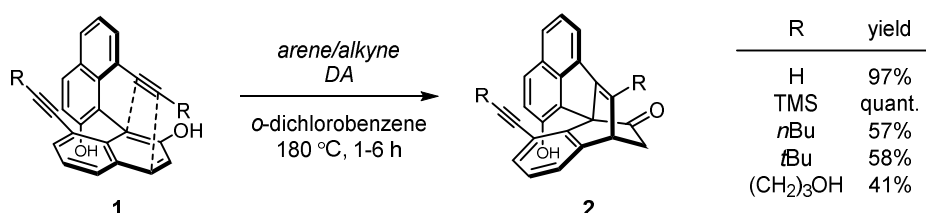
今回偶然発見した DA 反応は、ナフトールと末端アルキンがナフタレンのペリ位に配置された置換様式であることから、両者の反応点が強制的に近づけられていることが DA 反応を効率的に進行させるために必須と考えた。そこで、ナフタレンをテザーとする DA 前駆体を設計・合成し、その脱芳香族的 DA 反応を評価した。今回、ジエンとして用いる芳香環として、(1) ナフトール、(2) メトキシナフタレン、(3) チオフェン、の 3 種について検討した。

4. 研究成果

(1) ナフトールをジエンとする不活性アルキンとの脱芳香族的 DA 反応

はじめに、Scheme 4 における基質一般性について検討した。その結果、求ジエン体であるアルキンの置換基として TMS 基やアルキル基が適用可能であり、必ずしも電子求引性基が置換しなくても脱芳香族的 DA 反応が進行することを見出した (Scheme 5)。しかしながら、ジエンとして用いるナフトールの高反応性ゆえに、アルキンにフェニル基や電子求引性基が置換した DA 前駆体 **1** の調製が難しいことが判明した。

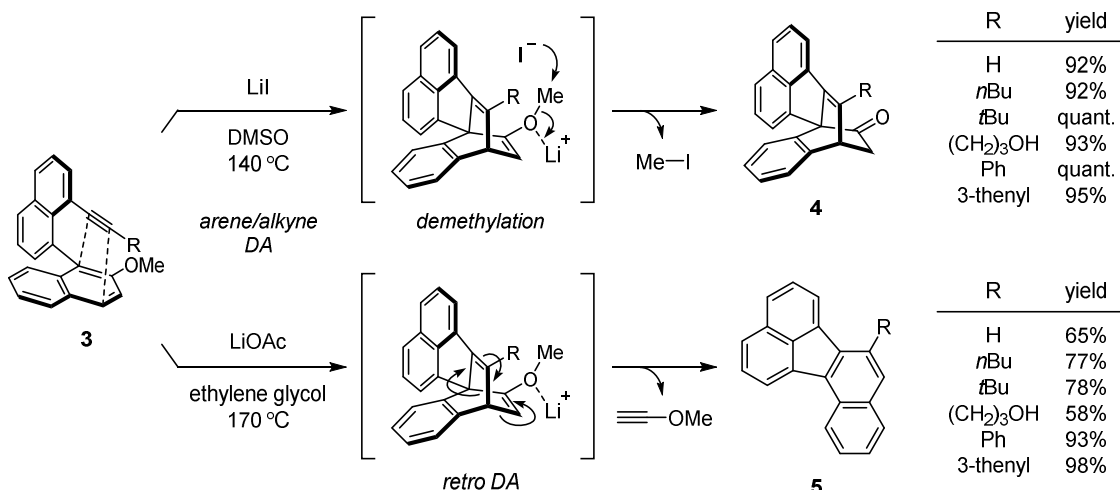
Scheme 5. ナフトールと不活性アルキンとの脱芳香族的 DA 反応



(2) メトキシナフタレンをジエンとする不活性アルキンとの脱芳香族的 DA 反応

上記の結果を踏まえ、ナフトールよりも取り扱いが容易なメトキシナフタレンを DA 反応のジエンとし、さらに **1** の構造をより単純化した DA 前駆体 **3** を設計し、この脱芳香族的 DA 反応について検討した (Scheme 6)。その結果、基質 **3** をヨウ化リチウム存在下 DMSO 中 140 °C で処理すると、DA 反応と脱メチル化反応がタンデム型で進行し、六環性架橋化合物 **4** を高収率にて与えることを見出した。また、基質 **3** を酢酸リチウム存在下エチレングリコール中 170 °C で処理すると、DA 反応と逆 DA 反応が連続的に進行し、ベンゾフルオランテン **5** が選択的に得られることも明らかにした (日本薬学会第 140 年会 26P-pm015S)。メトキシナフタレンをジエンとして直接利用する脱芳香族的 DA 反応はこれが初めての例である。本法では、アルキンの置換基としてアルキル基やアリール基が適用可能であったことから、アルキンの活性化は必要としないことを確認できた。反応条件を変えることで同一の基質 **3** から生成物 **4** と **5** を作り分けできる点において、本 DA 反応は合成的にも価値が高い。現在、さらなる基質一般性について検討中である。

Scheme 6. メトキシナフタレンと不活性アルキンとの脱芳香族的 DA 反応

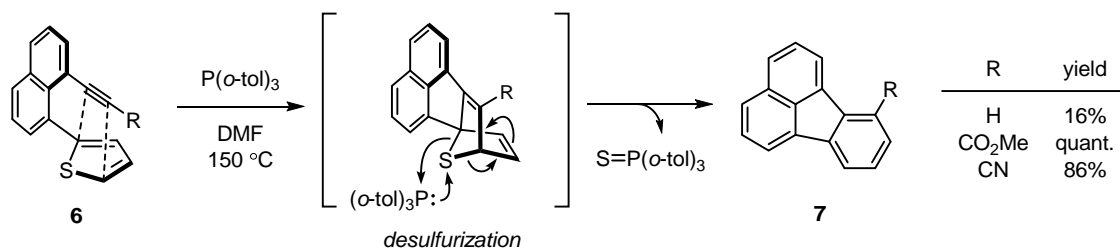


(3) チオフェンをジエンとする活性アルキンとの脱芳香族的 DA 反応

低反応性のヘテロ芳香環であるチオフェンをジエンとして直接利用する脱芳香族的 DA 反応は報告例が限られており、未だ開拓の余地が残されている。そこで、チオフェンを組み込んだ基質 **6** の脱芳香族的 DA 反応について検討した (Scheme 7)。その結果、トリ(*o*-トリル)ホスフィン共存下 DMF 中 150 °C で処理すると、DA 反応と脱硫反応がタンデム型で進行し、フルオランテン **7** が得られることを見出した (日本薬学会第 141 年会 27P01-325S)。本反応において生成物 **7**

を高収率で得るには、チオフェンの低反応性をカバーするために、電子求引性基を導入した活性アルキンを求ジエン体とすることが必須であった。

Scheme 7. チオフェンとアルキンとの脱芳香族的DA反応



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 沖津 貴志、加藤 鈴奈、白木 裕人、和田 昭盛、波多野 学
2. 発表標題 ヘテロ芳香環とアルキンとの分子内Diels-Alder反応
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 沖津 貴志、谷口 幹太、石井 陽、俣野 文隆、和田 昭盛
2. 発表標題 メトキシナフタレンとアルキンの分子内Diels-Alder反応
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

神戸薬科大学・生命有機化学研究室 https://www.kobepharma-u.ac.jp/ocls/

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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------