

平成 21 年 5 月 20 日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19750080
 研究課題名 (和文) アラインの多成分連結反応を基盤とする芳香環オルト位ダブル官能基化
 研究課題名 (英文) *ortho*-Selective double functionalization of aromatic skeletons based on multicomponent coupling reactions using arynes
 研究代表者
 吉田 拓人 (YOSHIDA HIROTO)
 広島大学・大学院工学研究科・准教授
 研究者番号：40335708

研究成果の概要：極めて高い反応性、および求電子性を有するアラインに、アミンやアミノシラン等の飽和型中性求核剤を作用させて発生させた双性イオンを鍵中間体とし、そのアニオン部位をカルボニル化合物や二酸化炭素等の求電子剤で捕捉することで、アラインを反応母体とする新しい三成分連結反応を開発した。これらの反応を基盤とし、芳香環オルト位を一挙にダブル官能基化するための新しい手法を確立するとともに、多様な置換芳香族化合物の直截的合成を達成した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,800,000	0	1,800,000
2008年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,600,000	240,000	2,840,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：アライン・多成分連結反応・芳香環・ダブル官能基化

1. 研究開始当初の背景

歪んだ炭素-炭素三重結合を有するアライン (ベンザイン) は、有機化学における代表的反応性中間体の 1 つである。同時に、アラインは医薬品・液晶性分子等に代表される機能性 π 共役分子の基幹構造である芳香族骨格を反応生成物に導入できる合成素子でもあり、その有機合成への利用は極めて魅力的である。しかしながら、高い反応活性はしばしば反応制御を困難にし、アラインが本来備えている反応剤としての能力のうち多くが未開拓なまま残されていたのが現状であ

った。

これまで、研究代表者は、アラインが「遷移金属錯体に対する高い親和性」および「低い LUMO エネルギーレベルに由来する高い求電子性」を有することに着目し、これに基づいた反応系設計をおこなうことにより、アラインの反応性を自在に制御しながら、潜在能力を引き出すことに取り組んでいる。この取り組みは、「A. 金属元素間 σ 結合への触媒的挿入反応」および「B. 求電子カップリングを経る元素間 σ 結合挿入反応」など、従前がない新規合成反応の開発へと結実している。

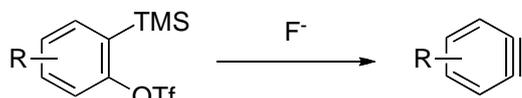
さらに、より綿密な反応系設計が要求される「C. 多成分連結反応」の構成素子としてアラインを組み込むことにも成功し、芳香族縮合複素環骨格の多様性指向型構築法として確立している。

2. 研究の目的

本研究では、これまでに独自に得た知見に基づき、アラインを反応母体とした新規多成分連結反応を開発することを目的とした。中でも、有機金属化合物や潜在的求核性を有する中性化合物を用いた反応開発に焦点を絞り、芳香環の新しいダブル官能基化法としての確立を目指した。まず、アミノシラン・アルコキシシラン等のケイ素化合物を鍵反応剤（第二成分）とする芳香環への窒素および酸素官能基導入反応の開発を計画した。多成分連結反応の利点を活かし、反応剤の構造を系統的に変化させることで、導入する官能基の構造多様化を図るとともに、ダブル官能基化と分子内環化を組み合わせた環状化合物創製、あるいは、遷移金属触媒を活用した π 共役系延伸化合物創製への展開を目指した。また、炭素官能基導入を念頭に置いた反応開発も計画した。求核性を内包した活性メチレン化合物等を用いる多成分連結反応や、反応剤を精密設計して、機能性拡張 π 共役分子の直裁的合成の達成を目指した。

3. 研究の方法

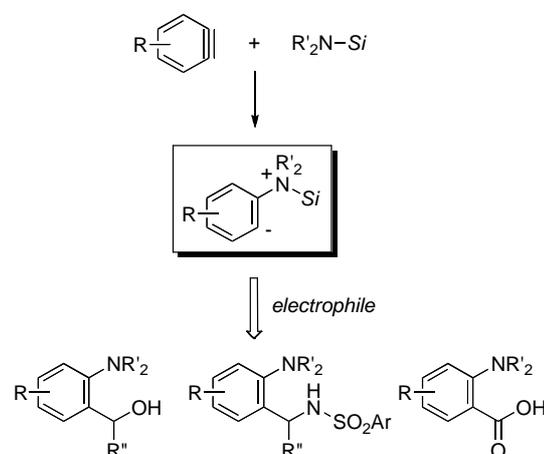
既述のとおり、アラインは極めて反応性に富む活性種であるため、反応系中で直接発生させる必要がある。本研究では、アライン前駆体として 2-(trimethylsilyl)aryl triflate とフッ化物イオンの組み合わせを採用した。反応系がほぼ中性に保たれる上、室温程度であってもアライン発生速度が緩やかであるため、緻密な反応制御が要求される多成分連結反応の開発において好都合であったためである。さらに本前駆体は、入手容易性の高いフェノール類から数工程で効率的に合成できるため、多成分連結反応生成物に分子多様性を賦与する上でも極めて有利であるといえる。



まず、アミノシラン類を中性求核剤として採用し、アラインへの求核付加により生ずる双性イオンを鍵中間体とする三成分連結反応の開発に取り組んだ。双性イオンのアリールアニオン部を任意の炭素求電子剤で捕捉することで、芳香環の隣接位にアミノシラン由来のアミノ基、炭素求電子剤由来の炭素官能基を同時導入するというものである。なおこの際、アミノシラン上のケイ素部位はアラ

イン発生に用いるフッ化物イオンにより、脱シリル化を受けるよう反応設計した。最初に炭素求電子剤として、アルデヒド・ケトン・キノンなどのカルボニル化合物を用い、芳香環のオルト位をアミノ基およびヒドロキシメチル基でダブル官能基化する新手法の確立を目指した。

続いて、得られる成果をふまえ、イミンを求電子剤に用いたアミノ基・アミノメチル基の同時導入反応の開発へと研究を展開した。イミン窒素のアラインへの求核付加の抑制やイミンの低い求電子性の克服ため、イミン窒素置換基には強力な電子求引基であるスルホニル基を導入し、目的達成を図った。また、カルボニル構造を有する二酸化炭素が十分な求電子性を有することに着目し、二酸化炭素を C1 源として活用する多成分連結反応も検討した。



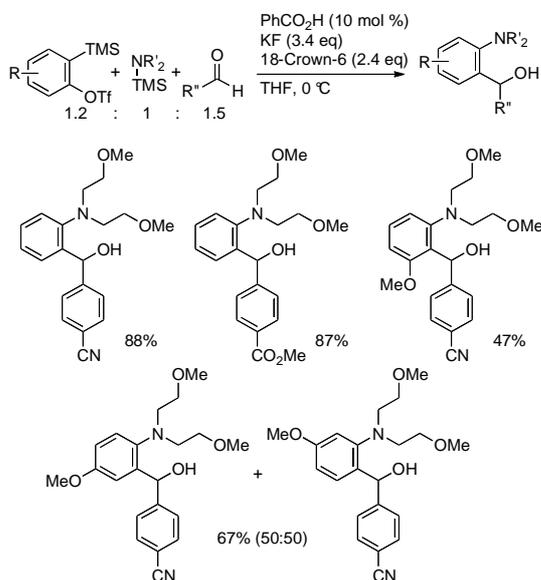
4. 研究成果

(1) アライン、アミノシラン、アルデヒドの三成分連結反応

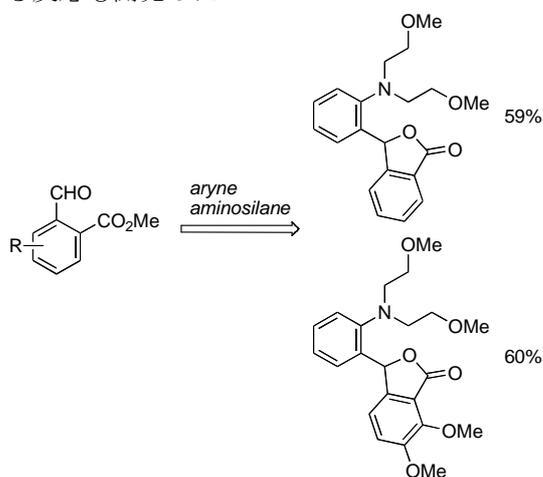
系中で発生させたアラインをアミノシラン、および、アルデヒドと作用させると、三成分連結反応が速やかに進行し、芳香環オルト位にアミノ基とヒドロキシメチル基が一举に導入された 2-アミノベンジルアルコール誘導体が直截的に得られることを見つけた。安息香酸を触媒として添加することが反応の進行に必須であるが（安息香酸無しでは三成分連結生成物は全く得られない）、その詳細な役割は未だ不明である。

反応には種々の芳香族アルデヒドが適用可能で、その電子状態・立体的環境によらず高収率で三成分カップリング体を得ることができた。また、反応の官能基許容性も高く、シアノ基・エステル基を有する芳香族アルデヒドとの反応では、それら反応性官能基を損なうことなく生成物を与えた。アミノシランの適用範囲も同様に広く、多様なオルトアミノベンズヒドロール誘導体の一段階合成を達成した。非対称アラインを用いた際の位置

選択性は置換基の電子的・立体的影響によって制御され、4-メトキシベンザインでは等しい比の位置異性体混合物を与えたのに対し、3-メトキシベンザインではメトキシ基から離れた位置にアミノ基が導入された生成物のみが選択的に生じた。



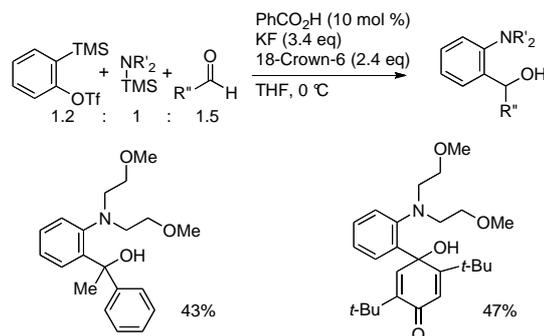
さらに、エステル基をホルミル基のオルト位に導入した芳香族アルデヒドを求電子剤として用いることで、三成分カップリングで生じたヒドロキシル基とエステル基との間の分子内環化を誘発し、ラクトン骨格を構築する反応も開発した。



(2) アライン、アミノシラン、ケトン類の三成分連結反応

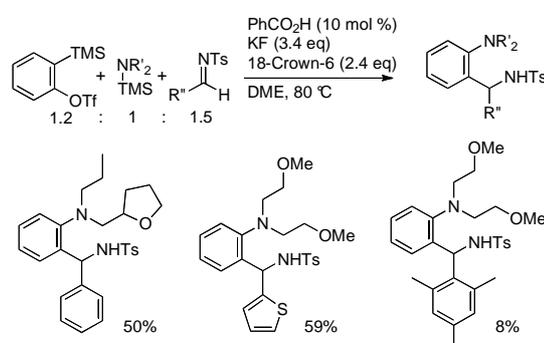
アルデヒド同様、ケトンもアラインとアミノシランとの三成分連結反応に利用可能であることを見つけた。アルデヒドに比して求電子性が低い、また、立体的に高いため、アルデヒド程の広範な基質適用性を達成することはできなかったが、アセトフェノンやベンゾキノンから対応する三成分カップリング体を得ることができ、本三成分連結反応

が芳香環オルト位へのアミノ基・ヒドロキシメチル基の新しい導入法として極めて有用であることを実証した。



(3) アライン、アミノシラン、スルホニルイミンの三成分連結反応

本三成分連結反応には、カルボニル化合物のみならず、スルホニルイミン類も求電子剤として利用可能であることを新たに発見した。反応には種々の芳香族アルドイミンが適用可能で、アルデヒドの結果と比較すると生成物の収率は中程度であったが、イミンの電子状態によらず三成分カップリング体を得ることができ、アミノ基とアミノメチル基で芳香環オルト位を同時に官能基化する新手法を開拓できた。一方、イミン炭素周りの立体的嵩高さは反応進行を著しく阻害し、特にメチル基を有するスルホニルイミンの反応は低収率に留まった。

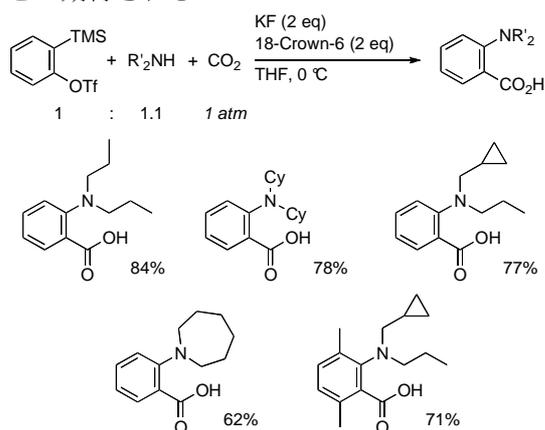


また、置換型アラインを用いた際の位置選択性はアルデヒドを求電子剤とした時と同様で、4-メトキシベンザインでは等しい比の位置異性体混合物が、3-メトキシベンザインではメトキシ基から離れた位置にアミノ基が導入された生成物のみが選択的に生じることがわかった。

(4) アライン、アミン、二酸化炭素の三成分連結反応

カルボニル化合物類縁体と見なすことができる二酸化炭素も本三成分連結反応の求電子剤として適用可能であることを見つけた。興味深いことに本反応では求核剤として

アミンを直接利用することができ、アミノシランを必要とする上記三成分連結反応に比して合成的利便性は格段に向上している。反応には多彩な二級アミン、アラインが利用でき、様々な芳香族アミノ酸（アントラニル酸）誘導体を高収率で得ることができた。これまでと同様、反応の鍵中間体はアラインとアミンから生じる双性イオンであると考えているが、その高反応性は特筆に値し、反応進行には常圧の二酸化炭素で充分であった。この成果は、二酸化炭素を C1 源として有用化合物を合成する新手法として極めて有望であるとともに、以降の反応開発の指針となることが期待される。



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 3 件)

(1) Direct Access to Anthranilic Acid Derivatives via CO₂ Incorporation Reaction Using Arynes.

Hiroto Yoshida, Takami Morishita, Joji Ohshita

Org. Lett. **2008**, *10*, 3845-3847 (査読有)

(2) Three-Component Coupling Using Arynes and Aminosilanes for *ortho*-Selective Double Functionalization of Aromatic Skeletons.

Takami Morishita, Hiroyuki Fukushima, Hiroto Yoshida, Joji Ohshita, Atsutaka Kunai

J. Org. Chem. **2008**, *73*, 5452-5457 (査読有)

(3) Three-Component Coupling of Arynes, Aminosilanes, and Aldehydes.

Hiroto Yoshida, Takami Morishita, Hiroyuki Fukushima, Joji Ohshita, Atsutaka Kunai

Org. Lett. **2007**, *9*, 3367-3370 (査読有)

[学会発表] (計 7 件)

(1) Three-Component Coupling Using Arynes and Nitrogen Nucleophiles for *ortho*-Selective Double Functionalization of Aromatic Skeletons.

Hiroto Yoshida, Takami Morishita, Joji Ohshita

ISOS-XV, P139, 濟州島 (韓国), 2008 年 6 月 3 日

(2) アライン、アミン、二酸化炭素の三成分連結反応によるアントラニル酸誘導体合成

吉田 弘人, 森下 隆実, 大下 浄治

日本化学会第 88 春季年会, 3H5-29, 立教大学池袋キャンパス (東京), 2008 年 3 月 30 日

(3) Three-Component Coupling Using Arynes and Aminosilanes: Double Functionalization of Aromatic Skeletons.

Hiroto Yoshida, Takami Morishita, Joji Ohshita

第 1 回アジアケイ素化学会議, P059, 蔵王ハイッ (蔵王), 2007 年 11 月 2 日

(4) Three-Component Coupling Using Arynes and Aminosilanes: Double Functionalization of Aromatic Skeletons.

Hiroto Yoshida, Takami Morishita, Joji Ohshita

OMCOS-14, P-314, なら 100 年会館 (奈良), 2007 年 8 月 5 日

(5) アライン、アミノシランおよびイミンの三成分連結反応

吉田 弘人, 森下 隆実, 大下 浄治, 九内 淳亮

日本化学会第 87 春季年会, 1D7-08, 関西大学千里山キャンパス (大阪), 2007 年 3 月 25 日

(6) Three-Component Coupling of Arynes, Aminosilanes and Aldehydes.

Hiroto Yoshida, Takami Morishita, Joji Ohshita, Atsutaka Kunai

第 53 回有機金属化学討論会, PB257, 大阪市立大学杉本キャンパス (大阪), 2006 年 9 月 9 日

(7) アライン、アミノシランおよびアルデヒドの三成分カップリングによる 2-アミノベンジルアルコール誘導体合成

吉田 弘人, 森下 隆実, 福島 浩之, 大下 浄治, 九内 淳亮

日本化学会第 86 春季年会, 2H3-29, 日本大学船橋キャンパス (船橋), 2006 年 3 月 28 日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉田 拡人 (YOSHIDA HIROTO)
広島大学・大学院工学研究科・准教授
研究者番号：40335708

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者