

平成21年 5月18日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19750083
 研究課題名 (和文) 芳香族求核置換反応を利用するビアリアルおよびトリアリアル類の革新的合成法の開発
 研究課題名 (英文) Development of an innovative synthetic method of biaryls and triaryls through nucleophilic aromatic substitution
 研究代表者
 土本 晃久 (TSUCHIMOTO TERUHISA)
 明治大学・理工学部・准教授
 研究者番号：80313716

研究成果の概要：インジウム触媒を用いた芳香族求核置換反応を利用することで、様々な分野において重要な骨格である、芳香族複素環化合物の非対称2量体および3量体を基質の制限なく合成することに世界で始めて成功した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,400,000	0	2,400,000
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	300,000	3,700,000

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：触媒設計・反応

1. 研究開始当初の背景

(1) 芳香環や芳香族複素環が互いに結合したビアリアルやトリアリアル類は、医薬品・農薬の合成中間体や様々な機能性材料として有用であるほか、有機触媒反応においては金属の反応性を制御する配位子としても重要であり、現代医学・薬学・農学・科学の発展には欠かせない化合物群である。この種の化合物の骨格構築法としては、パラジウム触媒に代表される後周期遷移金属触媒を用いるハロゲン化アリアルとアリアル金属のクロス・カップリング反応 $[\text{Ar-X} + \text{M-Ar}' \rightarrow \text{Ar-Ar}' + \text{X-M} (\text{by-product})]$ が最も一般的であり、この反応が果たしてきた実績に疑いの余地はない。しかし、この反応は、反応の進行に伴って金属塩が量論量副生するといった原子効率、ひいては環境調和の点で回避

できない欠点を抱えている。また、求核剤であるアリアル金属 (メタル = M = B, Sn, Zn, Si, ...) は、主により求核的なアリアル金属 (メタル = Li, Mg) を原料に用いる金属交換反応により合成するのが一般的であり、求電子的な官能基、例えばカルボニル基などを有する誘導体は直接合成できない上、ここでも量論量の金属塩が廃棄物となる。従って、これらの問題を一举に解決するには、アリアル金属を用いない新しいビアリアル合成法の開発が必要である。

(2) ビアリアル骨格は芳香族求核置換反応を利用することも構築することができる。しかし、この場合、アリアル求核剤の接近が芳香環上の π -電子雲の存在によって妨げられるために、反応の実現には、電子求引基によって求電子的性が高められた芳香族求電子

剤に対して、ここでも求核性が高いアリールメタルを用いる必要があった。アリールメタル求核剤を用いない反応の報告例も数例あるが、この場合には求電子剤の反応性をより一層高めるための活性化剤が別途大量に必要となる。従って、これまで芳香族求核置換反応を利用したビアリール合成反応において、アリールメタル求核剤と電子求引基を有する芳香族求電子剤の何れをも用いない反応の報告例はなく、触媒的に進行する反応の報告例もなかった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、任意の位置に脱離基を持つ芳香族あるいは芳香族複素環化合物[以下、芳香族(複素環)化合物と略記する]の求電子剤に対して芳香族(複素環)化合物を求核剤として直接反応させることで、基質一般性に優れた対称および非対称ビ(ヘテロ)アリールおよびトリ(ヘテロ)アリール類の新規合成法を触媒反応として確立することである。

3. 研究の方法

2-メチルインドール (**1a**) と 2-メトキシチオフェン (**2a**) の反応による 2-メチル-3-(2-チエニル)インドールの合成 (一般的操作手順) : 容量 20 mL のシュレンク反応管に白色粉末のインジウムトリフラート [$\text{In}(\text{OTf})_3$, Tf = SO_2CF_3] (5.0 mmol, 2 mol%) を計り取り、オイルバス中 150 °C で 2 時間減圧乾燥をおこなった。シュレンク反応管をオイルバスから取り出し、室温まで温度を下げた後、反応管内をアルゴン置換した。アルゴン雰囲気下において、溶媒としての 1,4-ジオキサン (0.5 mL) とトルエン (20 mL) を加えて室温で 5 分攪拌した。この後、2-メチルインドール (**1a**, 0.325 mmol) と 2-メトキシチオフェン (**2a**, 0.25 mmol) を加えてオイルバスにより 85 °C で 5 時間加熱攪拌をおこなった。反応の終了をガスクロマトグラフィーで確認した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1.0 mL) を加え、続いて有機層を酢酸エチル (5.0 mL×3) で抽出し、あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄した。適量の硫酸ナトリウムを加えて脱水した後、硫酸ナトリウムを濾過により除去し、ロータリーエバポレーターにより減圧下において低沸点溶媒を留去した。さらに、生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して取り出したところ、単離収率は 82% であった。生成物の構造は ^1H NMR および ^{13}C NMR を用いて決定し、目的の 2-メチル-3-(2-チエニル)インドールが生成していることを確認した。

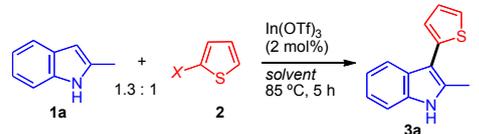
4. 研究成果

(1) 反応条件の最適化

① 脱離基と溶媒の検討

まず、触媒に 2 mol% のインジウムトリフラート、溶媒に 1,4-ジオキサンを用いた 85 °C・5 時間の反応条件下、2-メチルインドール (**1a**) とチオフェン求電子剤の反応における脱離基の効果を調べた (Table 1)。脱離性に優れていることで一般に知られるヨード基・ブロモ基・クロロ基などのハロゲン基や、芳香族求核置換反応でしばしば用いられるニトロ基やシアノ基を脱離基を持つチオフェン求電子剤の反応は、期待に反して全く進行しなかった。しかし、これらの結果とは対照的に、メトキシ基を脱離基にすると、35% と低収率ではあるが目的のチエニルインドール **3a** が期待通りに得られた。この結果は、芳香族求核置換反応を利用することで、アリールメタル求核剤、さらには電子求引基を有する芳香族求電子剤の何れをも用いないビアリール合成反応の始めての実現となった。また、当初の計画通りに、低収率ながら触媒反応として実現することができた。引き続き、収率の向上を狙って、チオフェン環上の脱離基をメトキシ基に固定して溶媒の効果を調べた。配位性の高いプロピオニトリルに加えて、ハロゲン系・芳香族系の溶媒は反応速度を低下させたのに対し、1,4-ジオキサンと同様、エーテル系の 1,2-ジメトキシエタン (DME) を用いると収率の向上が見られた。そこで、これらのエーテル系溶媒に対する共溶媒の効果を詳細に調べたところ、1,4-ジオキサンに対してトルエンを少量添加すると、反応効率を大幅に改善できることがわかった。これにより、先の収率 35% から 80% への収率向上を実現できた。

Table 1. Effect of Leaving Groups and Solvents



solvent = 1,4-dioxane		X = OMe (2a)			
X	conv. (%) of 2	yield (%) of 3a ^a	conv. (%) of 2a	yield (%) of 3a ^a	
I	3	<1	1,4-dioxane	99	35
Br	2	<1	(CH ₂ OCH ₃) ₂ (DME)	71	53
Cl	5	<1	CH ₃ CH ₂ CN	44	25
NO ₂	9	<1	ClCH ₂ CH ₂ Cl	36	21
CN	5	<1	PhCl	10	2
			PhCH ₃	12	8
			1,4-dioxane/PhCH ₃ ^b	99	80
			DME/PhCH ₃ ^b	95	73

^a Determined by NMR.

^b Determined by NMR. ^c 25/1.

②ルイス酸触媒の効果

上記の検討結果を基に、触媒の効果についても調べた (Table 2)。まず、インジウムトリフラートとは配位子が異なるインジウム塩、すなわちインジウムノナフラート [$\text{In}(\text{ONf})_3$, $\text{Nf} = \text{SO}_2\text{C}_4\text{F}_9$] やインジウムイミド [$\text{In}(\text{NTf}_2)_3$] のほかに塩化インジウム (InCl_3) の効果を調べたところ、 $\text{In}(\text{OTf})_3$ を含めたこれら四つのインジウム塩の中では、トリフラート塩の利用が最も効果的であることがわかった。そこで、他の金属トリフラートの効果についても調べたが、Table 2 に示した金属トリフラートの中では、インジウムトリフラートにまさる触媒活性を示すものはなかった。一方、触媒がないと、この反応は全く進行しなかった。

Table 2. Effect of Lewis Acids

Lewis acid	conv. (%) of 2	yield (%) of 3 ^a
$\text{In}(\text{OTf})_3$	99	80
$\text{In}(\text{ONf})_3$	100	74
$\text{In}(\text{NTf}_2)_3$	38	18
InCl_3	<1	<1

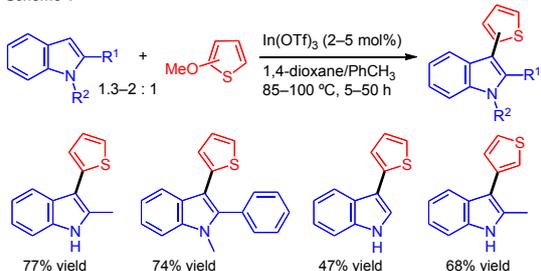
$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	81	59
AgOTf	99	73
$\text{AuCl}_3/3 \text{ AgOTf}$	99	62
$\text{Ph}_3\text{PAuCl/AgOTf}$	79	49
$\text{Bi}(\text{OTf})_3$	98	73
$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	45	18
$\text{Y}(\text{OTf})_3$	13	4
$\text{Sm}(\text{OTf})_3$	16	2
$\text{Yb}(\text{OTf})_3$	24	8
none	<1	<1

^a Determined by NMR.

(2) 基質の適用範囲拡大に関する実験結果

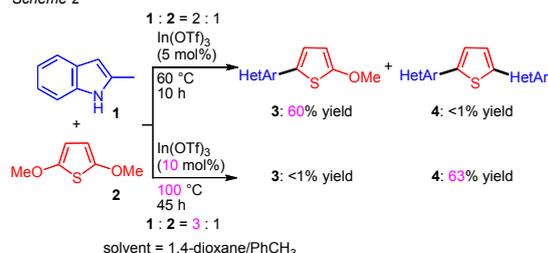
以上の検討で定めた反応条件 (触媒: $\text{In}(\text{OTf})_3$, 溶媒: 1,4-ジオキサン/トルエン) を基に、基質の適用範囲について調べた結果を示す。本反応では、2-メトキシチオフェンに対して 2-フェニルインドールに加えて *N*-メチル-2-フェニルインドールやインドールが 2-メトキシチオフェンと反応したほか、3-メトキシチオフェンが求電子剤として利用できることがわかった (Scheme 1)。

Scheme 1



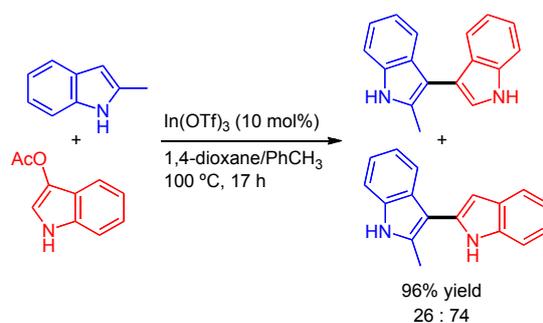
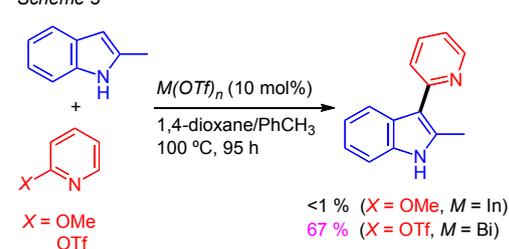
また、メトキシチオフェンと比べてさらに電子豊富な 2,5-ジメトキシチオフェンも求電子剤としての利用が可能であり、ここでは、触媒量・反応温度・基質の量比を適切に選択することで、両者の 1 対 1 置換体と 2 対 1 置換体を作り分けることが出来る (Scheme 2)。

Scheme 2



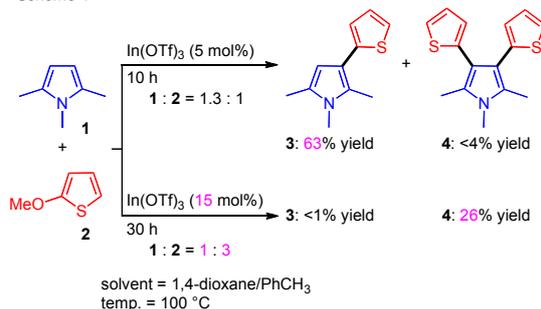
現在のところ、Scheme 3 に示した様な芳香族求電子剤がメトキシチオフェンの代わりに利用できることがわかっている。これまでと同様にメトキシ基を脱離基とする 2-ピリジル体に対して、2-メチルインドールをインジウム触媒存在下で反応させたが、この場合には反応の進行を確認することはできなかった。これに対し、脱離基をトリフラートに替えたビスマストリフラートを触媒とする反応は、目的のピリジルインドールを 67% とまずまずの収率で与えた。3-アセトキシインドールも 2-メチルインドールと収率よく反応したが、ここでは、3-アセトキシインドール由来の位置異性体混合物が生じた。

Scheme 3



インドール誘導体の他には、トリメチルピロールが芳香族求核剤として利用できる。5 mol% のインジウムトリフラート存在下、トリメチルピロールと 2-メトキシチオフェンを 1.3 対 1 の比率で反応させると、両者の 1 対 1 置換体 **3** を主生成物として得ることができる。また、触媒量とトリメチルピロールに対する 2-メトキシチオフェンの量比を増加させて反応させると、**3** がさらに 2-メトキシチオフェンと反応した 1 対 2 置換体 **4** が主生成物となった。

Scheme 4



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)

[学会発表] (計 2 件)

(1) “インジウム触媒を用いる芳香族求核置換反応を利用したビアリール合成”

土本晃久・岩淵真実, 日本化学会第 88 春季年会講演予稿集 II, 5H3-04, p. 1159 [東京(立教大学), 2008 年 3 月]

(2) “Indium-Catalyzed Synthesis of Bihetero-aryls through Aromatic Nucleophilic Substitution”

土本晃久・岩淵真実, 第 55 回有機金属化学討論会講演予稿集, P2C-04, p. 123 [大阪(大阪府立大学), 2008 年 9 月]

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: オリゴヘテロアレン又はポリヘテロアレンの製造方法

発明者: 土本晃久

権利者: 学校法人明治大学

種類: 特許願

番号: 特願 2008-268788

出願年月日: 2008 年 10 月 17 日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.isc.meiji.ac.jp/~tsuchi/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

土本 晃久 (TSUCHIMOTO TERUHISA)

明治大学・理工学部・准教授

研究者番号: 80313716

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

岩淵真実 (IWABUCHI MAMI)

明治大学・理工学研究科・博士前期課程 1

年生