

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：34315

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K16328

研究課題名(和文)キノン誘導体の新規活性化法に基づく官能基化芳香族化合物の合成

研究課題名(英文) Synthesis of Functionalized Aromatic Compounds Based On New Activation Method of Quinone Derivatives

研究代表者

上田中 徹 (Kamitanaka, Tohru)

立命館大学・総合科学技術研究機構・プロジェクト研究員

研究者番号：70783794

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：キノン類は芳香族化合物の合成前駆体として有用な骨格である。代表者はこれまで、1,4-ベンゾキノン類の中でも、一方のカルボニル基がアセタール化されたキノンモノアセタール(QMA)に対する位置選択的求核種導入法を開発してきた。本研究では、中性に近い温和な条件下でQMAを活性化できる条件を見出し、酸性条件下で不安定な基質への適用範囲の拡大に成功した。また、QMAのカルボニル基がイミンに置き換わったイミノキノンモノアセタール(iminoQMA)においては副反応を抑制し、望みの生成物を高い選択制で得ることに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高度に官能基化された芳香族化合物は医薬品や天然物、機能性化合物などによく見られる骨格である。現在、その合成には金属触媒を用いる手法が確実性の高い手法として幅広く用いられているが、レアメタルを用いることや、反応点の事前官能基化が必要であるため多工程を必要とするなどの改善点があった。一方、代表者はこれまでにキノンモノアセタールに対する位置選択的求核種導入法を開発し、メタルフリーかつ短工程での合成法を開発してきた。本研究では、中性に近い温和な条件下での反応を開発し、従来の手法よりも汎用性を拡大に成功した。本法を用いることで冒頭に示す様々な有用化合物を短工程かつ高効率で合成可能になると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Quinone-type skeletons are versatile synthetic intermediate of the various aromatic compounds. Research representative previously developed the various types of regioselective introduction of nucleophiles into the quinone monoacetals (QMAs). In this research, research representative developed the new activation method of QMAs under the almost neutral conditions, and succeeded the application of acid-labile substrates. Moreover, research representative developed the highly regioselective reaction of iminoquinone monoacetals (iminoQMAs).

研究分野：有機化学

キーワード：キノンモノアセタール ジヒドロベンゾフラン フェノール アニリン インドール アンモニウム塩
オキシニウムイオン

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

高度に官能基化された芳香族化合物は、生物活性天然物や医薬品、有機材料などの基本骨格として世の中に普遍的に存在する重要な骨格である。現在、その合成法としては遷移金属触媒を用いる手法が高い確実性のため第一選択肢として用いられることが多い。しかし、高価な金属触媒を必要とすることや、反応点を事前に官能基化しておく必要があることなど改善すべき点が存在する。また、近年では事前の官能基化を必要としない酸化的手法も盛んに研究されているが、多数の官能基を有する基質に対する適用は難しいなど未だ発展途上の分野である。

2. 研究の目的

研究代表者はこれまでフェノール類の酸化生成体であるキノモノアセタール(QMA)を鍵中間体として使い、高度に官能基化されたビアリールやオリゴアレーン類、ジヒドロベンゾフランなど様々な骨格の構築に成功している。しかし、QMAの活性化のためには酸の添加が必要であり、酸に対して不安定な基質への適用は難しかった。本研究では、より幅広い基質に対して有効な新規QMA活性化法を見出し、本法を様々な官能基を有する多置換芳香族化合物合成法へと展開することを目的とした。

3. 研究の方法

まず、中性条件における新規カップリング反応について検討した。本研究では中性条件下でも反応が進行する新規条件を見出し、ビニルエーテルやエナミンなどの酸に対して不安定な基質への汎用性の拡大を検討した。

次に、QMAのカルボニル基がイミノ基に置き換わったイミノキノモノアセタール(iminoQMA)に対して位置選択的に求核種を導入できる手法を検討した。iminoQMAへの求核種導入は幾つか報告例があるが、位置選択性の制御は難しく、イミノ基の位や位、窒素原子での結合形成など様々な種類の反応が存在する。このような背景下、研究代表者がこれまでに開発してきたQMAへの位置選択的求核種導入法の知見を活かしてiminoQMAへの位置選択的求核種導入法を開発し、様々なタイプのアニン合成法へと展開した。

4. 研究成果

本研究では、下記の2項目について主に検討し、一定の成果を得ることができた。以下、詳細について述べる。

(1) 中性条件下でのQMA活性化によるビニルエーテル類との[3+2]カップリング反応¹⁾

従来の酸性条件下でのQMAに対する求核種導入反応^{2,3)}では、芳香族求核種やスチレン類などの酸に対して比較的安定な求核種のみ導入可能であり、ビニルエーテル類はポリマー化や分解が優先して進行するために用いることができなかった。本研究において種々検討した結果、酸の添加を必要としない中性条件下での新規QMA活性化法を見出し、酸性条件下で不安定なビニルエーテル類との[3+2]カップリングの開発に成功した。本反応は、QMAとビニルエーテルを1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール(HFIP)に溶解し、触媒量のテトラブチルアンモニウムトリフラートを添加することで速やかに進行する(図1)。本反応の詳細なメカニズムについては

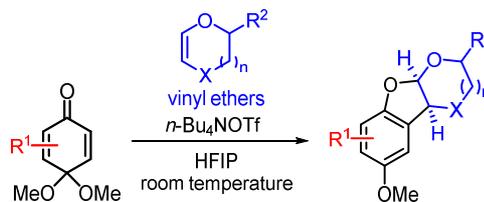


図1.

未だ検討段階ではあるが、¹H NMRや水の添加による検討の結果、高活性中間体であるオキシニウムイオンの生成が確認できたため、図2に示す機構で進行しているものと考えられる。

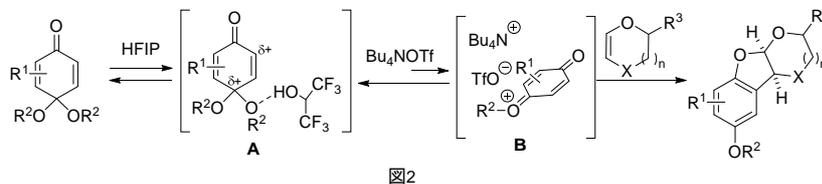
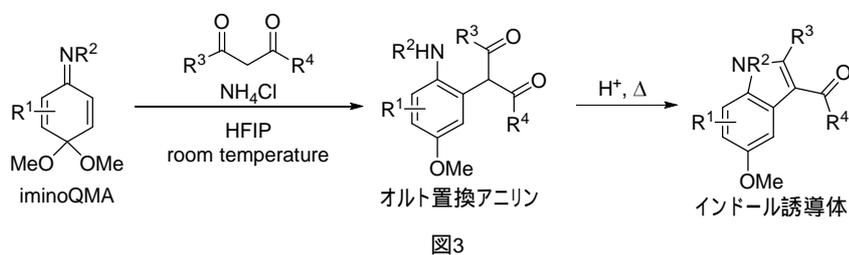


図2

また、ビニルエーテルだけでなく従来の手法で用いてきた芳香族求核種やスチレン誘導体に対しても本反応条件は有効であり、ビアリールやジヒドロベンゾフランを効率的に得ることができた。本反応で得られる生成物は医薬品や天然物、有機材料などの基本骨格に含まれるだけでなく、それらの合成前駆体としても用いられる重要な骨格であるため、今後それら有用物質の効率的合成に本法を用いることが期待される。さらに、一般的にはその生成に強い酸性条件を必要とするオキシニウムイオンをほぼ中性条件下で生成できることを見出しており、アセタールをはじめとしたオキシニウムイオンの化学に対しても新たな知見を得ることができた。本研究成果はアメリカ化学会 (ACS) 発行の *Organic Letters* 誌に掲載され、表紙として選出された。¹⁾

(2) イミノキノモノアセタール (iminoQMA) に対する位置選択的求核種導入反応

iminoQMA は QMA のカルボニル基がイミンに置き換わった構造を持つ化合物である (図 3 左)。従来の QMA 活性化条件ではアセタールだけでなくイミンの窒素原子も活性化されるため、求



核種を導入した際には位置異性体の混合物を与えることが多かった。本研究において、研究代表者が iminoQMA の新規活性介在について種々検討した。その結果、安価で入手容易な塩化アンモニウムの添加が有効であることを見出し、1,3-ジカルボニル化合物の位置選択的導入に成功した (図 3 一段階目)。本反応で得られるオルト置換アニリンを酸性条件下で加熱することで分子内環化が進行し、行動に官能基化されたインドールが容易に得られることも見出した (図 3 二段階目)。さらに、オルト置換アニリンに対して「酸化による iminoQMA の合成 - 求核種導入」というプロセスを再度行うことでより高度に官能基化されたアニリン誘導体を得ることに成功し、7 位置換型インドールのメタルフリー合成へと展開できた。

以上、本研究により、2 位酸素化ジヒドロベンゾフランやオルト置換アニリン、インドールなど有機合成上有用な骨格の新たな合成手法を開発できた。今後はこれらの手法のさらなる発展により幅広い骨格の構築が可能になり、医薬品や天然物、有機材料などの有用物質合成へ応用されることが期待される。

< 引用文献 >

- 1) T. Kamitanaka, Y. Tsunoda, Y. Fujita, T. Dohi, Y. Kita *Org. Lett.* **2021**, *23*, 9025.
- 2) a) T. Dohi, N. Washimi, T. Kamitanaka, K. Fukushima, Y. Kita *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6142. b) T. Dohi, Y. Hu, T. Kamitanaka, N. Washimi, Y. Kita *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4814. c) T. Dohi, T. Kamitanaka, S. Watanabe, Y. Hu, N. Washimi, Y. Kita *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 13614. d) T. Dohi, Y. Hu, T. Kamitanaka, Y. Kita *Tetrahedron* **2012**, *68*, 8424. e) Y. Hu, T. Kamitanaka, Y. Mishima, T. Dohi, Y. Kita *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5530. f) T. Dohi, T. Kamitanaka, H. Takamuro, Y. Mishima, N. Washimi, Y. Kita *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3046. g) T. Kamitanaka, H. Takamuro, K. Shimizu, Y. Aramaki, T. Dohi, Y. Kita *Heterocycles* **2016**, *93*, 295. h) T. Kamitanaka, K. Morimoto, K. Tsuboshima, D. Koseki, H. Takamuro, T. Dohi, Y. Kita *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15535.
- 3) T. Kamitanaka, K. Morimoto, T. Dohi, Y. Kita *Synlett* **2019**, *30*, 1125.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3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 Tohru Kamitanaka, Yusuke Tsunoda, Yuriko Fujita, Toshifumi Dohi, Yasuyuki Kita	4. 巻 23
2. 論文標題 [3 + 2] Coupling of Quinone Monoacetals with Vinyl Ethers Effected by Tetrabutylammonium Triflate: Regiocontrolled Synthesis of 2-Oxygenated Dihydrobenzofurans	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 9025-9029
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.1c02792	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 Yasuyuki Kita, Shuji Akai, Hiromichi Fujioka, Tohru Kamitanaka	4. 巻 86
2. 論文標題 1-Alkoxyvinyl Ester as an Excellent Acyl Donor: Efficient Macrolactone Synthesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 3683-3696
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.0c02677	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 Koji Morimoto, Kana Yanase, Tohru Kamitanaka, and Tetsuya Kajimoto	4. 巻 -
2. 論文標題 N-Glycosylation of Thio-Glycoside Derived from Odorless Thiols Using Hypervalent Iodine(III) Reagent	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Heterocycles	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) 10.3987/COM-20-S(K)47	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12件（うち招待講演 0件/うち国際学会 5件）

1. 発表者名 Saya Onishi, Tohru Kamitanaka, Natsuki Toda, Yuriko Fujita, Toshifumi Dohi, Yasuyuki Kita
2. 発表標題 Efficient Synthesis of Highly Functionalized Anilines and Indoles by Mild Activation Methods of Iminoquinone Monoacetals
3. 学会等名 ISGC 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Saya Onishi, Tohru Kamitanaka, Natsuki Toda, Yuriko Fujita, Toshifumi Dohi, Yasuyuki Kita
2. 発表標題 Efficient synthesis of highly functionalized anilines and indoles by mild activation methods of iminoquinone monoacetals
3. 学会等名 Pacifichem 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大西 沙耶、上田中 徹、戸田 菜月、藤田 ゆり子、土肥 寿文、北 泰行
2. 発表標題 アンモニウム塩を用いたイミノキノンモノアセタールの活性化によるオルト置換アニリン誘導体と多置換インドールの効率的合成
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上田中 徹
2. 発表標題 キノンモノアセタールへの位置選択的求核種導入法の開発 - 多置換芳香族化合物の合成 -
3. 学会等名 第6回関西薬学シンポジウム：化学系の若い力
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大西沙耶、上田中 徹、戸田菜月、藤田ゆり子、土肥寿文、北 泰行
2. 発表標題 アンモニウム塩/フルオロアルコール協働触媒系を用いた イミノキノンモノアセタールと活性メチレン化合物のカップリング反応
3. 学会等名 第70回日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tohru Kamitanaka, Yusuke Tsunoda, Yuriko Fujita, Toshifumi Dohi, Yasuyuki Kita
2. 発表標題 [3+2] Coupling of quinone monoacetals with acid-labile viny ethers
3. 学会等名 International Congress on Pure & Applied Chemistry Yangon 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上田中 徹、戸田菜月、角田悠輔、藤田ゆり子、土肥寿文、北 泰行
2. 発表標題 アンモニウム塩を触媒とするイミノキノンモノアセタールへの活性メチレン化合物の導入反応
3. 学会等名 第39回有機合成若手セミナー「明日の有機合成を担う人のために」
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tohru Kamitanaka, Natsuki Toda, Yuriko Fujita, Yusuke Tsunoda, Toshifumi Dohi, Yasuyuki Kita
2. 発表標題 Synthetic Strategy for Highly Substituted Indoles based on Regioselective Coupling of Iminoquinone Monoacetals
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yusuke Tsunoda, Tohru Kamitanaka, Yuriko Fujita, Toshifumi Dohi, Yasuyuki Kita
2. 発表標題 Dihydrobenzofuran Synthesis by [3+2] Coupling of Quinone Monoacetals with Vinyl Ethers
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上田中 徹、角田悠輔、藤田ゆり子、土肥寿文、北 泰行
2. 発表標題 キノンモノアセタールの連続的カップリング反応 - 多置換フェノール類の合成 -
3. 学会等名 第69回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大西沙耶、上田中 徹、戸田菜月、角田悠輔、藤田ゆり子、土肥寿文、北 泰行
2. 発表標題 アンモニウム塩を活性化剤として用いるイミノキノンモノアセタールのカップリング反応 - 多置換インドールの合成 -
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 角田悠輔、上田中 徹、藤田ゆり子、土肥寿文、北 泰行
2. 発表標題 キノンモノアセタールへの連続的 炭素求核種導入反応 - 多置換フェノール誘導体の合成 -
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〕

-

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
---------	---------