

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 4月 5日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22550029

研究課題名（和文） 閉環メタセシスを利用するビアリール化合物合成法の開発

研究課題名（英文） Development of New Synthetic Methods for Biaryl Compounds Using Ring-Closing Metathesis

研究代表者

吉田 和弘（YOSHIDA KAZUHIRO）

千葉大学・大学院理学研究科・准教授

研究者番号：60375607

研究成果の概要（和文）：ビアリール骨格を持つ化合物の利用は不斉触媒反応の配位子、分子認識素子、光学活性高分子の構成ユニットなど多岐にわたるため、これらの有用な合成法の開発は重要である。現在主として用いられているこれらの合成法は二分子の芳香族化合物をカップリングさせる方法である。しかしながら、原料の芳香族化合物の入手が容易ではないために、本手法で合成することが困難なビアリール化合物が多数存在する。本研究ではこのような需要の高いビアリール化合物の合成法を刷新する全く新しい方法論の開発に成功した。本法は分離困難な副生成物を全く排出せず単一生成物のみを与えるアプローチであり、高度に置換されたビアリール化合物の直截的な合成アプローチとして利用できる。

研究成果の概要（英文）：Biaryl compounds constitute a class of compounds employed in many research fields. Therefore, the development of flexible synthetic methods for these compounds continues to be an active area of research. The most common method for the preparation of biaryl compounds is the transition-metal-catalyzed cross-coupling reaction between aryl halides and aryl metal reagents. The success of this powerful method, however, essentially depends upon the availability of the two coupling partners. In this study, we developed a new synthetic approach to biaryl compounds from easily prepared acyclic building blocks. The direct construction of aromatic rings using the RCEM/RCM/elimination sequence provides unique products without the formation of inseparable regioisomers.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：化学

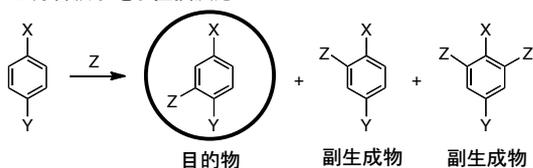
科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：メタセシス，閉環，グラブス触媒，芳香族化合物，ビアリール化合物

1. 研究開始当初の背景

置換芳香族化合物は先端材料物質や工業薬品、医薬品等における重要物質として幅広く用いられているため、これらの有用な合成法の開発は重要である。置換芳香族化合物を合成する手法としては、芳香族求電子置換反応やクロスカップリング反応に代表されるように、既存芳香環に対して新たな置換基を導入する手法が最も一般的である。特に、芳香族求電子置換反応は様々な変換反応の原料となる芳香族化合物の供給段階で頻繁に利用されていることからわかるように、芳香族化合物合成において最も基本的かつ必須の変換反応として位置づけられる。しかしながら、近年多種多様な芳香族化合物の需要が高まる中で、必要とされる芳香族化合物の全ての合成をこういった置換反応に基づく手法のみで担うのは難しい。芳香族求電子置換反応は、環上に複数の反応点が存在する芳香族化合物を原料としているので、望みの位置に選択的に置換基を導入することが時として困難となる。そのため本手法を利用する際には、位置異性体や過剰に置換された生成物の副生に十分に注意を払う必要がある(図1A)。また、クロスカップリング反応等の置換反応は位置および官能基選択性に優れているものの、結局のところ原料となる芳香族化合物の入手の段階で芳香族求電子置換反応に依存しなければならないケースが多い。

A. 芳香族求電子置換反応



B. 非環状基質からの芳香環構築

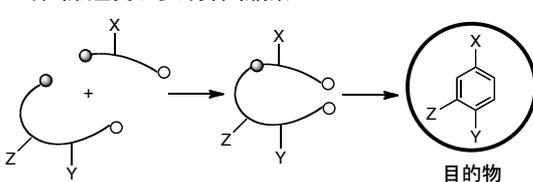


図1 芳香族化合物合成の二つのアプローチ

一方、このような既存芳香環を修飾する方法とは異なる置換芳香族化合物の合成手法として、芳香環そのものを構築するアプローチが考えられる。この手法では、置換基をあらかじめ望みの位置に配置した鎖状化合物を閉環／芳香族化させるため、位置異性体の

副生を全く伴わない芳香族化合物合成を達成することができる(図1B)。現在多くの優れた鎖状化合物の位置選択的の合成手法が開発されているため、本芳香族化合物合成法の潜在的な適用範囲は極めて広いと考えられる。

研究代表者らのグループは、これまでに、現代有機合成化学における代表的な閉環反応として知られるルテニウム触媒閉環メタセシス(Ring-Closing Metathesis: RCM)を利用することで、芳香族化するための仕掛けを施した鎖状基質からフェノール、ベンゼン、ピリジン、スチレンといった様々な芳香族化合物の新たな合成手法の開発を行ってきた。

まず、研究代表者らは図2に示したように、ルテニウムベンジリデン触媒(Grubbs触媒)を用いることによって、鎖状トリエンオン基質**1**に対してRCMを行い、間接的に互変異性体**2**を発生させることで、従来法では合成が困難な様々な置換様式をもつフェノール誘導体**3**を得る手法を開発した(*J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10470-10471)。フェノールの互変異性体である**2**をRCMのターゲットとして鎖状基質の設計を行なったことに加えて、原料のカルボニル基や生成物のフェノール水酸基に対するルテニウムベンジリデン触媒の優れた耐性が、本合成法実現の鍵となる要因であった。次に研究代表者らは、図3に示したように、トリエンオール基質**4**に対してRCMを行い、シクロヘキサジエンオール**5**を発生させ、得られた**5**に対して脱水を行うことによって、置換ベンゼン誘導体**6**を得る新たな手法の開発を行った(*Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 611-613; *Synlett* **2007**, 1561-1564)。本ルートにおいても、鎖状出発原料の合成を選択的に行なうことによって、目的物に導入する置換基の自由な位置制御を実現した。最近では、より簡便な基質合成ルートの開発や(*Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8246-8261)、芳香族化の段階を複数組み合わせる第二世代合成法の開発(*Chem. Commun.* **2007**, 3774-3776; *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9706-9713; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 1512-1517)、複素環芳香族化合物合成法の開発(*Org. Lett.* **2009**, *11*, 515-518)、図4に示したようにスチレン誘導体合成法の開発(*Org. Lett.* **2008**, *10*, 2777-2780; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3632-3640)へと本手法を拡張しており、これらの応用により、本手法を実用レベルの域にまで高めることに成功している(*J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, **2009**, *67*, 876-888)。

図2. RCM/互変異性化による新規フェノール誘導体合成法

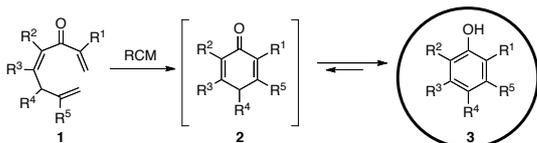


図3. RCM/脱水による新規ベンゼン誘導体合成法

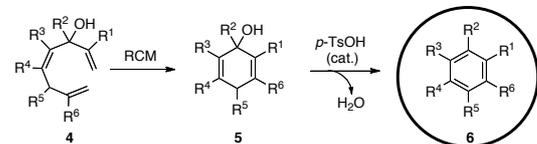
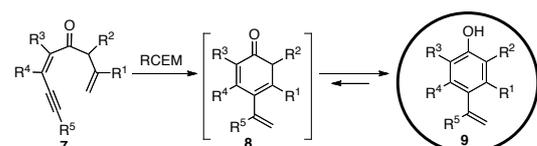


図4. RCEM/脱離による新規ビニルフェノール誘導体合成法



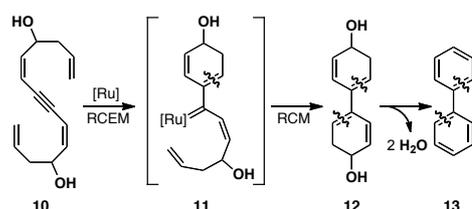
2. 研究の目的

ビアリアル化合物は、液晶を始めとする機能性材料や生理活性物質、錯体触媒の重要な構成要素など多くの用途に利用されている重要性の高い化合物であるが、現在主として用いられているこれらの合成法は二分子の芳香族化合物をカップリングさせる方法である。しかしながら、原料の芳香族化合物の入手が容易ではないために、本手法で合成することが困難なビアリアル化合物が多数存在する。そこで本研究では、このような需要の高いビアリアル化合物の合成法を刷新する全く新しい方法論の開発を目指して研究を開始した。

3. 研究の方法

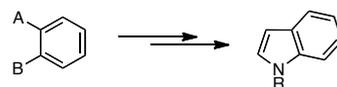
(1) 本研究におけるビアリアル環形成の基本戦略を図5に示す。鎖状基質 **10** に対してルテニウム触媒を作用させると、閉環エンインメタセシス (RCEM) / 閉環オレフィンメタセシス (RCM) の連続環化反応が起こり、**11** を経由して環化生成物 **12** が与えられると予想されるが、ここで **12** を脱水処理すれば目的のビアリアル化合物 **13** の合成を達成できることになる。

図5. RCEM/RCM/脱水による新規ビアリアル化合物合成法

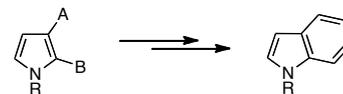


(2) 上述のカルボサイクリックなビアリアル化合物の合成法を複素環ビアリアル化合物の合成へと応用すべく、メタセシスを利用する新たなインドール誘導体の合成法の開

発を行う。インドールに関する既存骨格形成手法の九割以上は、ベンゼン誘導体を出発原料として五員複素環の形成を行うものである



A. 五員ヘテロサイクルの形成 (多くの既存手法)



B. 六員カルボサイクルの形成 (本研究での手法)

図6 インドール環構築のための二つのアプローチ

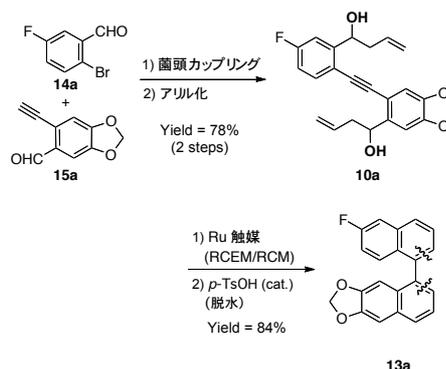
(図6A)。これは、環状構造を形成する上で炭素—炭素結合形成反応を利用するよりも、炭素—ヘテロ元素結合形成反応を利用する方が一般に容易であることに起因している。一方、本研究では、五員ヘテロサイクルを原料として縮合する六員カルボサイクルの構築を目指す (図6B)。

(3) (2)の RCM を利用するインドール合成の RCEM 版の開発を試みる。これにより、(1)の概念に基づいた複素環ビアリアル合成の基盤技術を確立する。

4. 研究成果

(1) 図7に本合成法の具体例を挙げる。容易に入手可能な原料 **14a**, **15a** から菌頭カップリング、アリル化を経て鎖状ジエンイン基質 **10a** を合成しておき、**10a** に対してルテニウム触媒を作用させることで、RCEM/RCM/脱水の連続反応によって非対称ビナフチル化合物 **13a** の合成に成功した。

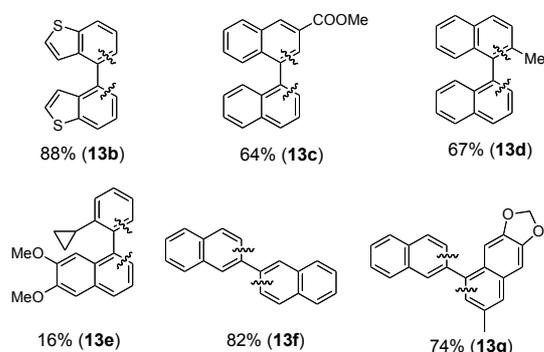
図7. RCEM/RCM/脱水によるビナフチル化合物**13a**の合成



本方法論によって、図8に示すような種々のビアリアル化合物の合成を達成した。ビナフチル化合物としては、**3b-3d** のような 1,1'-タイプの外に、基質の構造に若干手を加えることで、**13f** のような 2,2'-タイプや **13g** のような 1,2'-タイプの合成も行うことができた。また、官能基選択性に優れた反応を利用しているため、**13c** のように骨格内にエステル官能基を導入することもできた。

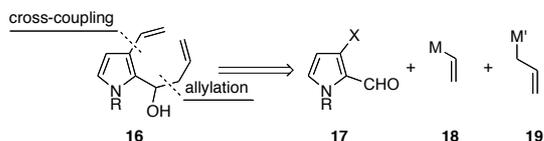
この他、複素環ビアリール **13b** の合成や、低収率ではあったが、ビナフチル構造をもたない **13e** の様なビアリールの合成も行うことができた。

図8. 新手法によって合成したビアリール化合物



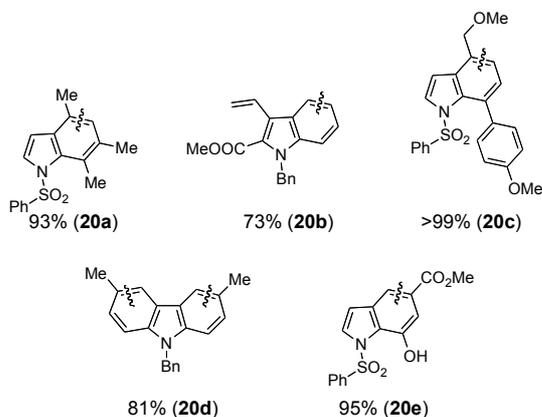
(2) インドールの閉環前駆体として図 9 に示すジエン **16** を設計した。**16** の合成は、図 9 の逆合成解析に示すように、ピロール骨格をもつハロアルデヒド **17** をベースに、このもののハライド部位とビニルメタル試薬 **18** の間でクロスカップリングし、その後、残りのアルデヒド部位をアリル化試薬 **19** によってアリル化することにより行った。

図9. 前駆体 **16** の逆合成



得られた種々の **16** に対して Grubbs 触媒第二世代を作用させ、RCM/脱水を行うことで、図 10 に示す種々のインドール **20a-20c** を合成することができた。また、カルバゾール **20d** の合成は二つの芳香環を同時に構築することで、7-ヒドロキシインドール **20e** の合成は RCM/互変異性化の手法を用いることで達成した。

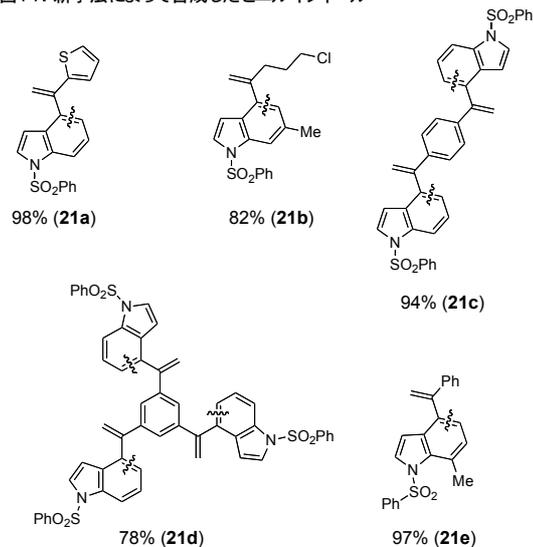
図10. 新手法によって合成したインドール



(3) (2) のジエン基質 **16** をエンイン基質に変更することで、ビニル基を有するインドールの合成を行った。エンイン基質の合成は、図 9 のビニルメタル試薬 **18** を末端アセチレンへと変更し、クロスカップリング反応として菌頭カップリングを利用することで容易に実施することができた。

この方法により得たビニルインドールの例を図 11 に示す。なお、生成物 **21c** の合成は 2 つのインドール環を同時に構築することにより、**21d** の合成は 3 つのインドール環を同時に構築することにより行った。

図11. 新手法によって合成したビニルインドール



以上のように、本プロジェクトの目的である新たなビアリール合成法の開発に成功した。また、本方法論を複素環ビアリール合成に応用するための基盤となる技術として、インドールおよびビニルインドールの新たな合成法を開発することにも成功した。

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 4 件)

① Synthesis of 4-Vinylindoles Using Ruthenium-Catalyzed Ring-Closing Enyne Metathesis *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3464-3469. Kazushi Hayashi, Kazuhiro Yoshida, and Akira Yanagisawa [査読有] DOI: 10.1021/jo400099x

② Construction of Carbocyclic Ring of Indoles Using Ruthenium-Catalyzed Ring-Closing Olefin Metathesis *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4762-4765. Kazuhiro Yoshida, Kazushi Hayashi, and Akira Yanagisawa [査読有] DOI: 10.1021/ol201510u

③ Ring Size-Selective Ring-Closing Olefin Metathesis: Taking Advantage of the Deleterious Effect of Ethylene Gas *Adv. Synth.*

Catal. **2011**, 353, 1229-1233. Kazuhiro Yoshida, Yuto Kano, Hidetoshi Takahashi, and Akira Yanagisawa [査 読 有]
DOI: 10.1002/adsc.201000944

④ Synthesis of Biaryl Compounds Using Tandem Ruthenium-Catalyzed Ring-Closing Metathesis *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 344-349. Kazuhiro Yoshida, Hiroaki Shida, Hidetoshi Takahashi, and Akira Yanagisawa [査 読 有]
DOI: 10.1002/chem.201002074

[学会発表] (計 1 1 件)

① Kazushi Hayashi, Kazuhiro Yoshida, and Akira Yanagisawa 「Synthesis of 4-Vinylindoles Using Ruthenium-Catalyzed Ring-Closing Enyne Metathesis」 12th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry, 2012.11.15 (Kyoto)

[産業財産権]

○取得状況 (計 1 件)

名称：ビアリール化合物を製造する方法
発明者：吉田和弘、高橋英寿、柳澤 章
権利者：国立大学法人千葉大学
種類：特開
番号：2010-208977
取得年月日：2010年9月24日
国内外の別：国内

[その他]

ホームページ等

<http://ceres.s.chiba-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉田 和弘 (YOSHIDA KAZUHIRO)
千葉大学・大学院理学研究科・准教授
研究者番号：60375607

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：