

113. 触媒による位置選択性制御を活用した新規反応の開発

山口 深雪

静岡県立大学 薬学部 薬科学科 医薬品化学分野

Key words : 位置選択的反応, 配位子, パラジウム, ベンゾフラン, インドール

緒言

医薬品を始めとする複雑な構造を有する有機化合物の合成において、目的化合物を短工程かつ高収率で得ることは、合成の効率向上の観点から非常に重要である。位置選択的反応は官能基の選択的な変換を可能とし、短工程化と収率向上につながることから、その活用は効率化の鍵となる。加えて、安価で入手容易な化合物を原料とする合成法が望ましいといえる。一般に位置選択的反応は、反応性の異なる置換基を複数個導入した基質を用いることで達成されるが、そのような基質の合成には時に困難を伴う。また、同一の置換基を複数個有する基質において、電子的性質の差や立体障害を利用することにより位置選択的反応を行った例が報告されている。しかし、それらの場合、位置選択性の程度は基質の性質に大きく左右されるという問題点がある。一方、触媒による位置選択性の制御では、用いる触媒を変えるだけで、基質の異なる位置で選択的に反応させることができる。そのため、位置選択性を発現可能な触媒およびそれらを用いる反応の開発は近年注目を集めている¹⁾。

最近、筆者らのグループは、基質捕捉能を有するヒドロキシ基含有ターフェニルホスフィン配位子を開発した^{2,3)}。それらとパラジウムから成る触媒を用いると、ジハロゲン化フェノールやジハロゲン化アニリンを基質として用いる熊田-玉尾-Corriu クロスカップリングや菌頭クロスカップリングにおいて、一般に反応が進行しづらいとされるオルト位で高選択的に反応が進行する。また本触媒を用いると、ハロゲン化アレーンの中で最も安価かつ入手容易であるが、ヨードアレーンやブromoアレーンと比較して反応性が低いクロロアレーンにおいても円滑に反応させることができる。しかしながら、本触媒の適用可能な反応および基質は未だ限られており、さらなる発展が望まれる。そこで本研究では、本触媒による位置選択性制御を利用する高選択的かつ効率的な新規位置選択的反応の開発とそれらの反応を活用した入手容易で安価な化合物からの多置換化合物の合成を行うこととした。

方法、結果および考察

1. 二置換ベンゾフラン類のワンポット合成における基質一般性の拡大

これまでに筆者らのグループは、ジヒドロキシターフェニルホスフィン (DHTP) **1** (Figure 1) およびパラジウムから成る触媒を用いる 2-クロロフェノール類と末端アルキンのオルト位選択的菌頭クロスカップリングとそれに続く環化によるベンゾフラン類のワンポット合成を開発している⁴⁾。

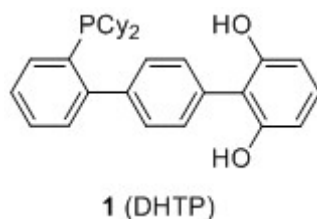
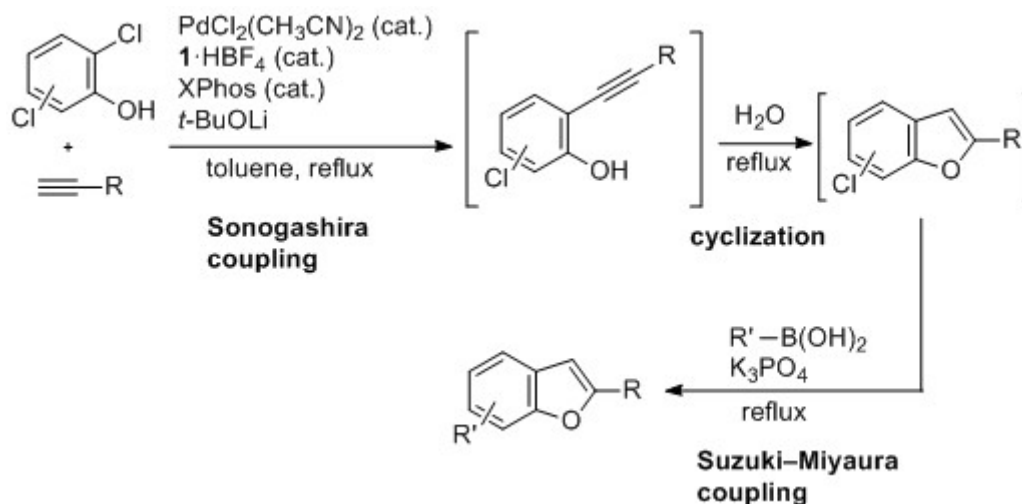


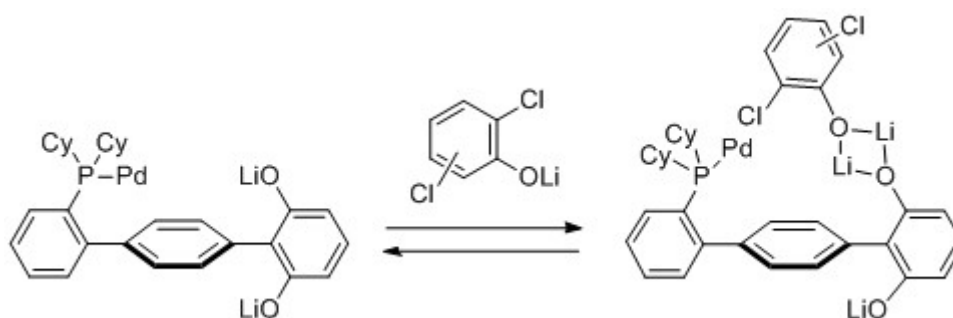
Fig. 1. Dihydroxyterphenylphosphine **1**

さらに、ジクロロフェノール類からクロロベンゾフランを合成し、残存するクロロ基に対してボロン酸と鈴木-宮浦クロスカップリングをワンポットで連続して行うことで、ジクロロフェノール類からのワンポット二置換ベンゾフラン合成を達成した (Scheme 1) ⁴⁾。



Scheme 1. One-pot synthesis of disubstituted benzo[*b*]furans

ジクロロフェノールと末端アルキンの菌頭クロスカップリングにおける位置選択性の発現機構は次のように推定されている。塩基であるリチウム *t*-ブトキシド存在下、系中で **1** およびジクロロフェノールのヒドロキシ基がリチウムフェノキシドとなる。続いてこれらのリチウムフェノキシドを介し、触媒がジクロロフェノールと複合体を形成する (Scheme 2)。これにより、オルト位のクロロ基がパラジウムにより近接し、立体障害により反応性が低いとされるフェノールのオルト位で選択的にクロスカップリングが進行する。



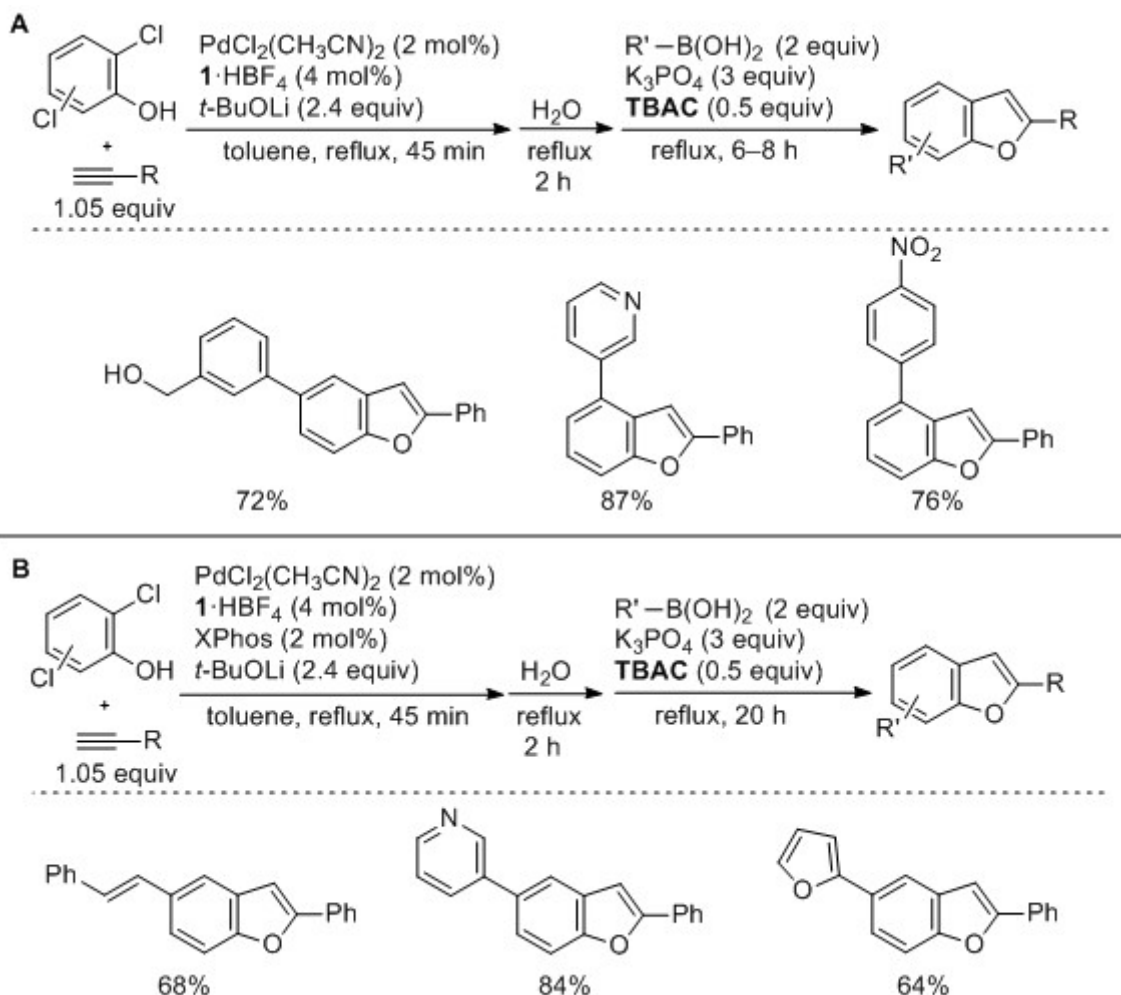
Scheme 2. Complex formation between dichlorophenol and the catalyst

これまでに報告したベンゾフランのワンポット合成においては、鈴木-宮浦クロスカップリングを促進するために第2の配位子として XPhos を添加する必要があると、加えて、適用可能なボロン酸に制限があった⁴⁾。そこで、本合成の基質一般性をさらに拡大させるため、鈴木-宮浦クロスカップリングにおける反応条件についてより詳細に検討を行った。

その結果、準化学量論量のテトラブチルアンモニウムクロリド (TBAC) を添加すると、XPhos の添加なしでもクロロベンゾフランとボロン酸の鈴木-宮浦クロスカップリングが促進されることが明らかとなった (Scheme 3A)。相

間移動触媒である TBAC の添加により、水相に存在しているボロン酸が、クロロベンゾフランが含まれている有機相へと移動し、鈴木-宮浦クロスカップリングがより進行しやすくなったと考えている。

さらに、上記の反応条件で鈴木-宮浦クロスカップリングがあまり進行しなかったボロン酸についても、TBAC および XPhos の両方を用いることで反応が良好に進行した (Scheme 3B)。今回見出された反応条件を用いることで、従来の合成法と比較してより多様なボロン酸を用いたベンゾフラン合成が可能となり、基質一般性を拡大させることができた。

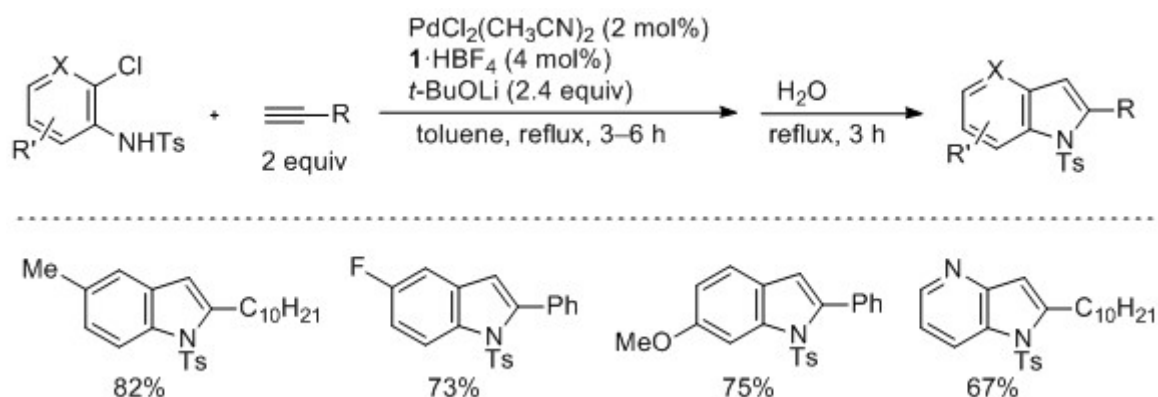


Scheme 3. Improved synthesis of disubstituted benzo[*b*]furans
A) Using **1** as a ligand. B) Using **1** and XPhos as ligands.

2. 置換基を有するクロロアニリン誘導体を用いる二置換インドール類の合成

一方、ジクロロフェノールに代えて、ジクロロアニリンのアミノ基を *p*-トルエンシルホニル (トシル: Ts) 基で保護した *N*-トシルジクロロアニリンを基質として用いると、オルト位選択的の菌頭カップリングと続く環化により *N*-トシルクロロインドールが良好な収率で得られることもこれまでに報告している⁵⁾。今回、本合成法のさらなる適用範囲の拡張を目指し、種々の置換基を有する *N*-トシルクロロアニリンから、それぞれ対応するインドールの合成を行った (Scheme 4)。

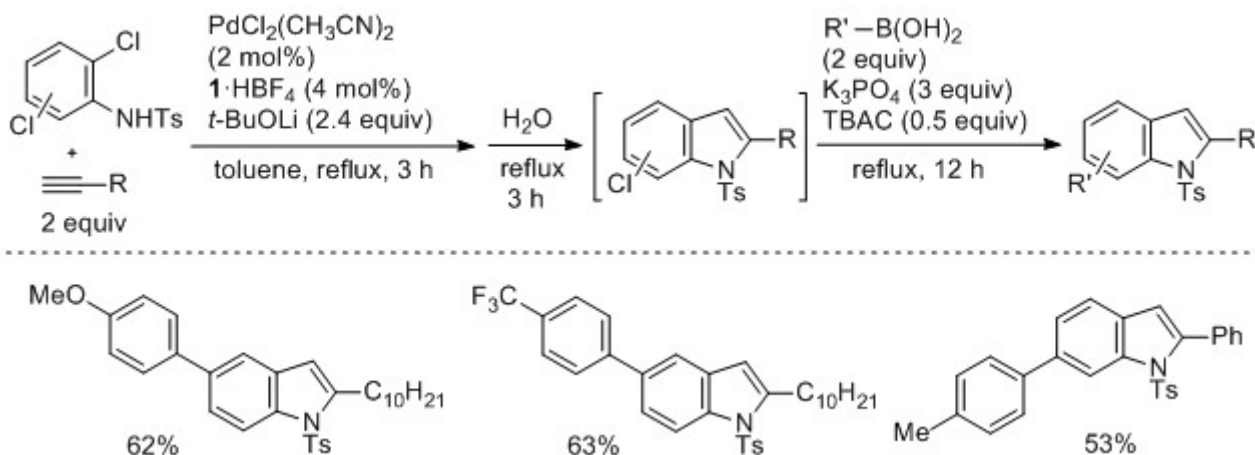
その結果、菌頭クロスカップリングの反応時間の延長が必要な場合もあったが、電子供与性あるいは電子求引性の置換基を有する基質のどちらを用いた場合にも、目的とする二置換インドールを中程度から高い収率で得ることができた。また、ヘテロ芳香族化合物であるクロロアミノピリジンの *N*-トシル化体を基質として用いた場合にも反応は良好に進行し、目的物を中程度の収率で得た。



Scheme 4. Indole synthesis from 2-chloroanilines

3. ジクロロアニリン誘導体からの二置換インドール類のワンポット合成における基質一般性の拡大

筆者らはこれまでに、ジクロロフェノールからの二置換ベンゾフラン合成と同様に、2,3-ジクロロアニリン誘導体から2,4-二置換インドール類をワンポットで合成できることを報告している⁵⁾。今回、本反応について基質一般性の拡大を検討した。その結果、本手法を用いることで、5位あるいは6位に置換基を有するインドール類を、対応する*N*-トシル-ジクロロアニリンと種々の末端アルキンおよびボロン酸から効率良く合成することができた (Scheme 5)。用いるアルキンやボロン酸を代えることにより、望みとする位置に様々な置換基を導入することができた。



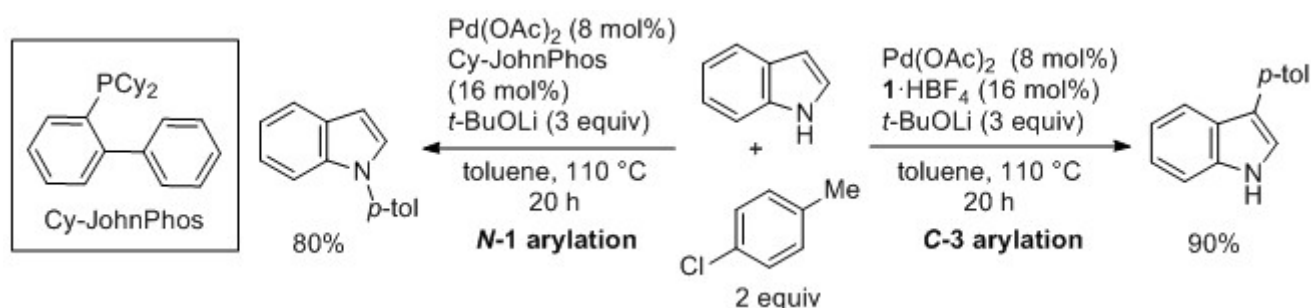
Scheme 5. Synthesis of disubstituted indoles from dichloroanilines

4. クロロアレンによる無置換インドールのC3位選択的C-Hアリール化

インドールのC3位選択的C-Hアリール化は、3-アリールインドール合成の有用な手法である。しかし、無置換インドールのアリール化の報告例では、プロモアレン等をアリール化剤として用いており⁶⁾、反応性の低いクロロアレンを用いた例はない。今回、パラジウムと**1**から成る触媒を用い、無置換インドールのクロロアレンによるC3位選択的C-Hアリール化について検討した (Scheme 6)。

その結果、トルエンを溶媒として用いるとクロロアレンによるアリール化が良好に進行し、C3位アリール化体を選択的に得た。一方、配位子としてCy-JohnPhosを用いると、*N*-1位選択的に反応が進行した。DHTPのヒドロキシ

基が、リチウム塩を介して基質であるインドールを捕捉することにより、インドールの C3 位での反応が加速され、他の配位子と異なる位置選択性を示したと考えられる。



Scheme 6. Site-selective arylation of unsubstituted indole

共同研究者

本研究の共同研究者は、静岡県立大学薬学部の眞鍋敬教授である。本稿を終えるにあたり、本研究をご支援いただいた上原記念生命科学財団に御礼申し上げます。

文献

- 1) Manabe K, Yamaguchi M. Catalyst-Controlled Site-Selectivity Switching in Pd-Catalyzed Cross-Coupling of Dihaloarenes. *Catalysts* 2014;4:307-320. doi:10.3390/catal4030307.
- 2) Ishikawa S, Manabe K. DHTP Ligands for the Highly Ortho-Selective, Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of Dihaloarenes with Grignard Reagents: A Conformational Approach for Catalyst Improvement. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2010;49:772-775. doi:10.1002/anie.200905544. PubMed PMID:20017175.
- 3) Ishikawa S, Manabe K. Hydroxylated Terphenylphosphine Ligands for Palladium-Catalyzed Ortho-Selective Cross-Coupling of Dibromophenols, Dibromoanilines, and Their Congeners with Grignard Reagents. *Tetrahedron* 2011;67:10156-10163. doi:10.1016/j.tet.2011.09.013.
- 4) Yamaguchi M, Katsumata H, Manabe K. One-Pot Synthesis of Substituted Benzo[b]furans from Mono- and Dichlorophenols Using Palladium Catalysts Bearing Dihydroxyterphenylphosphine. *J. Org. Chem.* 2013;78:9270-9281. doi:10.1021/jo401503t. PubMed PMID:23952238.
- 5) Yamaguchi M, Manabe K. One-Pot Synthesis of 2,4-Disubstituted Indoles from N-Tosyl-2,3-dichloroaniline Using Palladium-Dihydroxyterphenylphosphine Catalyst. *Org. Lett.* 2014;16:2386-2389. doi:10.1021/ol500711z. PubMed PMID:24742051.
- 6) Ackermann L, Barfusser S. Palladium-Catalyzed Direct C-3 Arylations of Indoles with an Air-Stable HASPO. *Synlett* 2009:808-812. doi:10.1055/s-0028-1087951.