

令和三年度大学院薬学研究科
博 士 論 文 要 旨

学位論文内容の要約

愛知学院大学

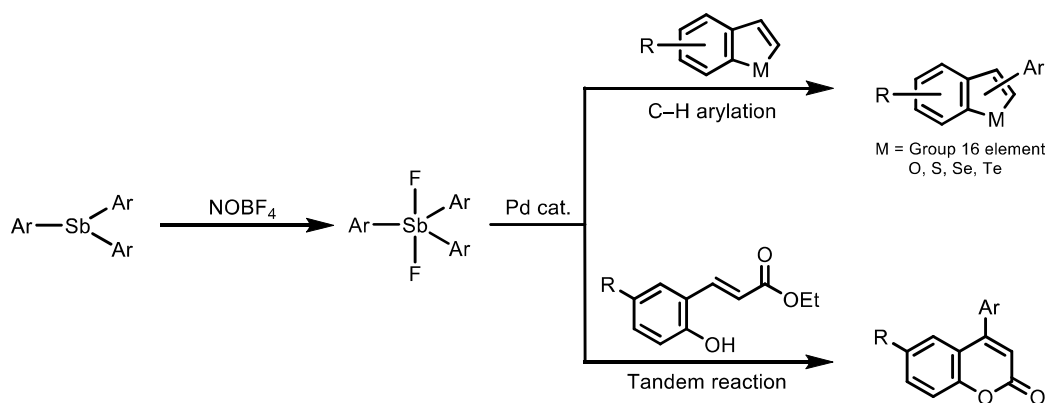
甲 第 7 号	論文提出者 北村 有希
論文題目	含フッ素5価有機アンチモン化合物の合成とPd触媒下でのクロスカップリング反応への応用に関する研究

【目的】

有機合成化学の分野では、1970年代以降簡便かつ所望する位置に選択的にベンゼンをはじめとしたアリアル基(Ar)を導入する方法の開発が活発に行なわれている。その1つにパラジウム(Pd)触媒下でハロゲン化アリアルと亜鉛、スズ、ホウ素ならびにケイ素を含むアリアル基供与体をトランスメタル化剤に用いたクロスカップリング反応が報告されている。これらのアリアル基供与体の開発により、優れたAr-炭素、Ar-窒素結合形成反応が見出され、天然物資源や医薬品の合成に広く利用されている。さらに、ハロゲン化アリアルにかわるより高い反応性をもつアリアル求電子剤の擬ハロゲン化物の開発も盛んに研究されている。

アンチモン(Sb)は、窒素と同族の周期表15族第5周期に位置する原子で、高周期典型元素であるため、窒素と異なる化学的特性として+3~+5価の多原子価をとることが知られている。その中で5価のSb化合物(Ar_3SbX_2)はPd触媒下でのクロスカップリング反応で擬ハロゲン化物として働き、これまでにStille型、檜山型ならびに鈴木-宮浦型反応に利用できることが報告されている¹⁾。しかし、不活性な芳香族複素環のC-H活性化反応やクロスカップリング反応に基づくタンデム型複素環合成にSb試薬を利用した反応は全く報告されていなかった。これらとの関連から、著者はより優れたSbからなるアリアル基供与体の探索に興味を持ち、フッ素(F)を含む5価Sb化合物のトリアリアルアンチモンジフルオリド(Ar_3SbF_2)に着目した。F-Sb間の結合エネルギーは他の炭素、酸素ならびに塩素とSbとの間の結合エネルギーよりも大きいため、Fが脱離しにくいアンカーとして機能するのではないかと考えた。また、Fは水素(H)と同様に小さな原子半径を持つため、Sbの周りに空間ができることでPdが反応しやすくなり反応性が高くなるのではないかと考えた。そこで、これまでに一般合成法が確立されていなかった Ar_3SbF_2 の効率的な一般合成から研究に取り組み、得られたSb化合物を利用したPd触媒下での16族元素を含むベンゾヘテロールの位置選択的C-H活性化反応への活用を試みた。さらに、ヒドロキシシンナメートに対するHeck型タンデム反応を利用した4-アリアルクマリンの一般合成も行った(Scheme

1)。



Scheme 1.

【結果・考察】

1. 含フッ素 5 価アンチモン化合物の一般合成²⁾

トリフェニルアンチモンジフルオリド (Ph_3SbF_2)は、これまでトリフェニルスチバン (Ph_3Sb)からの誘導法が報告されているが、特殊なフッ素化剤を調整する必要があったり、毒性の高い気体やガラス腐食性の試薬が利用されるなど一般合成法は確立されていなかった。一方、テトラフルオロホウ酸塩類は求核的フッ素化剤であるとともに酸化力を有する試薬であり、ハロゲン化ビニルのフッ素化やアルコールの酸化などに用いられている。そこで、このフッ素化能と酸化力を利用すれば、目的の 5 価有機 Sb 化合物を容易に合成できるのではないかと考え検討を行った。

まず、 Ph_3Sb (**1a**)と各種のテトラフルオロホウ酸塩類を用いて、酸化付フッ素化の反応条件の検討を行った。その結果、**1a** に対して空気雰囲気下、 CH_2Cl_2 溶液中 2 当量のニトロシルテトラフルオロボレート(NOBF_4)を室温下で作用させると短時間(3 時間)でフッ素化反応が進行し、対応する Ph_3SbF_2 (**2a**)を 91%の収率で得ることができた。次いで、反応の基質一般性を知る目的で、各種のトリアリールスチバン(**1b-l**)と NOBF_4 との反応を行った(Table 1)。

Table 1.

1a-l (1.0 mmol)			2a-j		
En.	Ar	Yield (%) ^a	En.	Ar	Yield (%) ^a
1	1a : C ₆ H ₅	2a : 91	7	1g : 4-EtOOC C ₆ H ₄	2g : 85
2 ^b	1b : 4-MeOC ₆ H ₄	2b : 58	8	1h : 4-F ₃ CC ₆ H ₄	2h : 80
3	1c : 4-MeC ₆ H ₄	2c : 71	9	1i : 4-NCC ₆ H ₄	2i : 78
4	1d : 4-FC ₆ H ₄	2d : 79	10	1j : 2-MeC ₆ H ₄	2j : 60
5	1e : 4-ClC ₆ H ₄	2e : 85	11	1k : Mesityl	2k : ---
6	1f : 4-BrC ₆ H ₄	2f : 86	12	1l : Benzothiophen-2-yl	2l : ---

a) Isolated yield.

b) Reaction performed at -20 °C.

その結果、ベンゼン環上の *p* 位にメトキシ基をもつ **2b** の場合に収率が低くなるものの、電子供与基から求引基のいずれが置換した **1c-i** を用いた場合でも、71-86%と高収率で目的とする **2c-i** を得ることができた(Entries 3-9)。また、*o*-トリル体(**2j**)は得られるものの、より嵩高いメシチル体(**1k**)では反応は進行せず、この反応には、立体的な影響があることが分かった(Entries 10, 11)。一方、複素環であるベンゾチオフェンの置換した **1l** を用いた反応では複雑な混合物が得られるのみで、**2l** の生成は確認できなかった(Entry 12)。得られた化合物 **2c** の X 線結晶構造解析から、中心原子の Sb は三方両錘構造をとること、2 つの F がアピカル位、3 つのアリール基がエクアトリアル位を占めることなどが明らかとなった。また、**2a** は他の 5 価 Sb 化合物[Ph₃SbX₂ (X = Cl, Br, OAc)]に比べて、カラムクロマトグラフィーで容易に精製ができ、空气中で長期保存ができる安定な化合物となっている。

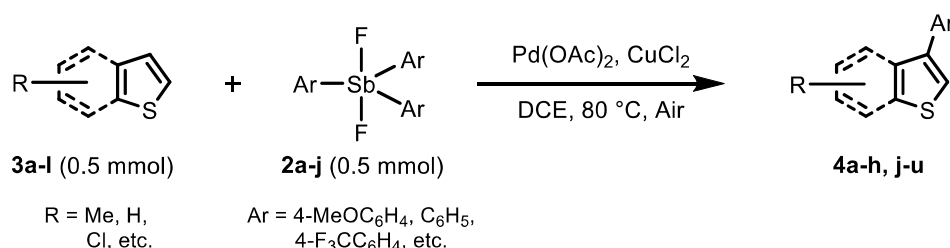
2. 含フッ素 5 価アンチモン化合物を利用した 16 族元素を含むベンゾヘテロールの C-H アリール化反応^{3,4)}

近年、遷移金属触媒下での不活性な芳香族複素環に対する C-H 活性化反応の研究が活発に行われている。その中で、Pd 触媒下でチオフェン誘導体やベンゾフラン誘導体の位置選択的な C-H アリール化反応も研究され、ハロゲン化アリールやホウ素、ケイ素、窒素ならびに硫黄を含むアリール基供与体が用いられている。しかしながら、これらの反応には、塩基や Pd 触媒に対する配位子が必要であったり、不活性ガス気流下での反応が主とな

っていた。これらとの関連から、16族元素を含む芳香族複素環に対する新しいC-Hアリール化剤としてAr₃SbF₂を含めた5価Sb試薬の活用を検討した。

2.1. チオフェン誘導体とのC-Hアリール化反応

まず、ベンゾチオフェン(**3a**)に対して、各種の5価Sb試薬、触媒、添加剤ならびに溶媒を用いてC-Hアリール化反応の最適条件を探索した。その結果、Ph₃SbF₂(**2a**)を用いて空気雰囲気下、DCE溶液中、5 mol%のPd(OAc)₂と2当量のCuCl₂存在下80°Cで反応を行うと、93%の高収率かつβ位選択的に3-フェニルベンゾチオフェン(**4a**)が得られることが明らかとなった。次に基質一般性を知る目的で最適条件下、各種のAr₃SbF₂(**2**)とベンゾチオフェン(**3a**)とのC-Hアリール化反応を検討した(Scheme 2)。

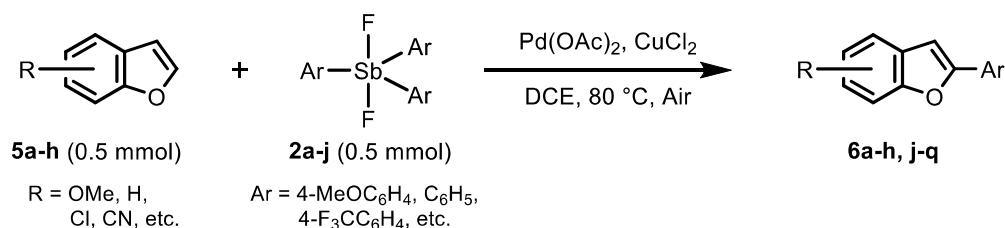


Scheme 2.

その結果、いずれの場合もβ位選択的に反応が進行し、Sb試薬のベンゼン環上の*p*位にメトキシ基から臭素基を持つ場合に71-89%の高収率で対応する3-アリールベンゾチオフェン(**4**)を得ることができた。これに対して、ベンゼン環上の*p*位に電子求引基であるエステルやトリフルオロメチル基が置換した**2**との反応では収率の低下が見られるとともに、シアノ体(**2i**: Ar = 4-NCC₆H₄)では反応が進行しなかった。単環チオフェンと**2a**との反応でも、ベンゾチオフェンと同様にβ位選択的に反応が進行し目的とするアリールチオフェン類(**4**)が得られている。本反応では、ベンゼン環上に電子供与基を持つ**2b**(Ar = 4-MeOC₆H₄)をアリール基供与体を用いた場合でも高い化学収率と位置選択性で反応が進行した。

2.2. ベンゾフラン誘導体とのC-Hアリール化反応

ベンゾフラン(**5a**)に対してチオフェン誘導体の場合と同じ条件下で、11種の5価Sb試薬を用いてアリール基供与体の探索を行った。その結果、いずれのSb試薬の場合も、チオフェン誘導体の場合とは異なり、 α 位選択的に反応が進行し、その中でも、 Ph_3SbF_2 (**2a**)を用いた場合に2-フェニルベンゾフラン(**6a**)を91%の高収率で得ることができた。次に、基質一般性を知る目的で、ベンゾフラン(**5a**)と Ar_3SbF_2 (**2**)との反応を行った(Scheme 3)。



Scheme 3.

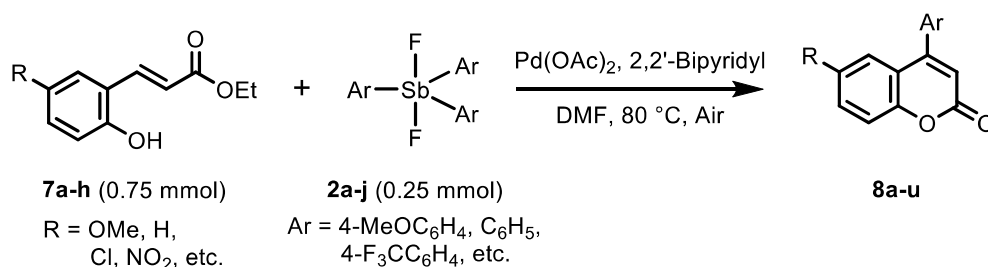
その結果、Sb試薬のベンゼン環上の*p*位に電子供与基であるメチル基やハロゲンが置換した場合に短時間で反応が進行し2-アリールベンゾフラン誘導体(**6**)を49-91%の収率で得ることができた。また、Sbのベンゼン環上の*p*位に電子求引基が置換した場合には収率の低下と反応時間の延長が見られ、シアノ体(**2i**)では反応は進行しなかった。なお、この反応を同族原子のセレンやテルルを含むベンゾヘテロールに対して行うと反応は進行せず、原料が回収されるのみとなった。併せて本反応の反応機構やアリール化の位置選択性についても考察した。

3. 含フッ素5価Sb試薬をタンデム反応に利用したクマリン誘導体の合成⁵⁾

近年、4-アリールクマリンに多くの生理活性が見出され、創薬を指向した研究が活発に行なわれている。その中に、Pd触媒下で行うヒドロキシシナメートとアリール基供与体を利用した反応も報告されている。この反応は二重結合に対するHeck型のアリール化と環化反応を一挙に行うタンデム反応で、これまでにジアゾ化合物、超原子価ヨウ素化合物ならびにヨードベンゼン類がアリール基供与体として利用されている。しかしながら、多段階を経る反応のためアリール基供与体が限られるとともに、過剰量を必要としている。

そのため、より優れたアリール基供与体の開発が求められている。そこで、 Ar_3SbF_2 を用いたチオフェン誘導体との C-H アリール化の反応機構が Heck 型で進行していると予想し、この反応も円滑に進行するのではないかと考え研究に取り組んだ。

2-ヒドロキシシシナメート(**7a** : R = H)と Ph_3SbF_2 (**2a**)をモデル基質に選び、タンデム反応の最適条件を調べた。その結果、空気雰囲気下、DMF 溶液中、10 mol%の $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ と 2,2'-bipyridyl 存在下 80 °C で反応を行うと、Sb 上の 3 つのフェニル基の全てが効率よく反応し、92%の高収率で 4-フェニルクマリン(**8a**)が得られることが判明した。アリール基供与体として他の 5 価 Sb ならびにビスマス(Bi)化合物との反応を試みたが、 Ph_3SbF_2 (**2a**)の場合に最も優れた結果を与えた。次に、基質一般性を知る目的で最適条件下、各種の Ar_3SbF_2 (**2**)と **7a** との反応を行った(Scheme 4)。



Scheme 4.

その結果、電子求引基を持つ場合に反応時間の延長が見られるものの、電子供与基から求引基のいずれが置換した場合でもエステル体を除いて 80%以上の高収率で対応する 4-アリールクマリン(**8**)が得られた。また、**2a** と各種のヒドロキシシシナメート類(**7**)との反応でも満足いく収率で **8** を得ることができている。本反応は、空気雰囲気下で行える簡便な反応であること、利用する Ar_3SbF_2 の 3 つのアリール基の全てを利用できる効率の良い反応であることなどを特徴としている。さらに、このタンデム型クマリン合成の反応機構についてもコントロール実験等を行いながら考察した。

【まとめ】

以上、著者は 3 価の Ar_3Sb に対して酸化的フッ素化剤に NOBF_4 を用いることで 5 価の Ar_3SbF_2 の簡便な一般合成法を見出した。また、得られた Ar_3SbF_2 を用いたクロスカップリ

ング反応にも取り組み、Pd 触媒下でのチオフェン誘導体との反応では β 位選択的に C-H アリール化が進行して 3-アリールチオフェン誘導体が、ベンゾフラン誘導体との反応では α 位選択的に 2-アリールベンゾフラン誘導体が得られることを明らかとした。また、ヒドロキシシナメート類に対するタンデム反応を利用した 4-アリールクマリン誘導体の一般合成に Ar_3SbF_2 が活用できること、Sb 上の 3 つ全てのアリール基を効率よく利用できることなども明らかとした。本研究で用いた Ar_3SbF_2 は、空气中で安定で取り扱い容易な化合物であり、空気雰囲気下でのクロスカップリング反応に利用できるなど新しい有機合成試薬としての可能性が示された。

【参考文献】

- 1) a) Kang, S.-K.; Ryu, H.-C.; Lee, Y.-T. *J. Organomet. Chem.*, **2000**, *610*, 38–41. b) Kang, S.-K.; Ryu, H.-C.; Hong, Y.-T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 736–739.
- 2) Kitamura, Y.; Matsumura, M.; Murata, Y.; Yamada, M.; Kakusawa, N.; Tanaka, M.; Okabe, H.; Naka, H.; Obata, T.; Yasuike, S. *J. Fluor. Chem.*, **2017**, *199*, 1–6.
- 3) Kitamura, Y.; Murata, Y.; Oguri, A.; Matsumura, M.; Kakusawa, N.; Naka, H.; Yasuike, S. *Asian J. Org. Chem.*, **2019**, *8*, 138–143.
- 4) Kitamura, Y.; Murata, Y.; Iwai, M.; Matsumura, M.; Yasuike, S. *Molecules*, **2021**, *26*, 97–107.
- 5) Kitamura, Y.; Matsumura, M.; Kato, Y.; Murata, Y.; Yasuike, S. *Eur. J. Org. Chem.*, **2020**, 1652–1657.