

芳香環構築による高歪み芳香族化合物の合成

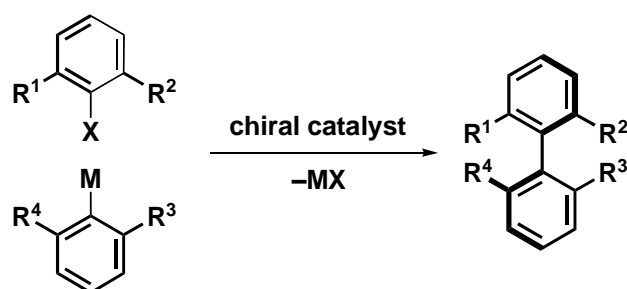
東京工業大学大学院理工学研究科応用化学専攻

田中 健

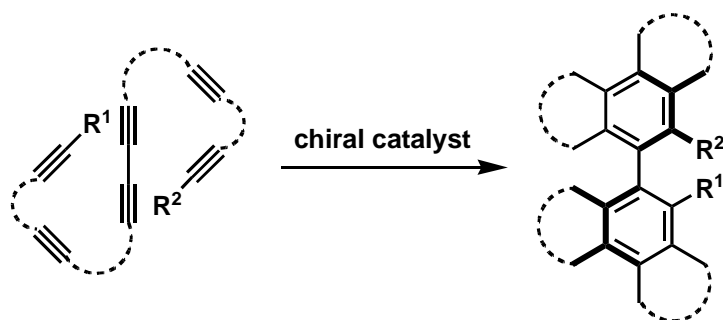
はじめに

芳香族化合物は、有機材料や生理活性物質の基本骨格をなす極めて重要な化合物群である。芳香族化合物の連結および修飾には、2010年ノーベル化学賞の対象となったクロスカップリング反応が多用されている。さらに最近では、C-H結合活性化反応も広く使用されるようになってきている。しかし、高い歪みやキラリティーを有する多環性芳香族化合物の合成には、単一のC-C結合を生成するクロスカップリング反応やC-H結合活性化反応は不適である場合が多い。一方、芳香環構築による芳香族化合物の合成法¹⁾を用いると、そのような芳香族化合物の合成が容易に行える。

例えば、キラル配位子や有機触媒の基本骨格として多用されている軸不斉ビアリールの不斉合成にクロスカップリング反応を用いると、もっとも立体障害が大きいビアリール軸の(ベンゼン間同士の)C-C結合形成が必要となる。



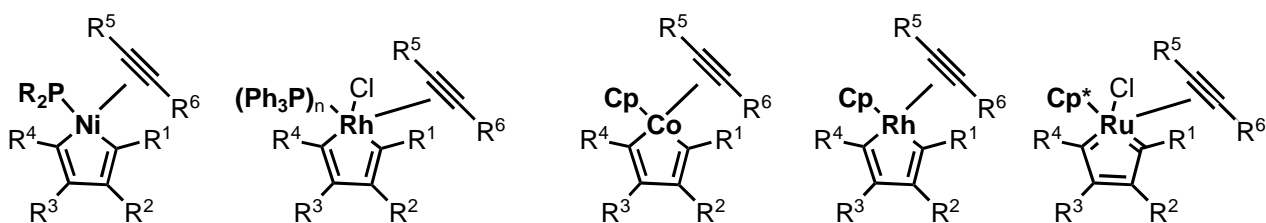
これに対し、連続[2+2+2]付加環化反応による芳香環構築では、ビアリール軸の炭素—炭素結合がもっとも立体障害が小さいアルキン同士の炭素—炭素結合に置き換わっている。したがって、芳香環構築に高い触媒活性と選択性を有する触媒を見出せば、高い歪みとキラリティーを有する多環性芳香族化合物の優れた合成法の開発が期待できる。



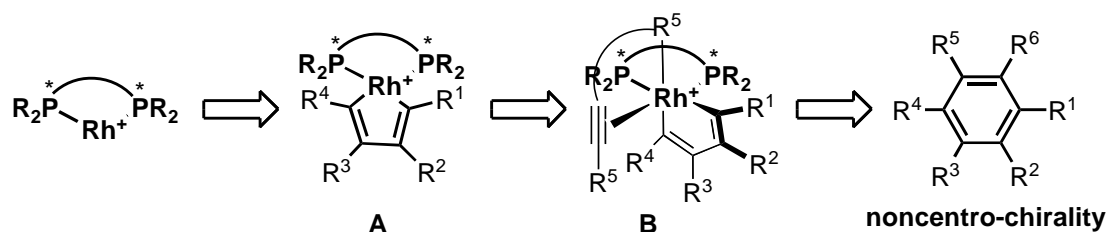
このような背景から我々は、芳香環構築反応として特に[2+2+2]付加環化反応に注目し、高い活性と選択性を有する遷移金属錯体触媒の開発を目指した。そして、カチオン性ロジウム(I)/ビアリールビスホスフィン錯体触媒が、著しく高い活性と選択性を示すことを見出し、高歪み多環性芳香族化合物の触媒的不斉合成へと展開した^{2,3)}。本講演では、研究の背景から最新の成果にいたるまでを概観する。

[2+2+2]付加環化反応に高い活性を示すロジウム触媒の発見

遷移金属錯体触媒を用いるアルキンの[2+2+2]付加環化反応は、多置換ベンゼンの合成法として有用である。しかし、2種類以上のアルキンを用いた分子間[2+2+2]付加環化反応では多数の異性体が生成するため、化学および位置選択的に単一の生成物を得ることが困難であった。また、[2+2+2]付加環化反応に高い活性を示す遷移金属錯体触媒は、シクロペンタジエニルおよびモノホスフィン配位子を有するものに限られていた。光学活性ビスホスフィンのような堅固な不斉環境を有しかつチューニングが容易な配位子を有する錯体触媒は未開発であり、アルキンのエナンチオ選択的[2+2+2]付加環化反応により、ベンゼン環構築と同時に不斉を導入する手法については、ニッケル錯体触媒を用いた2例の報告に限られていた^{4,5)}。

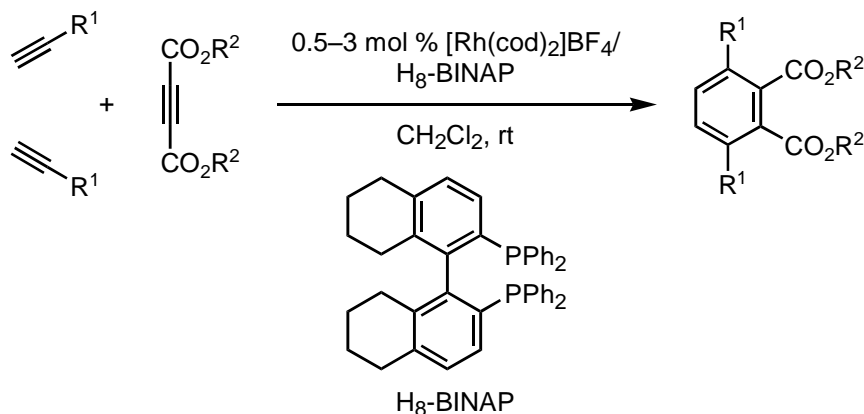


高活性かつ堅固な不斉環境を有する遷移金属錯体触媒として、我々はカチオン性ロジウム(I)/光学活性ビスホスフィン錯体触媒に着目した^{6,7)}。カチオン性の3価ロジウム錯体は6つの配位座を有するため、下式に示す中間体**A**あるいは**B**の段階で高い不斉誘起が期待できる。また、中間体**B**において配位性官能基を有するアルキンが2座配位できるため、高い不斉誘起とともに高い反応性も期待できる。



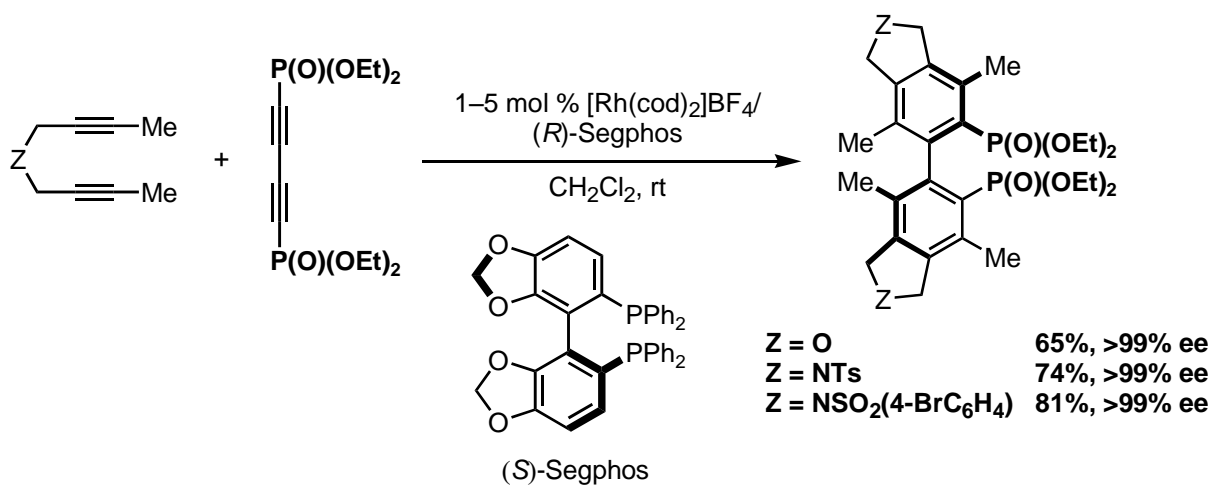
触媒探索の結果、Rh(I)⁺/ビアリールビスホスフィン錯体触媒を用いると、末端アルキンの完全分子間環化三量化反応がほぼ定量的に進行することを見出した。また、

Rh(I)⁺/H₈-BINAP 錯体触媒を用いると、電子豊富末端アルキン 2 分子と電子不足内部アルキン（アセチレンジカルボン酸ジエステル） 1 分子との分子間交差[2+2+2]付加環化反応が、極めて高い化学および位置選択性で進行することを見出した^{8,9}。本反応の触媒活性は高く、0.5 mol %の触媒量でも室温で反応が進行した。このように、Rh(I)⁺/ビアリールビスホスフィン錯体触媒を用いた[2+2+2]付加環化反応では、電子不足アルキンと電子不足アルキンの組み合わせが化学選択的な交差反応進行の鍵となることが明らかとなった。



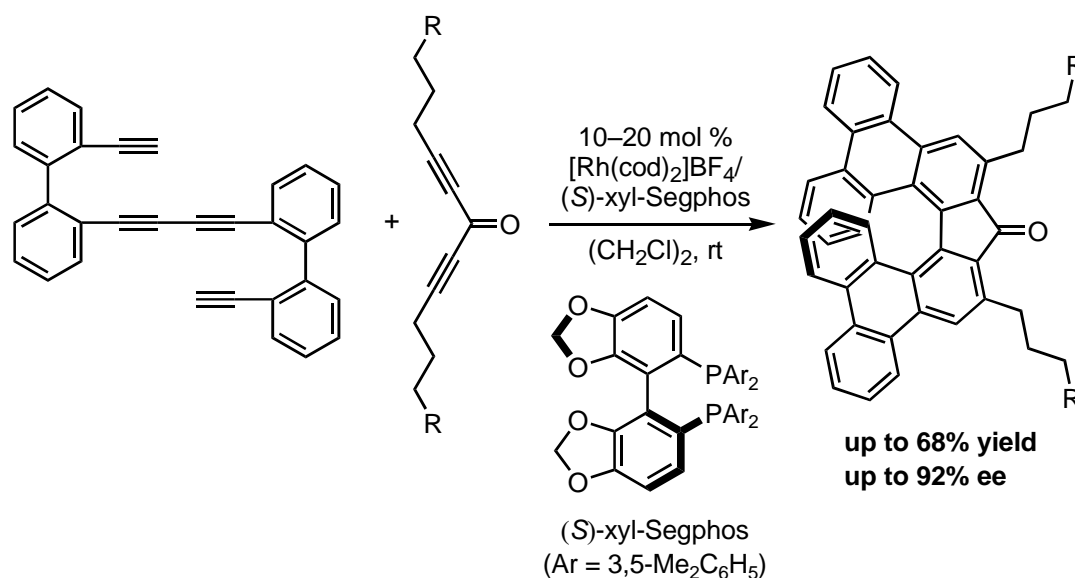
ビアリール合成への応用

我々は、この Rh(I)⁺/ビアリールビスホスフィン錯体触媒を用いた分子間交差[2+2+2]付加環化反応に、基質として 2-置換アリール基を有するアルキンを用いれば、軸不斉ビアリールの新しい触媒的不斉合成法が開発できるのではないかと考えた¹⁰。期待した通り、2-置換アリール基を有するアルキンを用いることで、様々な軸不斉ビアリールの触媒的不斉合成に成功した。中でも下式に示すように、2-置換アリール基を有するアルキンに代えて電子不足 1,3-ジインを用いると、Rh(I)⁺/(S)-Segphos 錯体触媒存在下に室温で電子豊富 1,6-ジインとの連続交差[2+2+2]付加環化反応が進行し、C₂ 対称軸不斉ビアリールが高収率かつ完全なエナンチオ選択性で得られた¹¹。



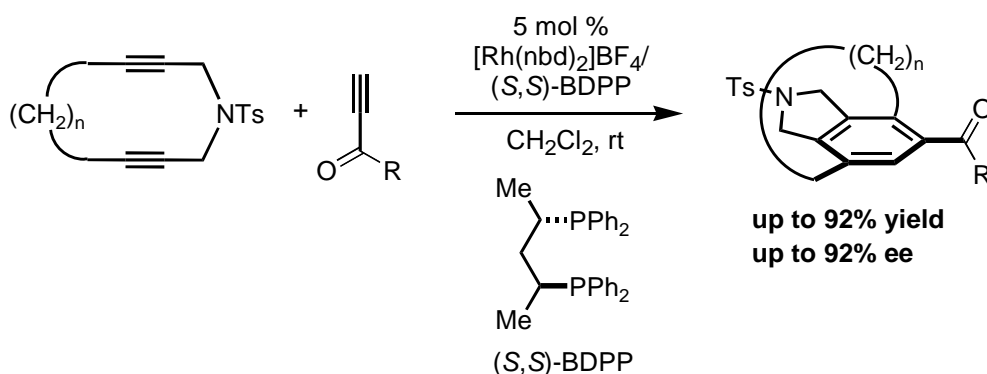
ヘリセン合成への応用

また、この分子間交差[2+2+2]付加環化反応は、らせん不斉を有する高歪み化合物であるヘリセンの触媒的不斉合成にも適用可能であった¹²⁾。例えば、基質としてビフェニル架橋1,7-ジインの2量体である電子豊富テトラインと電子不足1,4-ジイン、触媒としてRh(I)⁺/(S)-xyl-Segphos 錯体を用いると、連続交差[2+2+2]付加環化反応が進行しらせん不斉[7]ヘリセンが良好な収率かつ高いエナンチオ選択性で得られた¹³⁾。



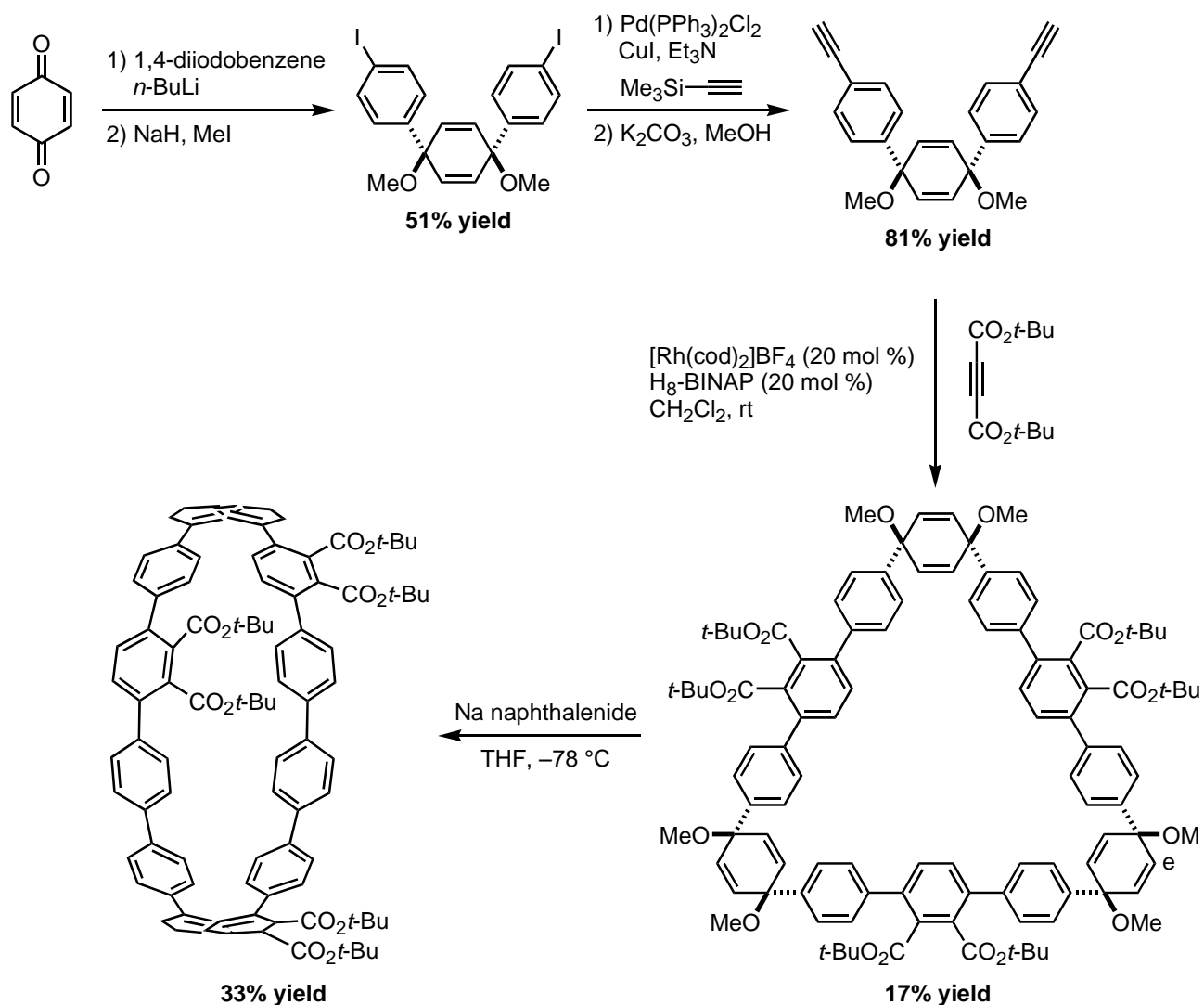
シクロファン合成への応用

さらに、この分子間交差[2+2+2]付加環化反応は、面不斉を有する高歪み化合物であるシクロファンの触媒的不斉合成にも適用可能であった。例えば、基質として電子豊富環状1,6-ジインと電子不足モノイン（アセチレンカルボン酸エステル）、触媒としてRh(I)⁺/(S,S)-BDPP 錯体を用いると、交差[2+2+2]付加環化反応が進行し面不斉パラシクロファンが良好な収率かつ高いエナンチオ選択性で得られた¹⁴⁾。



Rh(I)⁺/H₈-BINAP 錯体触媒を用いた電子豊富末端アルキン 2 分子と電子不足内部アルキン（アセチレンジカルボン酸ジエステル）1 分子との完全分子間交差環化三量化反応を応

用すると、多官能性シクロパラフェニレンの合成が可能である¹⁵⁾。下のスキームに示すように、 $\text{Rh(I)}^+/\text{H}_8\text{-BINAP}$ 錯体触媒を用いると、シクロヘキサジエンで架橋された電子豊富末端ジイン3分子とアセチレンジカルボン酸ジエステル3分子との分子間交差[2+2+2]付加環化反応が室温で進行し、トライアングル型シクロパラフェニレンが得られた。引き続き還元的芳香族化により対称に6つのエステル部位が導入された[12]シクロパラフェニレンが得られた。



おわりに

以上のように我々は、カチオン性ロジウム(I)錯体触媒を用いたアルキンの化学、位置、およびエナンチオ選択的な分子間交差[2+2+2]付加環化反応の開発に成功し、様々な高歪み芳香族化合物の触媒的不斉合成に成功した。これらの反応では、歪みの小さい基質を出発原料として用い、熱力学的に有利な芳香環構築により高い歪みをもつ骨格が構築されると同時に不斉が導入されている。芳香環構築触媒反応による高歪み多環性芳香族化合物合成法は、クロスカップリング反応による芳香族化合物の連結および修飾と相補的であり、そ

れぞれ単独で用いるだけでなく組み合わせて用いることにより、今後、多彩な芳香族化合物の合成が期待できる。

[参考文献]

- 1) For a review, see: *Transition-Metal-Mediated Aromatic Ring Construction*, K. Tanaka Ed., Wiley: Hoboken, **2013**.
- 2) For an account in English, see: K. Tanaka, *Synlett* **2007**, 1977.
- 3) For an account in Japanese, see: K. Tanaka, G. Nishida, T. Suda, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2007**, *65*, 862.
- 4) Y. Sato, T. Nishimata, M. Mori, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6133.
- 5) I. G. Stara, I. Stary, A. Kollarovic, F. Teply, S. Vyskocil, D. Saman, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1993.
- 6) For the rhodium-catalyzed [2+2+2] cycloaddition for the synthesis of substituted benzenes, see: Y. Shibata, K. Tanaka, *Synthesis* **2012**, *44*, 323.
- 7) For the rhodium-catalyzed [2+2+2] cycloaddition for the synthesis of substituted heterocycles, see: K. Tanaka, *Heterocycles* **2012**, *85*, 1017.
- 8) K. Tanaka, K. Shirasaka, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4697.
- 9) K. Tanaka, K. Toyoda, A. Wada, K. Shirasaka, M. Hirano, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1145.
- 10) For a review, see: K. Tanaka, *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 508.
- 11) G. Nishida, S. Ogaki, Y. Yusa, T. Yokozawa, K. Noguchi, K. Tanaka, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2849.
- 12) For an account, see: K. Tanaka, Y. Kimura, K. Murayama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2015**, *88*, 375.
- 13) Y. Sawada, S. Furumi, A. Takai, M. Takeuchi, K. Noguchi, K. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4080.
- 14) T. Araki, K. Noguchi, K. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5617.
- 15) Y. Miyauchi, K. Johmoto, N. Yasuda, H. Uekusa, S. Fujii, M. Kiguchi, H. Ito, K. Itami, K. Tanaka, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 18900.