

平成 30 年 6 月 14 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K17898

研究課題名(和文) 分子内転移反応の制御による選択的合成法の開発

研究課題名(英文) Selective Synthetic Methodology Through the Control of Intramolecular Rearrangements

研究代表者

金 熙珍 (Kim, Heejin)

京都大学・工学研究科・特定助教

研究者番号：80754514

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)：本研究では分子内転移反応を自由自在に操るマイクロフロー法を開発し、その制御を利用した新たな化学合成法を確立することに成功した。具体的には、非常に速く進行する分子内転位反応において、マイクロフロー合成装置を用いて反応時間を非常に短く、かつ精密にコントロールすることによって転位反応の進行様子を厳密に制御し、この手法を基盤とした選択的な合成法を開発できた。ターゲット反応として、フリース転位反応やウィッティヒ転位反応などをターゲットとし検討した結果、これらの反応の制御により生理活性物質などの選択的な合成が達成できた。

研究成果の概要(英文)：In this research, we developed the selective synthetic methods for controlling extremely fast intramolecular rearrangements using micro flow system. In detail, we used micro flow system for precise control of extremely short reaction time which is important for the chemical reaction involving the rapid intramolecular rearrangement. For example, Fries rearrangement and Wittig rearrangement were studied as the research target, and the selective synthesis of valuable compounds such as the biologically active molecules was achieved.

研究分野：Organic synthesis

キーワード：selective synthesis intramolecular reaction flow chemistry microreactor Fries rearrangement Wittig rearrangement

1. 研究開始当初の背景

(1) アニオン性転位反応は、一つの反応中間体から分子内反応を経て、次の構造異性体の反応中間体へ変換される特徴があり、有機活性種の観点から非常に魅力的な合成反応である。その一例として、アニオン性フリース転位反応が挙げられる。一般に、アニオン性フリース転位において転位する官能基はアミド基であり、転位反応の駆動力としては反応温度を極低温から徐々に上昇させる方法が報告されている。しかしながら、転位する官能基としてアルコキシカルボニル基、アシル基のような、より反応性の高い官能基を持つ不安定活性種の転位反応は遥かに速く進行し、その転位反応を制御することは困難となる。また、他のアニオン性転位反応としてウィッティヒ転位反応、ブルック転位反応などが挙げられるが、分子内転位反応の制御という観点からの研究例はこれまで殆どない。

(2) フロー合成化学分野は、通常のバッチ型反応器を用いる化学合成により効率的な環境調和型合成手法として近年注目を集めている。特に、マイクロメートルオーダーのフロー型反応器を用いることで、反応器の中での反応時間をミリ秒オーダーに制御することにより寿命の短い反応活性種を瞬時に発生させ、分解する前に次の反応に利用することが可能となる。このようにフロー合成装置を用いて短寿命活性種を制御し、ミリ秒～秒オーダーの反応時間で行う反応による合成化学は「フラッシュケミストリー」と呼ばれている。このようなフラッシュケミストリーの特徴を活かすことで、通常バッチ型反応器では不可能とされている化学合成を行うことができ、合成化学における手法として非常に魅力的な方法である。また近年、このようなフロー型反応器を活用することで、通常の反応プロセスより効率的な生理活性物質、有機材料物質の合成プロセスもたくさん開発されており、このような物質の工業的生産も始まっている。

2. 研究の目的

分子内転位反応を自由自在に操る方法を開発し、その制御を利用した新たな化学合成法を確立することを研究目的とする。具体的には、極めて速く進行する分子内転位反応において、フロー合成装置を用い反応時間を非常に短く、かつ正確にコントロールすることによって転位反応の進行様子を精密に制御し、この手法を基盤とした選択的な合成法を開発する。

3. 研究の方法

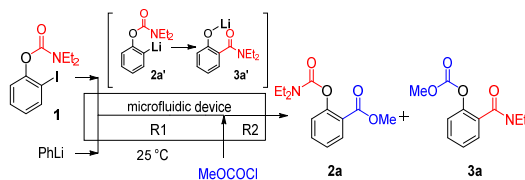
(1) 反応時間を精密に変化させフリース転位反応(カルバモイル基の転位)といった分子内転位反応の制御を行う。また、カルバモイル基より求電子性の高いカルボニル基(エステル、ケトンなど)を持つ基質を用い、よ

り早く進行する転位反応を、反応時間を非常に短くすることで制御する。反応中間体の転位の様子は、それぞれの中間体由来の生成物を分析することで追跡することが可能であり、このような試み通りで反応が制御できれば、一瞬で進行される分子内環化反応であるフリース転位を進行させるかどうかを、装置を変えることによって任意に制御できることとなる。

(2) 通常のフリース転位は四員環の中間体を経由する[1,3]-転位といえる。そこで、その中間体が5員環または6員環を経由することとなれば、このような転位反応はより活性化エネルギーが低い中間体を経由するため、より素早く進行されると考えられる。本研究では、このような中間体を経由する[1,4]-または[1,5]-転位反応に対してその制御を行うことで、転位反応の適用範囲を広げる。

4. 研究成果

(1) カルバモイル基を有するヨウ化アリール1をリチオ化し、フローマイクロリアクターによるアニオン性フリース転位が起こる前に補足することを試みた(図1)。



| entry | residence time in R1 (ms) | yield of 1a (%) | yield of 1b (%) |
|----------------|---------------------------|-----------------|-----------------|
| 1 | 628 | 0 | 91 |
| 2 | 377 | 20 | 74 |
| 3 | 220 | 45 | 51 |
| 4 | 55 | 73 | 21 |
| 5 | 14 | 79 | 15 |
| 6 | 4 | 87 | 4 |
| 7 | 0.33 | 74 | 0 |
| 8 ^a | 0.33 | 91 | 0 |

^a The equivalent of PhLi was 1.2.

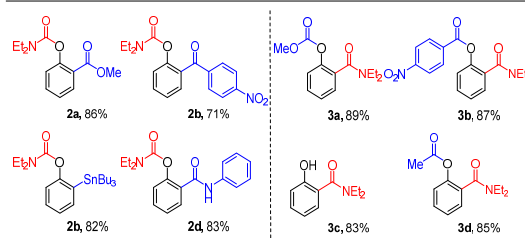


図1 アニオン性フリース転位の制御と各種求電子剤との反応

25 °CにおいてR1での滞留時間を630ミリ秒としたとき、転位後の中間体由来の生成物3aのみが選択的に得られた。これはPhLiと混合してから630ミリ秒後にはフリース転位が完結していたことを示している。R1での滞留時

間を短くしていくと生成物 **3a** の収率は減少し、転位前の中間体由来の生成物 **2a** の収率が上昇した。滞留時間を 0.33 ミリ秒とすると生成物 **2a** のみを選択的に得ることができた。このように、滞留時間を制御することによって転位前後それぞれの中間体由来の生成物 **2a**、**3a** を選択的に作り分けることができた。また、各生成物が高収率で得られた条件で他の求電子剤を用いて実験したところ、対応する生成物が高い収率で得られた。

(2) 転位の速いアシル基を有する **4a** を用いて、転位の抑制を検討した(図2)。バッチ型反応器を用いて PhLi との反応および混合時間を 1 秒とし求電子剤塩化トリブチルスズを加えたところ、転位した中間体由来の生成物のみが得られた。しかし、フローマイクロリアクターを用いて滞留時間をマイクロ秒オーダーすると、転位しない中間体由来の生成物を高収率で得ることができた(グラフ赤丸)。また同条件において他の求電子剤を用いた場合にも、対応する生成物が高収率で得られた(図3)。さらに本手法を生理活性物質 Afesal の合成に応用することができた。

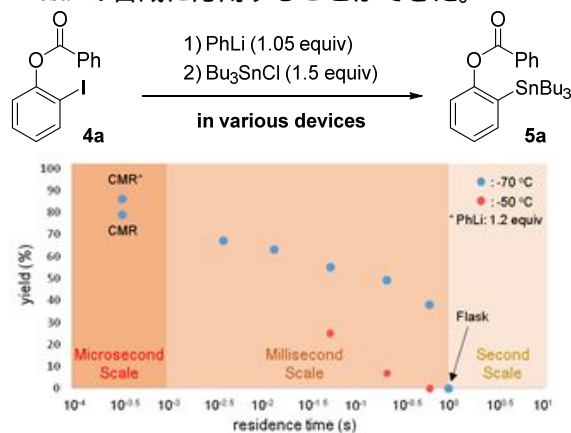


図 2 アシル基を有する基質の反応制御

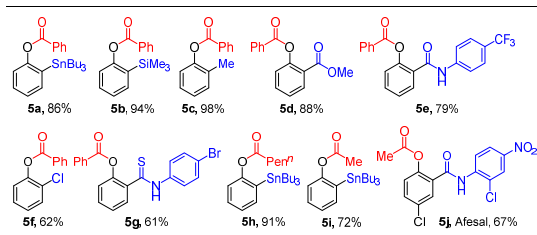


図 3 各種求電子剤との反応

(3) アニオン性フリース型[1,4]、[1,5]-転位の制御を試みた(図4)。具体的には基質と 1.1 当量の n-BuLi を 1 つ目のマイクロミキサーで混合し中間体を発生させ、2 つ目のマイクロミキサーで、中間体と求電子剤クロロギ酸エチルを混合させた。また、リアクターR1での滞留時間をミリ秒オーダーで変えながら、また反応温度を-25 °C から-50 °C まで変えて実験した。その結果、反応温度が低くなるほど、転位反応の速度が遅くなり、-50 °C において転位反応を完全に抑制し、発生したアリールリチウム中間体と求電子剤との反

応によって得られる生成物を高収率で得ることができた。滞留時間と反応温度を精密に制御することで、転位前後の中間体由来の生成物それぞれを選択的に作り分けることができるようになった。n=0, 3 の基質について -25 °C において同様の実験をおこなったところ、n=1, 2 の場合と比べて、転位の速度がはるかに遅くなるのが分かった。滞留時間を長くしたとき、n=3 の基質の場合のみ転位後の中間体由来の生成物が見られ、[1,6]-転位は[1,3]-転位よりもわずかに速いことがわかった。つまり転位の速度の序列は [1,3]<[1,6]<<[1,4]≤[1,5]と書けることがわかった。

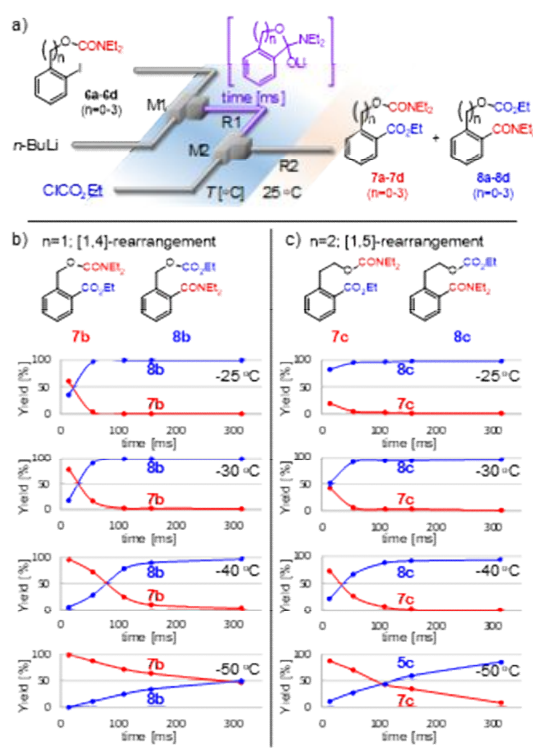
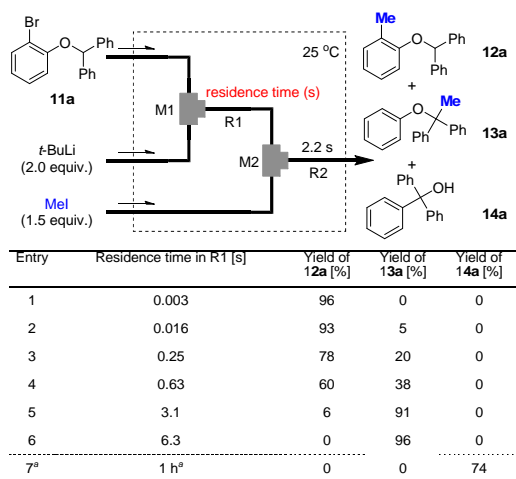


図 4 フリース型[1,4]、[1,5]-転位の制御

(4) 連続的な転位反応制御の一例としてオルトリチオアリールベンジルエーテルの異性化反応について検討した(図5)。具体的にはフローマイクロリアクターを用い、プロモアレン類 **9a** を t-BuLi と混合するとともに反応させ、連続的に求電子剤のヨードメタンと反応させた。この際の反応温度を 25 に固定し、プロモ リチウム交換反応の反応時間反応時間を変化させ検討を行った。その結果、まず反応時間を 3 ミリ秒にした場合、異性化反応は全く進行せず、ベンゼン上がメチル化されたもの **12a** が選択的に得られた。しかし、反応時間を長くするにつれ、化合物 **12a** の収率は減少し、ベンジル位がメチル化されたもの **13a** の収率が上がった。リチオ化時間を 6.3 秒にした場合は、化合物 **13a** が 96% で得られた。さらに、フラスコを用い、50 の温度条件下、反応時間を 1 時間とした場合は 1,2-ウィッティヒ転位が進行して得られる生成物

14a が選択的に得られた。



a) The resulting solution was further reacted in flask.

図5 オルトリチオアリアルベンジルエーテルの連続的異性化反応の制御

(5) 3つの生成物が選択的に得られる反応条件を基盤とする選択的フロー合成を行った(図6)。その結果、ベンゼン環が官能基化されたもの(反応条件A)とベンジル位が官能基化されたもの(反応条件B)または3種類の生成物を1,2-ウィッティヒ転位が進行して得られる3級アルコール(反応条件C)を選択的に得ることができた。

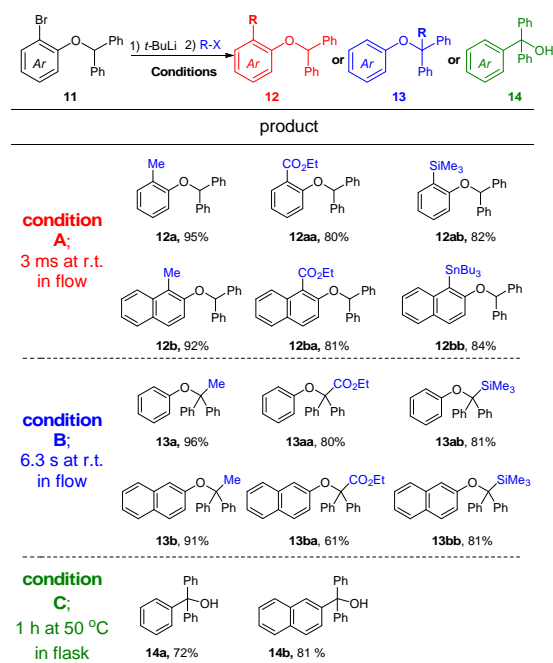


図6 連続的異性化制御による選択的な合成

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計5件)

金熙珍、米倉裕哉、吉田潤一、A Catalyst-Free Amination of Functional Organolithium Reagents by Flow Chemistry, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 4063–4066. DOI: 10.1002/anie.201713031

Hyune-Jea Lee、金熙珍、吉田潤一、Dong-Pyo Kim、Control of Tandem Isomerizations: Flow-Assisted Reactions of *o*-Lithiated Aryl Benzyl Ethers, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 547–550. DOI: 10.1039/C7CC08460A

吉田潤一、永木愛一郎、金熙珍、“Impossible” Chemistries Based on Flow and Micro, *J. Flow. Chem.* **2017**, 7, 60–64. DOI: 10.1556/1846.2017.00017

金熙珍、井上圭太、吉田潤一、Harnessing [1,4]-, [1,5]-, and [1,6]-Anionic Fries-type Rearrangements by Reaction Time Control in Flow, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 7863–7866. DOI: 10.1002/anie.201704006

金熙珍、Kyoung-Ik Min、井上圭太、Do Jin Im、Dong-Pyo Kim、吉田潤一、Submillisecond Organic Synthesis: Outpacing Fries Rearrangement through Microfluidic Rapid Mixing, *Science* **2016**, 352, 691–694. DOI: 10.1126/science.aaf1389

[学会発表](計18件)

金熙珍、井上圭太、Hyune-Jea Lee、Kyoung-Ik Min、Dong-Pyo Kim、吉田潤一、速い分子内転位反応の制御に基づくマイクロフロー合成、第113回有機合成シンポジウム、2018

Heejin Kim、Yuya Yonekura、Jun-ichi Yoshida、Flow Amination of Organolithiums: Preparation and Synthetic Use of Aminating Reagents Using Flow Microreactors、121st General Meeting of the Korean Chemical Society、2018

Zuoyufan、Yin、Hidehiro Sakurai、Heejin Kim、Jun-ichi Yoshida、Sequential Difunctionalization of 2,5-Norbornadiene Using Flow Microreactor、日本化学会第98春季年会、2018

米倉裕哉、金熙珍、吉田潤一、官能基を持つ有機リチウム種のフローアミノ化のための高活性アミノ化剤の開発、日本化学会第98春季年会、2018

井上圭太、金熙珍、吉田潤一、フローマイクロリアクターを用いたフリース転位および[2,3]-ウィッティヒ転位反応の制御、日本化学会第98春季年会、2018

Heejin Kim、Hyune-Jea Lee、Dong-Pyo Kim、Jun-ichi Yoshida、Control of Tandem Isomerizations of *o*-Lithiated Aryl Benzyl Ethers in Flow、日本化学会第98春季年会、

2018

Zuoyufan, Yin, Heejin Kim, Jun-ichi Yoshida, Hidehiro Sakurai, A Three-Minute Sequential Difunctionalization of 2,5-Norbornadiene Using Flow Microreactor, The First International Conference on Automated Flow and Microreactor Synthesis (ICAMS-1) 2018

Yuya Yonekura, Heejin Kim, Jun-ichi Yoshida, Flow Amination of Functional Organolithiums: Design and Preparation of Aminating Reagents Using Benchtop Stopped-Flow NMR, The First International Conference on Automated Flow and Microreactor Synthesis (ICAMS-1) 2018

Heejin Kim, Keita Inoue, Hyune-Jea Lee, Kyoung-Ik Min, Dong-Pyo Kim, Jun-ichi, Yoshida, Control of Rapid Rearrangements and Synthetic Applications Using Flow Microreactors, The First International Conference on Automated Flow and Microreactor Synthesis (ICAMS-1) 2018

Keita Inoue, Heejin Kim, Jun-ichi Yoshida, Flow-Assisted Control of Anionic Fries-type Rearrangements Using Microreactors, The 19th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS 19), 2017

Heejin Kim, Hyune-Jea Lee, Kyoung-Ik Min, Keita Inoue, Do Jin Im, Dong-Pyo Kim, Jun-ichi, Yoshida, Continuous Flow Synthesis Using Unstable Organolithium Intermediates, The 19th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS 19), 2017

Heejin Kim, Dong-Pyo Kim, Jun-ichi Yoshida, Control of Fries Rearrangement within Microseconds to Milliseconds Using Microfluidic Devices, 119st General Meeting of the Korean Chemical Society, 2017

米倉裕哉, 金熙珍, 吉田潤一, フローマイクロリアクターを用いた不安定有機リチウム種の求電子的アミノ化反応、日本化学会第97春季年会、2017

井上圭太, 金熙珍, 吉田潤一, フローマイクロリアクターを用いた分子内フリース転位の制御、日本化学会第97春季年会、2017

Keita Inoue, Heejin Kim, Kyoung-Ik Min, Do Jin Im, Dong-Pyo Kim, Jun-ichi, Yoshida, Control of Fast Rearrangement Reactions Using Flow Microreactors, The 14th International Conference on Microreaction Technology (IMRET-14), 2016

Heejin Kim, Hyune-Jea Lee, Dong-Pyo Kim, Jun-ichi, Yoshida, A Flow-Microreactor Approach for Synthesis of Cycloparaphenylene, The 14th International Conference on Microreaction Technology

(IMRET-14), 2016

Daiki Torii, Heejin Kim, Jun-ichi Yoshida, Generation and Reactions of Isothiocyanate-Substituted Aryllithiums Using Flow Microreactors, The 12th International Symposium on Organic Reactions (ISOR-12), 2018

Keita Inoue, Heejin Kim, Kyoung-Ik Min, Do Jin Im, Dong-Pyo Kim, Jun-ichi Yoshida, Control of Fries Rearrangements Using Flow Microreactor, The 12th International Symposium on Organic Reactions (ISOR-12), 2018

〔図書〕(計 1件)

金熙珍, 永木愛一郎, 吉田潤一 他、シーエムシー出版、フローマイクロ合成の実用化への展望, 2017, 206-210.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

Fries-Type Rearrangement Flash Chemistry(研究成果の紹介)、ChemistryViews

(https://www.chemistryviews.org/details/ezin/e/10562963/Fries-Type_Rearrangement_Flash_Chemistry.html), 2017

A dwarf's Victory in Chemical Reactions(研究成果の紹介)、京都大学 HP (http://www.kyoto-u.ac.jp/en/research/research_results/2016/160506_1.html), 2016

Micro Flow Reactor で瞬間的変換を達成する(研究成果の紹介)、Chem Station (<http://www.chem-station.com/blog/2016/06/micro-flow-reactor2.html>), 2016

Novel Organic Synthesis through Ultrafast Chemistry(研究成果の紹介)、*Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 682-684.

サイエンス誌に載った日本人研究者(研究成果の紹介)、*Japanese Scientists in Science* 2016, 36 page

6. 研究組織

(1) 研究代表者

金熙珍 (KIM Heejin)

京都大学大学院工学研究科・特定助教
研究者番号：80754514

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし

(4) 研究協力者 なし