

令和元年6月3日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K05774

研究課題名(和文) マグネシウムアミドの特性を生かしたハロゲンダンスおよびシクロアルキン発生法の開発

研究課題名(英文) Development of Halogen Dance and Cycloalkyne Formation Utilizing Magnesium Amides

研究代表者

岡野 健太郎 (Okano, Kentaro)

神戸大学・工学研究科・准教授

研究者番号：30451529

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：反応性の高いアニオン中間体を経るハロゲンダンスにおいて、アミド塩基の効果を検討した。その結果、従来用いられてきたリチウムアミドに比べて、温和なマグネシウムアミドを用いると、2,3-ジブロモチオフェンのハロゲンダンスを制御できた。また、マグネシウムアミドを塩基として用い、ケトンから一段階で得られるエノールトリフラートからシクロアルキンを発生させる方法を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

マグネシウムアミドを塩基として用いる2,3-ジブロモチオフェンのハロゲンダンスでは、二つの炭素アニオンを選択的に発生させることに成功した。この結果は、同一の出発物質から、異なる炭素アニオンを選択的に発生させ、多様な化合物への合成展開が可能になったことを示している。また、マグネシウムアミドを塩基として用いるシクロアルキン発生法では、これまで多段階を必要としてきたシクロアルキン前駆体の合成を大幅に短工程化できた。

研究成果の概要(英文)：Effects of amide bases on halogen dance were investigated. Compared to the conventional lithium amides, the magnesium bisamide can control halogen dance of 2,3-dibromothiophene to provide both products that are derived from the two carbanion species. In addition, magnesium amide facilitated the formation of cycloalkynes from the enol triflates, which were prepared from the corresponding ketones in one step.

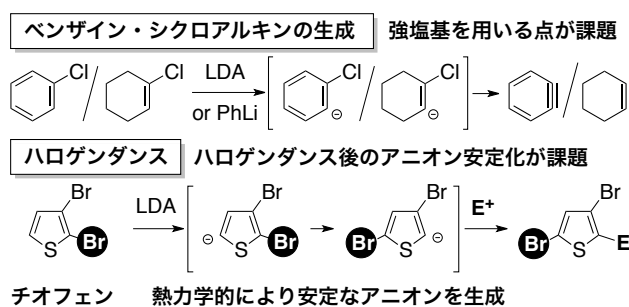
研究分野：有機合成化学

キーワード：マグネシウムアミド ハロゲンダンス チオフェン フラン ピロール シクロアルキン マイクロフ
ロ-

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

有機リチウムや有機マグネシウムをはじめとするカルボアニオンは、炭素上に負電荷をもつ化学種であり、炭素-炭素結合生成や官能基導入に利用されてきた。いったん発生したカルボアニオン種は、求電子剤と反応するだけでなく、異なる反応活性種を生じることがある。例えば、ハロアレーンやハロシクロアルケンに対して LDA や PhLi を作用させると、対応するカルボアニオンの



の β 脱離を経て、多様な反応性を有するベンザインおよびシクロアルケン中間体が生成する。また、ジプロモチオフェンに対して LDA を加えると、脱プロトンにより生じたカルボアニオンは、形式的なブロモ基との交換（ハロゲンダンス）を伴い熱力学的により安定なアニオンへ変換される (Vaitiekunas *et al. Nature* **1951**, 168, 875)。この二つの反応は、ワンポットで二ヶ所を官能基化できることから、合成的に有用である。しかし、中間体のカルボアニオン種の高い反応性を制御することが困難であったため、本反応は極めて限られた基質の報告例があるのみであった。すなわち、ベンザインおよびシクロアルケン発生法では、アニオン中間体が、次に生成したベンザインやシクロアルケンと反応し、二量体を与えることが報告されている。また、ハロゲンダンスでは、ハロゲンが転位した後のアニオンがさらにハロゲン化され、多くの生成物が得られる点が問題として残されていた。

2. 研究の目的

ワンポットで複数の化学変換を達成する手法として、合成的に十分なポテンシャルを持ちながら、反応性の高いアニオン中間体を経るために系統的に検討されていないハロゲンダンスおよびシクロアルケン発生法に取り組む。研究代表者がこれまで取り組んできたマグネシウムアミドを用いるベンザイン発生法をさらに発展させ、カルボアニオンの制御を基盤とした ①温和なシクロアルケン発生による多環縮環構造の迅速構築法 および ②ハロゲンダンスを用いるヘテロ芳香環の修飾法の確立を目指す。従来の課題であった、リチウムアミドに由来する低い官能基共存性をマグネシウムアミドにより解決する。

3. 研究の方法

(1) マグネシウムアミドを用いるシクロアルケンの温和な発生法

塩基として、マグネシウムビスアミド $Mg(NRR')_2$ を用いて、エノールトリフラートからシクロアルケンを生産させる。7員環以下のシクロアルケンは単離できないため、1,3-ジフェニルイソベンゾフランとの[4+2]環化付加反応をプローブとして、最適なマグネシウムアミドを明らかにするとともに、基質一般性を調べる。エノンに対する共役付加などを利用して、市販の化合物からワンポットで官能基化シクロアルケン前駆体を合成するとともに、ニトロソやアジドなどの、これまでシクロアルケンとの反応例が報告されている化合物を中心に用いて、環化付加体が得られるか検討する。円滑に進行する反応については、合成的な応用例として、官能基化された縮環構造を実際に構築する。

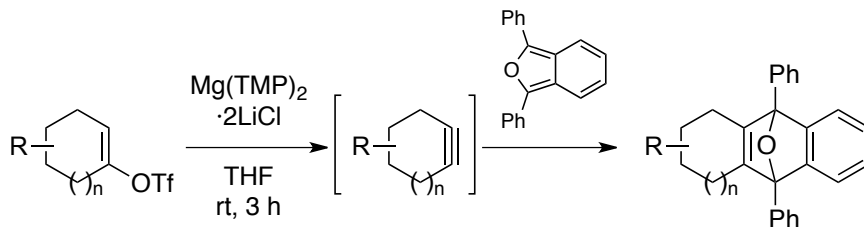
(2) マグネシウムアミドを用いるハロゲンダンスの制御

LDA や LiTMP などのリチウムアミドを用いると、基質の著しい分解が観察されたプロモチオフェン類に焦点を絞り、マグネシウムビスアミドを中心として検討を行い、共存可能な官能基や求電子剤を明らかにする。チオフェンに加えて、フラン誘導体やピロール誘導体も検討する。また、マグネシウムアミドを用いることで、ハロゲンダンスの速度が低下することが期待される。したがって、ハロゲンダンスにおける複数の炭素アニオン中間体を捕捉する手法の開発にも取り組む。以上の方法論を集積させることにより、多置換ヘテロ芳香族化合物の効率的合成法を確立する。

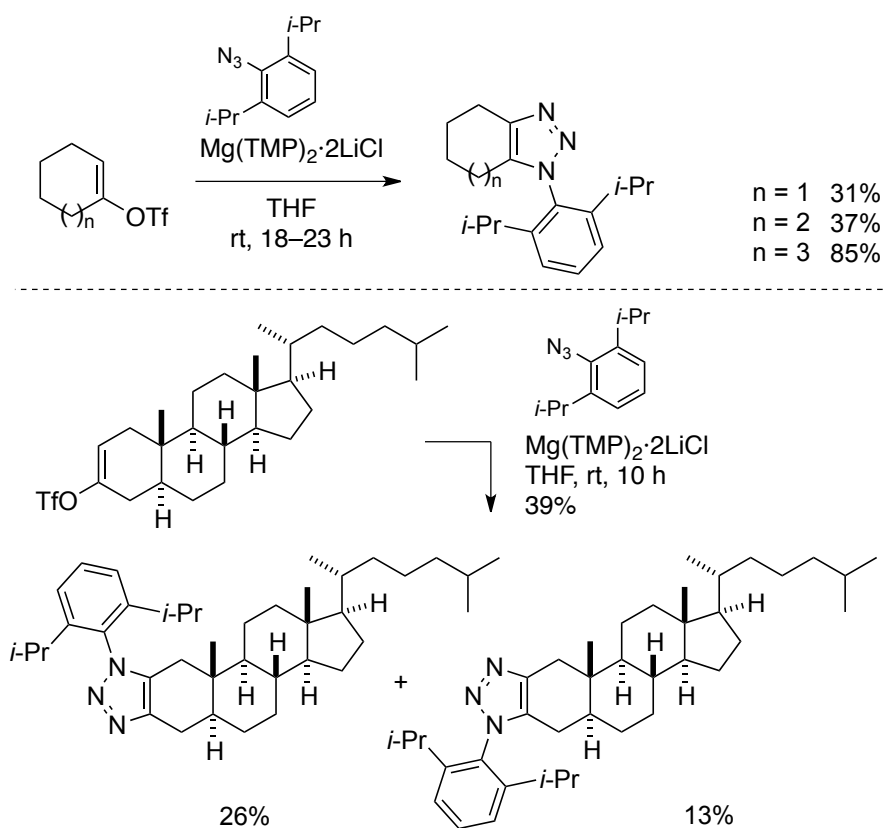
4. 研究成果

(1) マグネシウムアミドを用いるシクロアルケンの温和な発生法

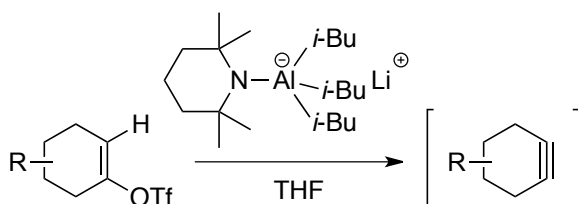
塩基としてマグネシウムビスアミド $Mg(TMP)_2 \cdot 2LiCl$ を用い、市販の環状ケトンから一段階で合成可能なエノールトリフラートを基質として、6-8員環シクロアルケンを生産させることに成功した。従来、基質の合成に多段階を必要とするシクロアルケンも円滑に発生させることができ、エステルも保持されることがわかった。求アルケン剤には検討の余地が残されているものの、イソベンゾフランとの[4+2]環化付加反応やアジドとの[3+2]環化付加反応が進行した。さらに、脱離基についても詳細に検討したところ、トリフラートが最適であった。なお、同様の反応をリチウムアミドで実施すると、1,3-ジフェニルイソベンゾフランとの[4+2]環化付加体の収率が大幅に減少したことから、マグネシウムアミドの有用性を実証できた。



確立した最適条件を用いて、アジドとの環化付加反応を検討した。6-8員環のエノールトリフラートに対し、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で $\text{Mg}(\text{TMP})_2 \cdot 2\text{LiCl}$ を3当量加えた後、室温まで昇温し、あらかじめ系中に共存させたアリールアジドと環化付加反応させた。6員環および7員環エノールトリフラートからは、目的のトリアゾールをそれぞれ収率 31%、37%で得た。一方で、8員環エノールトリフラートを用いた場合、収率が大幅に向上した。次に、本発生法の基質一般性の拡大を目的として、ステロイド骨格を有するケトンからエノールトリフラートを合成し、シクロヘキシンを発生させた。アリールアジドとの[3+2]環化付加反応により、目的のトリアゾール付加体を原料のケトンから2段階収率39%で、位置異性体の混合物として得た。この結果は、マグネシウムアミドを用いるシクロアルキン発生法が、複雑な骨格を有する基質においても適用可能であることを示している。

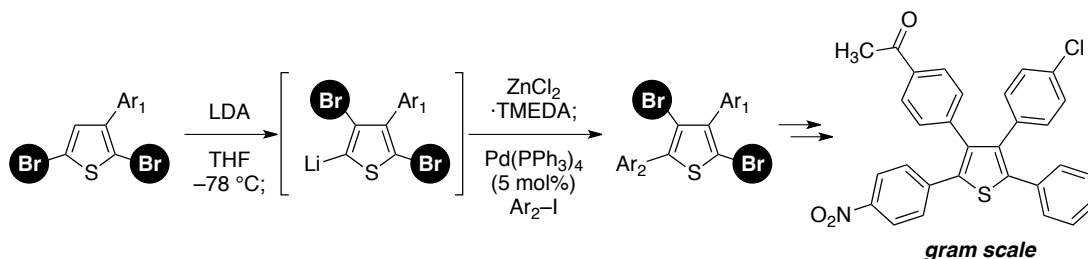


マグネシウムビスアミドに加えて、アルミナート型塩基もシクロアルキンを発生させることも明らかにした。なお、塩基は、 LiTMP に対しトリアルキルアルミニウムを加えて調製した。アルミナート型塩基のなかでも、トリスブチルアルミニウム由来の $i\text{-Bu}_3\text{Al}(\text{TMP})\text{Li}$ がシクロヘキシン発生に最適であることがわかった。また、エステルやシアノ基を有するシクロヘキシンの発生にも成功した。さらに、求アルキン剤として *N*-*t*-ブチル- α -フェニルニトロンを用いると、対応する環化付加体を得られた。

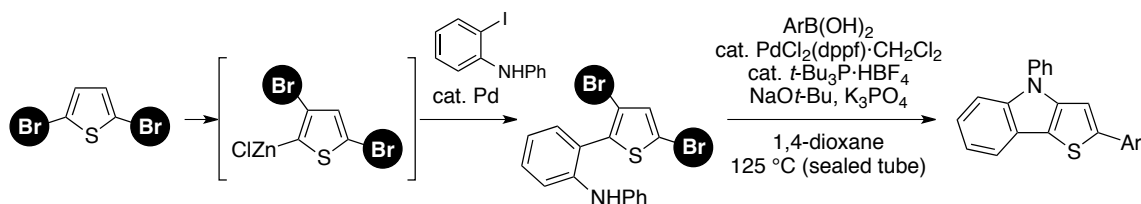


(2) マグネシウムアミドを用いるハロゲンダンスの制御

はじめに、ハロゲンダンスの後に生じた有機リチウム種の合成的利用を目的として、トランスメタル化を検討した。その結果、ジブロモチオフェンより生じたチエニルリチウム種に対して、塩化亜鉛を加えるとトランスメタル化が進行し、パラジウム触媒存在下、ヨウ化アリールとの根岸カップリングが円滑に進行することがわかった。残った二つのブロモ基は、反応性が異なるため、ワンポットで二度のクロスカップリング反応を実施することもでき、それぞれ異なるアリール基を有するテトラアリールチオフェンの位置選択的合成にも応用可能であった。



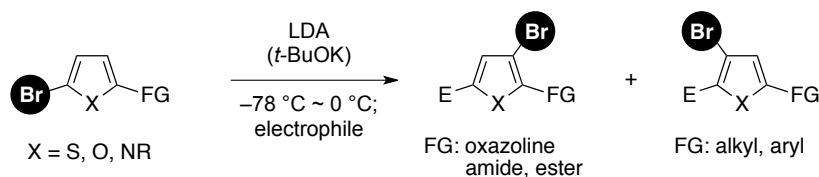
次に、確立したワンポットハロゲンダンス/根岸カップリングを応用し、2,5-ジブロモチオフェンを出発物質として、チエノインドールの2ポット合成を達成した。すなわち、ハロゲンダンスの後に生じたチエニルリチウム種を、トランスメタル化により有機亜鉛反応剤に変換した。さらに、2-ヨードアニリン誘導体との根岸カップリングを経て対応するアリール化体を得た。二つのブロモ基に対して、鈴木宮浦カップリングと分子内アミノ化反応をワンポットで行い、チエノインドールを合成した。



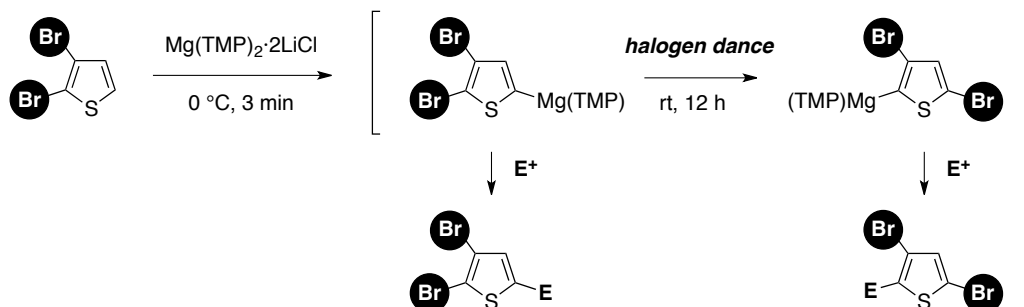
one-pot halogen dance/Negishi coupling

one-pot Suzuki–Miyaura coupling/Buchwald–Hartwig amination

ハロゲンダンスは、モノブロモチオフェンを基質としても進行するが、移動するブロモ基の位置をいかに制御するかが合成的な課題として残されていた。すなわち、非対称なブロモチオフェンを基質とした場合、以下のように二種類の化合物が得られる可能性がある。基質一般性の検討の際に偶然見出した、ベンゾオキサゾールを配向基とする1,3-ハロゲンダンスをふまえ、ハロゲンダンスの位置選択性に置換基がおよぼす効果について網羅的に検討した。その結果、FGとして、アルキル基やアリール基をもつブロモチオフェンを用いると1,2-ハロゲンダンスが選択的に進行する一方で、オキサゾリンやアミド、エステルは配向基としてはたらくき、1,3-ハロゲンダンスを優先させることがわかった。



ハロゲンダンスでは、脱プロトンにより生じたアニオン種が、熱力学的により安定なアニオン種へ変換されることが反応の駆動力となっている。そのため、一段階目に生じるアニオン種は短寿命であり、これまでの報告では、脱プロトンにより生じたこのアニオン種を積極的に捕捉している例はなかった。そこで、ハロゲンダンスが進行することが報告されている、2,3-ジブロモチオフェンを基質として検討を行った。その結果、塩基としてMg(TMP)₂·2LiClを用いると、一段階目に生じるアニオン種を求電子剤で捕捉できた。一方、室温で反応時間を延長すると、ハロゲンダンスが進行することも明らかになった。



5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 11 件)

- ① K. Okano*, Y. Murase, A. Mori, Synthesis of Furan-Fused Silole and Phosphole by One-Pot Halogen Dance/Homocoupling of Bromofurfural Derivative, *Heterocycles*, 査読有, Vol. 99, 2019, pp.1444-1451
DOI: 10.3987/COM-18-S(F)103
- ② D. Mari, N. Miyagawa, K. Okano*, A. Mori, Regiocontrolled Halogen Dance of Bromothiophenes and Bromofurans, *J. Org. Chem.*, 査読有, Vol. 83, No.22, 2018, pp.14126-14137
DOI: 10.1021/acs.joc.8b02220
- ③ Y. Hioki, T. Yukioka, K. Okano*, A. Mori, Deprotonative Generation of Cyclohexynes from Cyclic Enol Triflates Using Aluminate Base, *Asian J. Org. Chem.*, 査読有, Vol. 7, 2018, pp.1298-1301
DOI: 10.1002/ajoc.201800205
- ④ Y. Yamane, K. Sunahara, K. Okano*, A. Mori, Magnesium Bisamide-Mediated Halogen Dance of Bromothiophenes, *Org. Lett.*, 査読有, Vol. 20, No. 6, 2018, 1688-1691
DOI: 10.1021/acs.orglett.8b00566
http://www.lib.kobe-u.ac.jp/handle_kernel/90004914
- ⑤ Y. Hayashi, K. Okano*, A. Mori, Synthesis of Thieno[3,2-*b*]indoles via Halogen Dance and Ligand-Controlled One-Pot Sequential Coupling Reaction, *Org. Lett.*, 査読有, Vol. 20, No. 4, 2018, 958-961
DOI: 10.1021/acs.orglett.7b03857
http://www.lib.kobe-u.ac.jp/handle_kernel/90004913
- ⑥ N. Miyagawa, Y. Murase, K. Okano*, A. Mori, Benzoxazole-Directed Halogen Dance of Bromofuran, *Synlett*, 査読有, Vol. 28, No. 9, 2017, 1106-1110
DOI: 10.1055/s-0036-1588142
http://www.lib.kobe-u.ac.jp/handle_kernel/90004049
- ⑦ Y. Hioki, K. Okano*, A. Mori, Generation of Cycloalkynes through Deprotonation of Cyclic Enol Triflates with Magnesium Bisamides, *Chem. Commun.*, 査読有, Vol. 53, No. 17, 2017, 2614-2617
DOI: 10.1039/C6CC09920C
http://www.lib.kobe-u.ac.jp/handle_kernel/90003959
- ⑧ K. Okano*, K. Sunahara, Y. Yamane, Y. Hayashi, A. Mori, One-pot Halogen Dance/Negishi Coupling of Dibromothiophenes for Regiocontrolled Synthesis of Multiply Arylated Thiophenes, *Chem. Eur. J.*, 査読有, Vol. 22, No. 46, 2016, 16450-16454
DOI: 10.1002/chem.201604293

[学会発表] (計 4 1 件)

- ① 岡野健太郎, 不安定カルボアニオンの制御を基盤とするヘテロ芳香族化合物の官能基化, 日本薬学会北陸支部 特別講演会 (招待講演), 2018 年
- ② 岡野健太郎, ハロゲンダンスの制御を基盤とするヘテロ芳香族化合物の官能基化, 第 4 回 近畿薬学シンポジウム: 化学系の若い力 (招待講演), 2018 年
- ③ K. Okano, Recent Development of Halogen Dance, The 22nd International Conference on Organic Synthesis (22-ICOS), 2018 年
- ④ K. Okano, Y. Yamane, R. Tada, A. Nagaki, J. Yoshida, A. Mori, Deprotonation of Dibromothiophenes Controlled by Flash Chemistry, The First International Conference on Automated Flow and Microreactor Synthesis (ICAMS-1), 2018 年

[その他]

ホームページ等

<http://www2.kobe-u.ac.jp/~kokano/index.htm>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

なし

(2) 研究協力者

なし

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。