

遷移金属フリー拡張 π 共役系分子の フローマイクロリアクター合成

所属：京都大学 工学研究科 合成・生物化学専攻

助成対象者：永木 愛一郎

概要

「時間を空間で制御するフローマイクロリアクター合成化学」を利用して、極めて短寿命なアライン中間体のカルボリチオ化を高次制御することにより、レアメタルを用いないクロスカップリング反応を開発を目指した。温度と反応時間が 2-ブロモフェニルリチウムの生成、その後の β -脱離反応による超短寿命アライン中間体の生成にどのように影響を与えるかを、「温度-滞留時間マッピング法」を利用して明らかにした。その上で、 β -脱離の進行割合を、2-ブロモフェニルリチウムの β -脱離前の求電子剤との反応収率から見積もり、中間体が高濃度で生成する条件を求めることができた。さらに、ベンザイン中間体の生成条件をもとに、異なるアリールリチウム種とのカルボリチオ化による 3 成分のクロスカップリング反応の開発に成功した。

abstract

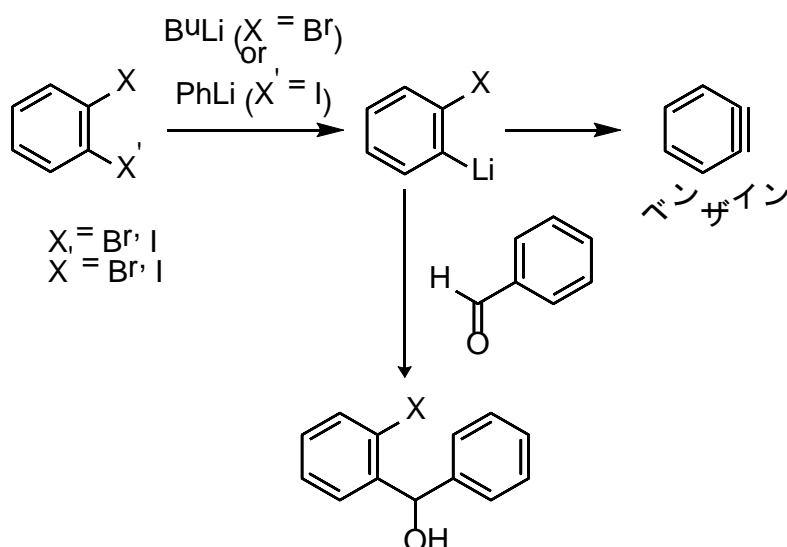
A flow microreactor method for transition-metal-free three component coupling reaction was developed based on flash chemistry. First, the effects of temperatures and reaction times, on the generation of o-Bromophenyllithium and the following production of extremely unstable aryne intermediates by beta-elimination reaction, were examined using "Temperature-Residence Time Mapping" From the analysis, the optimal reaction conditions were determined. With the optimized condition, o-Bromophenyllithium and a functionalized aryllithium, generated from

1-bromo-2-iodobenzene, and produced from the corresponding aryl halide, respectively, were reacted. Following this reaction, benzyne was produced while the functionalized aryllithium remained unaffected. The carbolithiation of benzyne with the aryllithium took place spontaneously. The functionalized biaryllithium from this reaction was then reacted with an electrophile to synthesize the corresponding three-component coupling product: successfully completed the transition-metal-free π -conjugated molecule synthesis.

研究内容

ベンザインとはベンゼンから水素原子二つを除いた化合物で、オルト位の水素二つを除いた化合物は *o*-ベンザインは炭素-炭素三重結合をもち、非常に活性な反応中間体であり有機合成によく利用されている。ベンザインの発生法はいくつか知られているが、よく用いられている方法は、オルト位に脱離基をもったフェニルアニオンを発生させることである。その中でも *o*-ハロフェニルリチウム種から発生させる方法は古典的であり、しかも合成的に有用である。しかし、ベンザインの寿命は極めて短いので、フロー・マイクロリアクターを用いても *o*-ハロフェニルリチウム種からベンザインを単独で発生させて、後から加えた化合物と反応させることはできない。

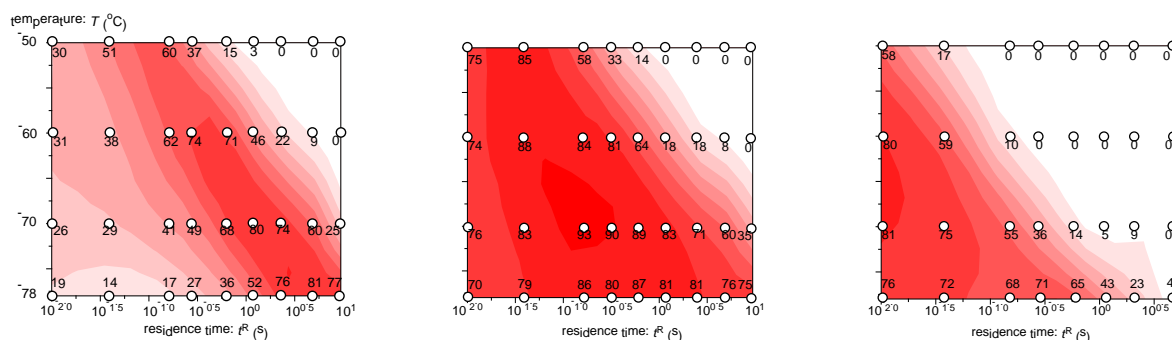
そこで、マイクロリアクターを用いて、*o*-ハロフェニルリチウム種をどのように調製し、それからベンザインをどのように発生させるのかの条件を検討を行った。



o-ハロフェニルリチウムの生成とベンザイン発生

o-ジブロモベンゼンをブチルリチウムと反応させると o-ブロモフェニルリチウムが発生し、そのうち LiBr が脱離してベンザインが発生する。フローマイクロリアクターを用いてこの反応を行い、o-ブロモフェニルリチウムをベンズアルデヒドで捕捉することにより、o-ブロモフェニルリチウムの生成とベンザイン発生についての情報を得ることができた。ベンズアルデヒドで捕捉した生成物の収率を温度と滞留時間の対数に対してプロットしたのが結果を示す。左下の領域、つまり低温で滞留時間が短い領域では収率が低い。これは Br-Li 交換反応がまだ十分に進行していないためである。しかし、滞留時間を長くすることにより、Br-Li 交換反応が進行し収率は上昇する。また、温度を高くしても、収率は向上する。しかし、温度の高い領域でさらに滞留時間を長くすると収率は急激に低下する。これは o-ブロモフェニルリチウムからの LiBr 脱離によるベンザイン生成のためと推定される。このような温度-滞留時間マップは、反応の様子を把握するのに極めて有効であった。さらに、o-ブロモヨードベンゼンを前駆体に用いた場合の温度-滞留時間マップでは、低温で滞留時間が短い領域でも収率が高いのは、I-Li 交換反応が Br-Li 交換反応よりも速いためであると推察される。また、ベンザイン発生の様子は o-ジブロモベンゼンを前駆体に用いた場合とほぼ同じであった。さらに、o-ジヨードベンゼンを前駆体に用いた場合の温度-滞留時間マップでは、比較的低い温度、短い滞留時間領域でも顕著な収率の低下が見られ、o-ヨードフェニルリチウムからのベンザイン生成がこの領域でも速いことがわかった。

以上の検討により、o-ハロフェニルリチウムを効率よく生成させ、反応条件を変化させてベンザインを発生させるには、前駆体として o-ブロモヨードベンゼンを用いるのがよいことが明らかとなった。



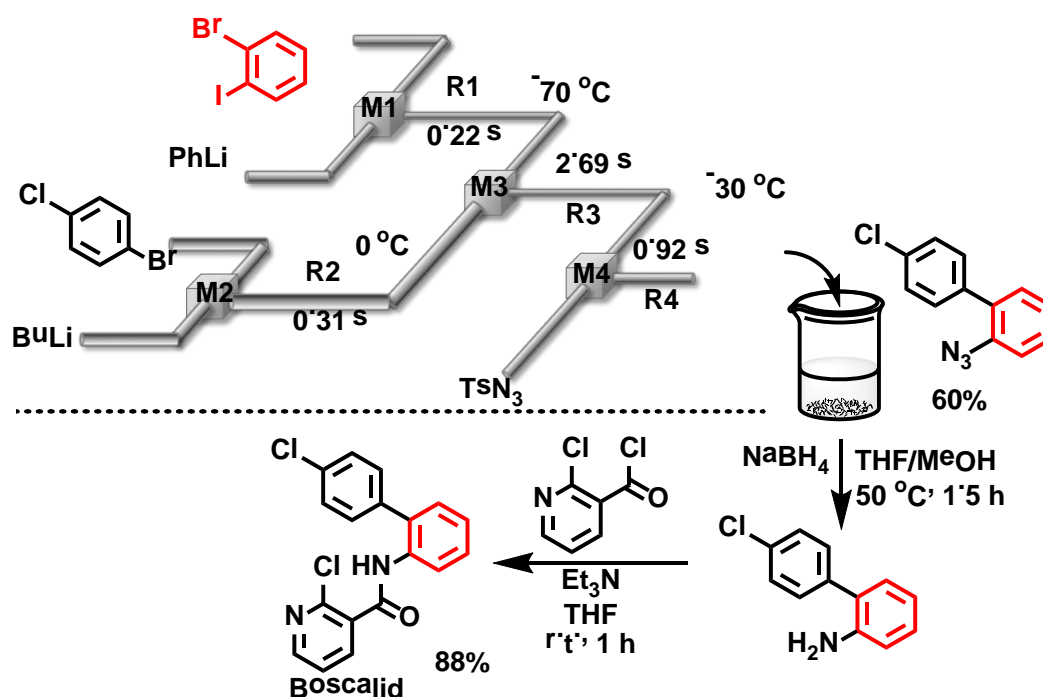
(a)

(b)

(c)

o-ジハロベンゼンからの *o*-ハロフェニルリチウムの発生とベンズアルデヒドによる捕捉の温度-滞留時間マップ. (a) *o*-ジブロモベンゼン, (b) *o*-ブロモヨードベンゼン, (c) *o*-ジヨードベンゼン

そこで、*o*-ブロモヨードベンゼンから調製した *o*-ブロモフェニルリチウムからの LiBr の脱離によりベンザインを発生させ、それを別のアリールリチウム種と反応させることを考え、フロー系で調製した *o*-ブロモフェニルリチウムと、別にフロー系で調製したアリールリチウム種を混合し、その後、*o*-ブロモフェニルリチウムは分解、もう一方のアリールリチウム種は分解しない温度まで上昇させた。

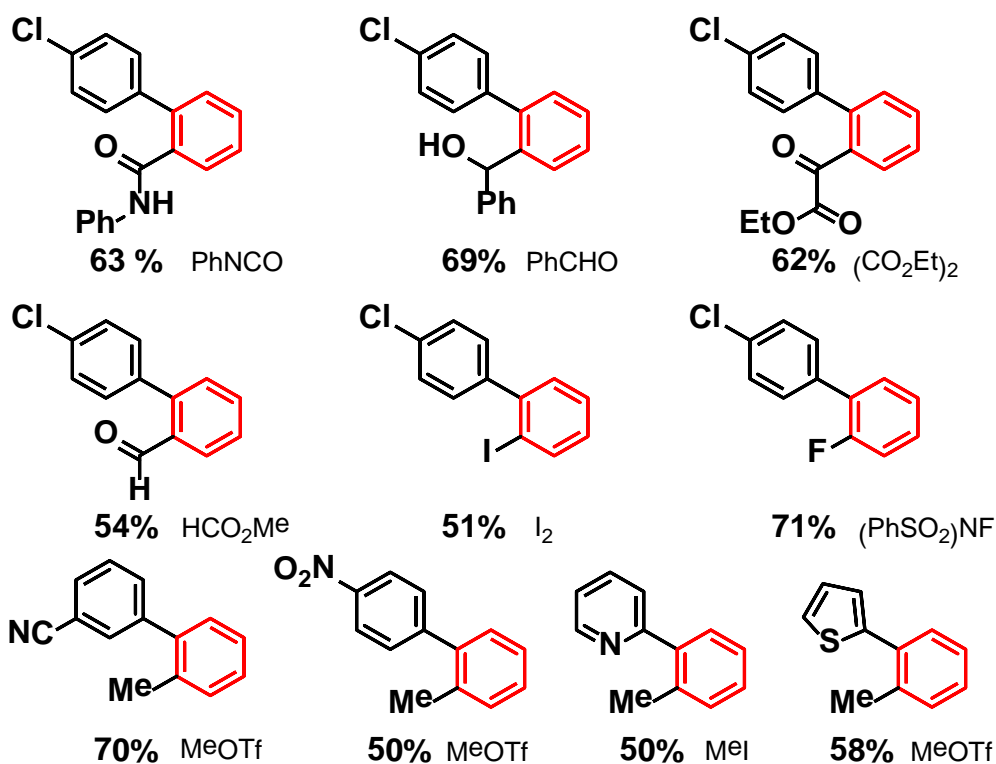


ベンザインのカルボリチオ化を利用したボスカリドの合成

実際に、*p*-クロロブロモベンゼンから発生させた *p*-クロロフェニルリチウム種をベンザインに付加させ、生成したビアリールリチウム種をトシルアジドと反応させたところ、*p*-クロロブロモベンゼンとブチルリチウムとの Br-Li 交換反応は $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、滞留時間 0.31 秒で *p*-クロロフェニルリチウムを調製し、一方で、 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、滞留時間 0.22 秒という条件で *o*-ブロモフェニルリチウムを発生させ、その上で、二つの有機リチウム種の溶液を $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ で

混合し、そのうち混合物の温度を-30 °Cに上昇させベンザインを発生させた。その後、滞留時間 2.69 秒で *p*-クロロフェニルリチウム種のベンザインへの付加、そこに求電子剤としてトシルアジドを加えて 0.92 秒反応させたところ、*o*-(*p*-クロロフェニル)フェニルアジドを 60%の収率で得ることができた。アジドを還元したのち酸塩化物によりアミドに変換することにより、農薬として利用されているボスカリド(boscalid)を短工程で合成することができた。

同様の分子変換は *p*-クロロフェニルリチウム種だけでなく、シアノ基やニトロ基などの求電子性官能基をもったフェニルリチウム種やヘテロ芳香族リチウム種など多様な不安定有機リチウム種に適用することができた。このような分子変換は、遷移金属触媒を必要としないアリアル/アリアルクロスカップリング反応と見ることもでき、今後の応用が期待されている。



ベンザインのカルボリチオ化による3成分カップリング

引用文献

- 1) T. Wirth Ed. "Microreactors in Organic Chemistry and Catalysis," 2nd Ed., Wiley-VCH Verlag: Weinheim, (2013).

2) J. Yoshida, "Flash Chemistry. Fast Organic Synthesis in Microsystems," Wiley-Blackwell (2008).

本助成に関わる成果物

[口頭発表]

1) o-ハロフェニルリチウム種の□-脱離反応のフラッシュクエンチフロー法による解析
日本化学会第 97 春季年会、東京 (2017 年 3 月)

笹月建吾、市成大輔、北村鷹章、永木愛一郎、吉田潤一

2) 有機リチウム種と求電子性官能基を有する酸ハロゲン化物の反応の高速マイクロ混合
による選択性制御

日本化学会第 97 春季年会、東京 (2017 年 3 月)

見内伸之、石内聡史、永木愛一郎、吉田潤一

3) フラッシュクエンチフロー法を用いたハロゲン-リチウム交換反応の解析

日本化学会第 97 春季年会、東京 (2017 年 3 月)

山下浩輝、見内伸之、笹月建吾、廣瀬勝幸、永木愛一郎、吉田潤一

4) フロー法によるカルバモイルリチウム種の発生と反応. 三成分連結型□-ケトアミド合
成への適用

日本薬学会、仙台 (2017 年 3 月)

永木愛一郎、高橋裕輔、吉田潤一