

メチレン鎖で連結したブロモアレーン誘導体の選択的モノリチオ化
－マイクロフローシステムの導入－

日大生産工(院) ○ 内田 和孝
日大生産工 市川 隼人・清水 正一

1. 緒言

有機合成において選択的な反応を実現するには、反応溶液の攪拌や温度制御および反応時間は重要な因子である。近年では、これらの重要な因子を精密に制御できる新たな手法としてマイクロフローシステムが知られるようになり、実際に選択的な合成反応を実現したとの報告が相次ぐようになってきた。マイクロフローシステムでは、反応場が微細構造を有しており、通常のフラスコで行われる反応の空間と比較してマイクロな空間になることから、厳密な制御が可能で、選択的な反応を実現するための理想的な環境を作り出すことができる。すなわち、フラスコを用いた場合より効率的な攪拌、精密な温度および時間の制御がフラスコでの反応よりも容易になる。特に、不安定な活性中間体として知られている有機金属化合物などの短寿命な活性種を利用する反応においては、比較的容易に制御可能なマイクロフローシステムは、バッチ系では不可能であった高い選択性で反応を実現できることが知られている。例えば、Yoshida ら¹⁾は、1,4-ジブロモベンゼンのような一分子内に化学的環境が等しいハロゲン原子を二つ有する化合物を基質としたハロゲン-リチウム交換反応にマイクロフローリアクターを適用した場合、一般的にバッチ系で行われる反応温度-78 °C と同等の選択性が 20 °C で達成できることを明らかにした。さらに、マイクロフローシステムを拡張することで二つの臭素原子を一つずつ連続的に異なる官能基へ変換することで、様々な化合物の効率的な合成法を報告している。しかし、これらの例では比較的高い選択性が得られやすい反応や基質が用いられていることが多い。そこで本研究では、マイクロフローシステムを選択性の改善が難しい基質へその適応範囲を広げ、その知見を基に、分子不斉カリク

ス[4]アレーンの合成にマイクロフローシステムを導入して、より選択的・効率的な合成法を開発することを目的とした。具体的には、カリックス[4]アレーンの wide rim に置換した二つの化学的環境が等しい臭素原子の一方を選択的に変換する条件を探索し、合成経路上の鍵中間体となる化合物の収率および全収率の向上を目指している。そこで今回は、そのモデル化合物として一分子内に二つのハロゲン原子を有するビス(*p*-ブロモフェニル)メタン **6** を用い、その選択的モノリチオ化の条件検討を行った。具体的には、ハロゲン-リチウム交換反応後、DMF と反応させてホルミル基を導入することでその選択性の確認を行った。

2. 実験

既往の文献²⁾を参考に、0.11 M ジブロモアレーンの THF 溶液と 0.51 M *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液をそれぞれ別のシリンジに秤取り、2 台のシリンジポンプを用いて、所定の流速になるように一定の温度に保った T 型マイクロミキサーへ送液し、所定の長さ(φ 1.0 mm)のステンレス管を通過させた後、DMF との反応を行った。この得られた反応溶液をさらに室温で 10 分間攪拌した後、1 M 塩酸水溶液で反応を停止させ、大部分の DMF を減圧濃縮により留去した。残留物をジエチルエーテルで 2 回抽出し、有機相を純水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで脱水して減圧濃縮した。

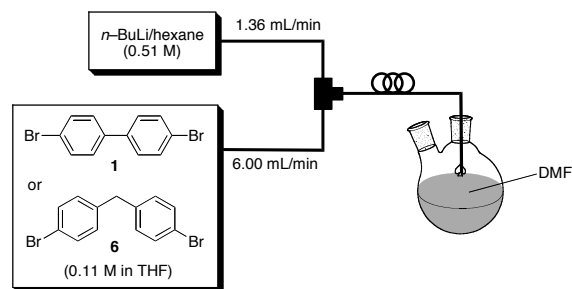


Figure 1. Microflow system for lithiation of dibromoarenes.

Selective Monolithiation of Bromoarene Derivative Linked with Methylene Chain
Using Microflow System
Kazunori UCHIDA, Hayato ICHIKAWA and Shoichi SHIMIZU

得られた残留物に内部標準物質のオクタデカンを加えてトルエンで5 mLにメスアップした。この溶液からマイクロシリンジで0.2 μ L 秤取り、ガスクロマトグラフィー分析により予め作成した検量線を用いて各種生成物の生成量を求めた。

3. 結果および考察

Scheme 1.

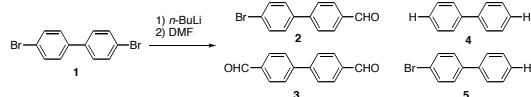


Table 1. Lithiation of **1** using microflow system.

Entry	reaction system	temp. (°C)	residence time	conversion (%)	yield (%)				
				1	2	3	4	5	
1	T-shape	-78	23 sec	83	57	18	-	7	
2		0	13 sec	91	85	-	-	6	

Yoshida ら²⁾の研究に用いられている基質の2,2'-ジブロモジフェニルとはその置換位置だけが異なる4,4'-ジブロモジフェニル**1**を用い, Scheme 1 に示した反応でT型マイクロミキサーの健全性を確認した。まず, 4,4'-ジブロモジフェニル溶液の吐出し速度を6.00 mL/min, *n*-ブチルリチウムの吐出し速度を1.36 mL/min に設定してモノリチオ化を行ったところ, モノリチオ化を経由して生成する**2**が57%と中程度の収率で得られた(Entry 1)。また, 0 °C で反応を行ったところ**2**が85%の割合で生成し, 文献値(88%)とほぼ同じ結果が得られた。したがって, 本装置の健全性が確かめられた。次に, ここで設定した各溶液の吐出し速度や基質濃度を基本として選択的な反応の実現がより難しいと考えられる**6**の反応を行った。

Scheme 2.

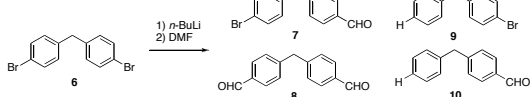


Table 2. Lithiation of **6** using microflow and macrobatch reactors.

Entry	reaction system	temp. (°C)	reaction time or residence time	conversion (%)	yield (%)				
				6	7	8	9	10	
1	macro batch	-78	60 min	90	58	12	11	9	
2		0	10 min	86	26	27	24	9	
3	T-shape	-78	13 sec	69	39	26	5	-	
4		-40	13 sec	67	41	16	5	5	
5		-20	13 sec	84	50	27	2	5	
6		0	13 sec	89	56	18	6	9	
7		r.t	13 sec	90	62	17	4	6	
8		10	13 sec	93	64	23	1	5	
9		20	13 sec	89	63	15	4	6	

基質として化合物**6**を用い, 先程と同様に行った反応結果を Table 2 に示した。まず, バッチ式反応での選択性を確認するために-78 °Cでのリチオ化を行った。その結果, モノリチオ化, 次いでホ

ルミル化を経由して生成する**7**が58%, ジリチオ化を経由して生成する**8**が12%得られた(Entry 1)。また, 0 °Cで行った場合には, **7**が26%, **8**が27%となり(Entry 2), 選択的にモノリチオ化が起こっていないことが分かった。次に, マイクロフローシステムにおいて滞留時間を13秒に固定して種々の温度でリチオ化を行った。まず, 反応温度を-78 °Cとしたときでは, **7**が39%, **8**が26%得られ, 基質の転換率は69%であった(Entry 3)。すなわち, この温度では13秒の滞留時間では反応時間が不十分であり反応温度を上げる必要があることが分かった。したがって, 各反応温度における選択性を比較するために-40 °Cから20 °Cまでの温度範囲で反応を行った。その結果, 室温, 10 °Cおよび20 °Cのときに**7**がそれぞれ62%, 64%, 63%で得られた(Entries 7-9)。これは, 反応温度が0 °C以上でもマイクロフローシステムを利用したことで反応熱が十分な速度で拡散し, バッチ式反応よりも高い選択性でハロゲン-リチウム交換反応が起こったものと考えられる。すなわち, 0 °C以上の温度でも反応熱を十分な速度で拡散させることで温度を一定に保てば, リチオ化物は分解せずにDMFとの反応に利用できたことを示している。このようにバッチ式反応では用いることができないような温度条件でもマイクロフローシステムの特徴を活用することで選択的にハロゲン-リチウム交換反応を実現することができた。しかし, 現段階での選択性では不十分であるので, 最適な反応温度や滞留時間の組合せの検討が必要である。また, リチオ化後のDMFとの反応前に水と反応するか, あるいは分解するなどして基質の臭素原子が水素に置換した生成物(**9**, **10**)も確認されている。このDMFとの反応もマイクロフロー反応に切り換えることでこの問題は改善できると考えられ, 現在より高い選択性でモノリチオ化が実現できるものと思われる。

参考文献

- 1) Nagaki, A.; Tomida, Y.; Usutani, H.; Kim, H.; Takabayashi, N.; Nokami, T.; Okamoto, H.; Yoshida, J. *Chem. Asian. J.* **2007**, *2*, 1513-1523.
- 2) Nagaki, A.; Takabayashi, N.; Tomida, Y.; Yoshida, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3937-3940.