

3-トリフルルオキシアラインの効率的な発生法の開発と 多様な芳香族化合物合成への応用

東京医科歯科大学・生材研 ○内田圭祐・吉田 優・細谷孝充
九州大学・先端研 井川和宣・友岡克彦

1. 緒言

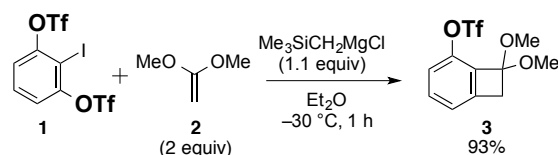
医薬品などの開発において、複雑な置換形式の芳香族化合物を簡便に合成できる手法が重要な役割を担っている。これに対して我々は、アライン中間体を活用することで、多彩な反応相手（アライノフィル）との反応によって多様性に富んだ多置換複素環化合物を合成できる点に着目し、アラインの化学を研究してきた。これまでに、3位の置換基がアラインの反応性に対して強く影響することが明らかにされてきた。たとえば、アルコキシ基を3位に有するアラインの場合には、電気陰性度の大きな酸素原子によってアライン炭素-炭素三重結合の電荷が大きく偏り、環化付加反応や求核付加反応が位置選択的に進行する¹。今回我々は、パラジウム触媒を用いるクロスカップリング反応など、さまざまな官能基へと変換できるトリフルルオキシ (OTf) 基が3位に置換したアラインの発生と変換に関して検討した。トリフルルオキシ基は、強い電子求引性を示すことから、これが3位に置換したアラインは、高い求電子性を有すると考えられる。今回、レゾルシノールから容易に合成できる 2,6-ビス(トリフルルオキシ)-1-ヨードベンゼン (1) を前駆体として用いて、3-トリフルルオキシアラインに関して詳しく調べたところ、多彩な複素環化合物合成に有用であることを明らかにできた。さらに、求核剤の付加とチア-Fries転位反応が連続的に進行することを見だし、さまざまなトリフロン類の合成にも成功した。

2. 結果と考察

3-トリフルルオキシアラインの発生法の開発と利用

種々の検討の結果、3-トリフルルオキシベンザイン前駆体1と、ケテンジメチルアセタール (2) の混合物に対して、シリルメチルGrignard反応剤²を-30 °C で作用させることで、高収率で環化付加体3が得られることを明らかにできた (Scheme 1)。

Scheme 1



次に、様々な置換基を有するトリフルルオキシアライン前駆体を用いて 3-トリフルルオキシアラインの変換を検討した (Table 1)。その結果、メチル基やアリール基を4位に有する場合には、高収率で目的物が得られた。一方、クロロ基やブロモ基を有すると、アラインの発生効率が低下し、低収率でしか目的物は得られなかった。そこで、改めて、副生成物の生成を抑える反応条件を検討したところ、非極性溶媒で

Table 1

entry	R	yield
1	CH ₃	97%
2	4-OMeC ₆ H ₄	67%
3	4-FC ₆ H ₄	77%
4	Cl	33%
5	Br	44%

副生成物

42%

Efficient Generation and Various Transformations of 3-Triflyloxyaryne

Keisuke UCHIDA, Suguru YOSHIDA, Kazunobu IGAWA, Katsuhiko TOMOOKA and Takamitsu HOSOYA

あるヘキサンやトルエンを用いると環化付加体の収率が大きく向上することを見いだした。加えて、このアライン発生法を利用することで、さまざまな基質を用いる場合にも収率を改善できることもわかった (Table 2)。

Table 2

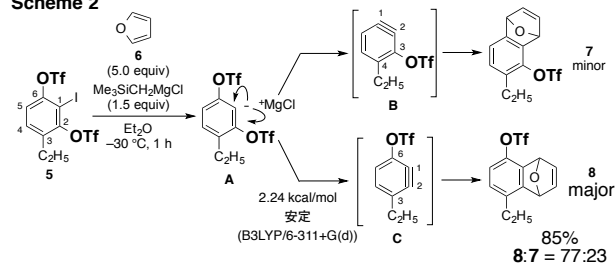
entry	R	yield
1	Br	83%
2	Cl	53%
3	4-OMeC ₆ H ₄	81%
4	4-FC ₆ H ₄	97%

副生成物

4 4%

さらに、トリフルルオキシ基に隣接する3位にエチル基を有する基質を用いてフランとの環化付加反応を試みたところ、3-エチル-6-トリフルルオキシベンザイン (C) が優先して発生することが明らかになった (Scheme 2)。すなわち、ヨウ素-マグネシウム交換反応によって生じるカルボアニオンAから、2種のトリフルルオキシ基のうち2位のトリフルルオキシ基が優先して脱離することで、アラインCを経て生じる環化付加体8を中程度の選択性で得ることができた。

Scheme 2

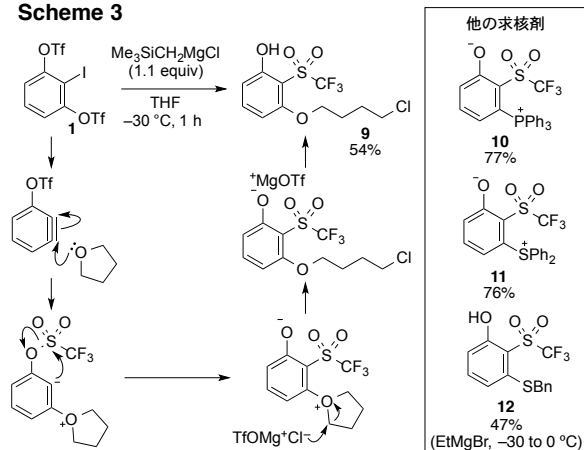


求核付加-チア-Fries転位によるトリフロン類の合成

3-トリフルルオキシベンザインと求核剤との反応において、アラインへの求核付加に引き続いてチア-Fries転位反応³が進行することで、トリフロン類が得られることを明らかにした (Scheme 3)。たとえば、溶媒をTHFに代えて

反応を行うと、THFの3-トリフルルオキシアラインへの付加と転位反応を経てトリフロン9を中程度の収率で与えることがわかった。トリフロン9は、アラインに対するTHFの付加の後、生じたアニオンがスルホニル部位へと攻撃してチア-Fries転位が起こり、さらに、Grignard反応剤に由来するハロゲン化物イオンの攻撃によって開環することで生じたと考えられる。同様の手法により、双性イオン10,11やスルフィド12を合成できることもわかった。

Scheme 3



3. まとめ

今回、我々は、3-トリフルルオキシアラインを効率よく発生させ、種々の環化付加反応によって多様性に富んだ化合物群を高収率で合成できることを明らかにした。とくに、電子求引性置換基を有するトリフルルオキシアラインを効率よく発生させる反応条件を見いだした。加えて、求核剤との反応においては、付加反応とチア-Fries転位が連続して一挙に進行し、トリフロン類が得られることも明らかにした。

「参考文献」

- (1) T. Matsumoto, T. Hosoya, M. Katsuki, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6735–6736.
- (2) S. Yoshida, T. Nonaka, T. Morita, T. Hosoya, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 7489–7493.
- (3) A. M. Dyke, D. M. Gill, J. N. Harvey A. J. Hester, G. C. Lloyd-Jones, M. P. Muñoz, I. R. Shepperson, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 5067–5070.