

マグネシウムアミドを用いるベンザイン発生法の開発と
多置換複素環合成への展開

東北大院薬 ○岡野健太郎、野地寿治、中沢佑起、百井雄一、藤原栄人、徳山英利

ベンザインは芳香環内に三重結合を有し大きく歪んだ構造を持つことから、反応性の高い中間体として知られている。合成的に有用なベンザイン中間体の発生法としては、*o*-ヨードフェニルトリフラートに *n*-ブチルリチウムを作用させる方法や *o*-トリメチルシリルフェニルトリフラートにフッ化物イオンを作用させる方法が知られているが、基質である二置換ベンゼンの合成に *n*-BuLi などの強塩基を用いるため官能基共存性に問題が残されていた。最近我々は、アミド塩基 $\text{Mg}(\text{TMP})_2 \cdot 2\text{LiBr}$ を用いる、ベンザインを経由するワンポットインドリン形成-7位アリール化を鍵として dictyodendrin 類の全合成を達成した。¹ 本発表では、マグネシウムアミドの最適化の経緯、[4+2]環化付加反応および7位置換インドリン合成反応の一般性について述べる。

Eaton らにより報告された $\text{Mg}(\text{TMP})_2 \cdot 2\text{LiBr}$ は、安息香酸エステルのオルト位の位置選択的脱プロトン等に用いられている塩基である。² 最近 Knochel らにより $\text{Mg}(\text{TMP})_2 \cdot 2\text{LiCl}$ が同等の塩基性を示すことが報告されたが、³ これらを用いてベンザインを発生させた報告はない。そこで、ベンザイン生成に最適なマグネシウムアミドをイソベンゾフランとの[4+2]環化付加反応により評価した結果、二つの TMP 基を有するマグネシウム塩および二当量のリチウム塩が必須であった (Table 1)。

続いて、より調製の容易な $\text{Mg}(\text{TMP})_2 \cdot 2\text{LiCl}$ を用いて基質一般性を調べた (Table 2)。ブロモアニソールを用いた場合、反応温度は置換様式に大きく依存した。配位性の脱離基である OTf を用いると、ブロモ基に比べ、低温かつ速やかに目的の環化体を与えた (entries 1-3)。次に、ベンズアルデヒド誘導体を用いて検討を行った (entries 4-6)。メタ置換体においては、アニソール誘導体とは異なる位置でベンザインが発生した (entries 2 and 5)。この理由として、まず塩基がアルデヒドに対して求核付加し、ヘミアミナールを形成したのちに立体障害の小さいパラ位で脱プロトンが起こったためであると考えている。また、かさ高いエステルを用いることにより、目的の環化体が良好な収率で得られた (entries 7 and 8)。ホルミル基およびエステルを有する基質については、 $\text{Me}_2\text{Zn}(\text{TMP})\text{Li}$ ⁴ よりも高収率で対応する環化付加体を得られた (entries 6 and 8)。

Table 1

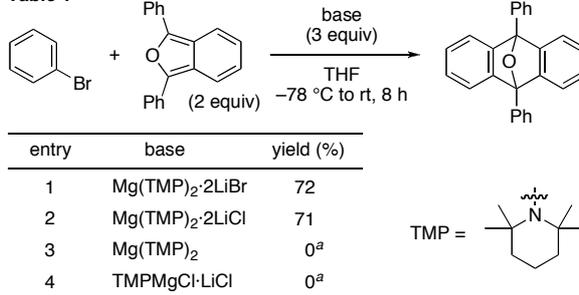
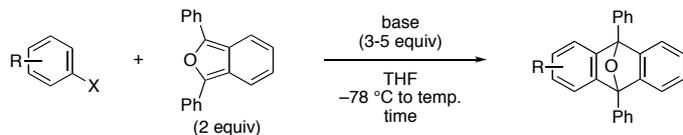


Table 2



entry	substrate	cycloadduct	temp.	time (h)	yield (%)	entry	substrate	cycloadduct	base	temp.	time (h)	yield (%)	
1			X = Br	reflux	9	74	5				rt	23	40
			X = OTf	0 °C	4	72							
2			X = Br	rt	8	88	6			$\text{Mg}(\text{TMP})_2 \cdot 2\text{LiCl}$	0 °C	4	77
			X = OTf	0 °C	4	74				LiTMP	0 °C	5	65
						$\text{Me}_2\text{Zn}(\text{TMP})\text{Li}$				reflux	7	10	
3			X = Br	reflux	8	67	7				rt	10	28
			X = OTf	0 °C	10	63							
4				rt	4	decomp.	8			$\text{Mg}(\text{TMP})_2 \cdot 2\text{LiCl}$	0 °C	7	68
										LiTMP	0 °C	2	decomp.
									$\text{Me}_2\text{Zn}(\text{TMP})\text{Li}$	rt	18	24	

多置換芳香環に縮環した複素環は、医薬や機能性材料の基本骨格として重要であるが、一般的合成法は十分とは言えない。Dictyodendrin 類の合成研究において見出した、ワンポット環化-クロスカップリング反応を7位置換インドリン合成法へ展開した。その結果、本反応条件を、様々な求電子剤の導入やカルバゾールなどの複素環合成へ適用できた。

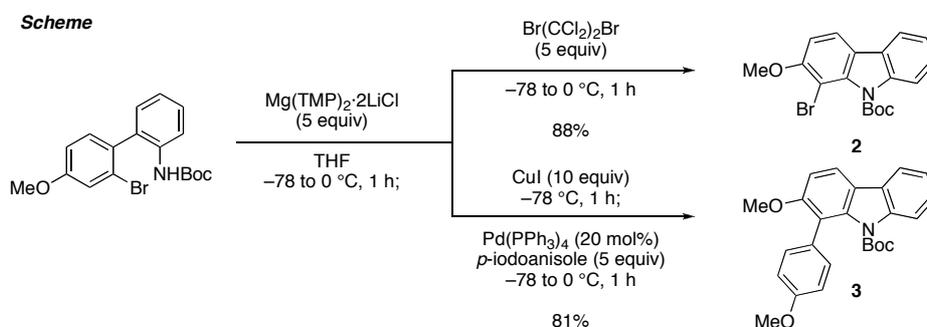
まず、ブロモフェネチルアミン誘導体を用いて、窒素上の保護基を検討した (Table 3)。無保護のアミンを用いた場合は反応系が複雑化したが、ベンジルアミンを用いた際には中程度で、Boc カルバメートおよびトリシルアミドからは良好な収率で対応する7-ブロモインドリンを得た。

次に、容易に脱保護可能な Boc 基を有する **1** を用いて導入可能な求電子剤の検討を行った (Table 4)。クロロ基、アセチル基などを7位に有するインドリンをそれぞれ良好な収率で得た (entries 1–4)。また、求電子剤に $B(OMe)_3$ を用い、酸化の後処理によりヒドロキシル基を導入することにも成功した (entry 5)。

一方、求電子剤としてアリルブロミドを用いた場合には、銅へのトランスメタル化を行うことで、アリル化が円滑に進行した (Table 5, entry 1)。また、ワンポットインドリン形成-クロスカップリング反応では、アリール基に加え、アルケニル基も良好な収率で導入することに成功した (entries 3 and 4)。さらに、クロラニルを用いる酸化的クロスカップリングを行うことで、7位にフェニルエチニル基も導入できた (entry 5)⁶。

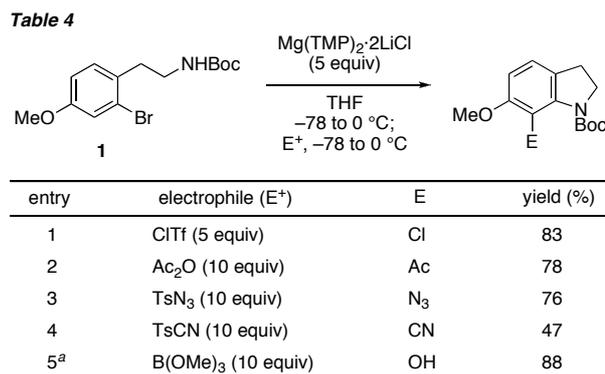
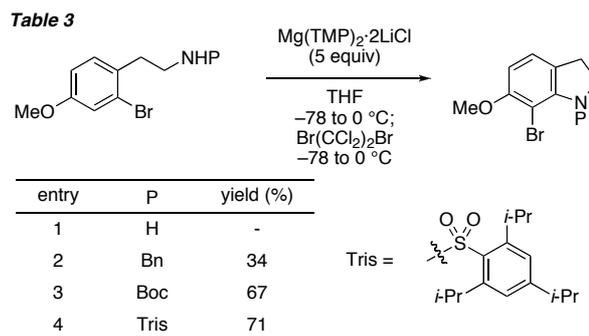
また、本反応はカルバゾール合成にも応用可能であり、**2** および **3** をそれぞれ良好な収率で得た (Scheme)。

以上、マグネシウムビスアミドが穏和な条件下、円滑にベンザインを発生させることを明らかにした。また、その過程で、TMP 基の個数、リチウム塩の有無が塩基性に大きく影響を与えることも分かり、本塩基が多置換複素環の合成に有用であることを示した。

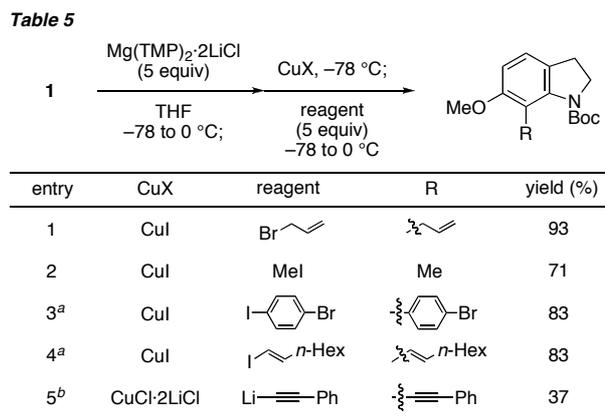


References

- (1) (a) Okano, K.; Fujiwara, H.; Noji, T.; Fukuyama, T.; Tokuyama, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5925. (b) Tokuyama, H.; Okano, K.; Fujiwara, H.; Noji, T.; Fukuyama, T. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 560. (2) Eaton, P. E.; Lee, C.-H.; Xiong, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8016. (3) Clososki, G. C.; Rohbogner, C. J.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7681. (4) Uchiyama, M.; Miyoshi, T.; Kajihara, Y.; Sakamoto, T.; Otani, Y.; Ohwada, T.; Kondo, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8514.



^a The reaction was quenched with NaOH and H₂O₂.



^a Pd(PPh₃)₄ (20 mol%) was added with reagent.

^b Chloranil was used as an oxidant. Acetylide: 10 equiv.