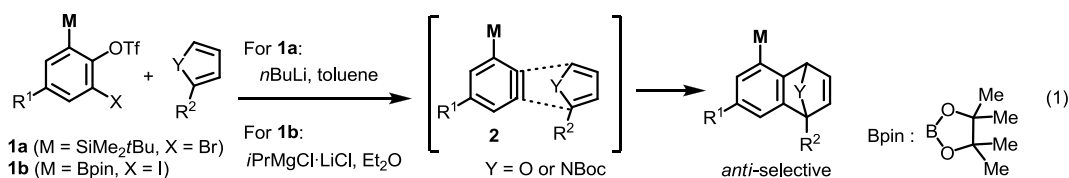


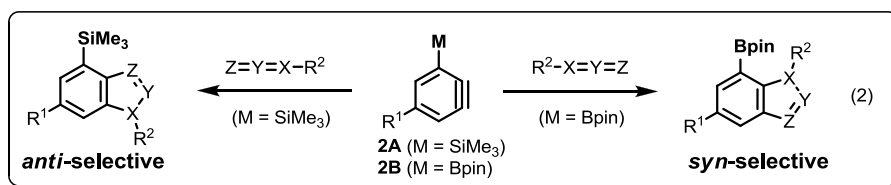
ベンザインの位置選択的[3+2]環化付加反応：
多置換ヘテロ芳香族化合物の位置制御合成

静岡県大塚¹、立教大理² ○井川貴詞¹、高木 晃¹、後藤雅彦¹、青山祐也¹、西山剛史¹
伊東祐二²、常盤広明²、赤井周司¹

【諸言】ヘテロ芳香環は医薬品の活性発現に極めて重要であり、その構築法が古くから数多く報告されている。中でも、ベンザインの[3+2]環化付加反応は縮合ヘテロ芳香環を構築する有用な反応のひとつとして最近注目を集めている。しかし、非対称な置換ベンザインの反応では位置制御が困難であるため適用可能な基質が制限されていた。最近著者らは、ケイ素¹ およびホウ素官能基² を配向基として利用することによって、ベンザインとフラン（又はピロール）の Diels–Alder 反応が高位置選択的に進行することを見出した。この際、ケイ素、ホウ素いずれが置換したベンザインも、置換基（M）とフラン 2 位の置換基（R²）が離れた *anti*-環化体を主に与えた [Eq (1)]。



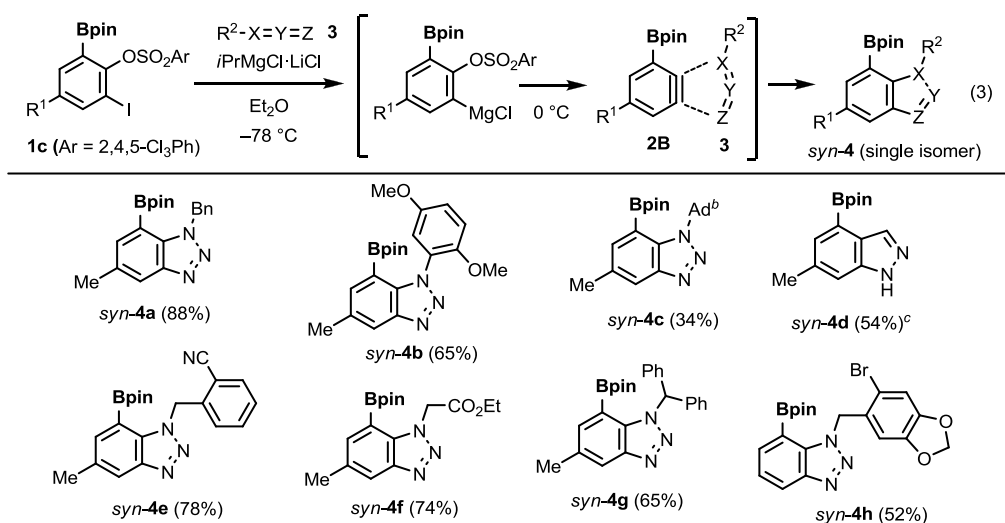
そこで著者らは、多置換ヘテロ芳香族化合物の位置選択的合成法の開発を目指して、ケイ素およびホウ素置換ベンザインの[3+2]環化付加反応における位置選択性を詳細に検討した。その結果、Diels–Alder 反応の場合と異なり、ケイ素とホウ素では全く逆の選択性を示すことが明らかとなったので報告する [Eq (2)]。



【結果と考察】

1. ホウ素置換ベンザインの位置選択的[3+2]環化付加反応

Table 1. Regioselective [3+2] cycloaddition of 3-borylbenzynes **2B** with 1,3-dipolar compounds **3**.^a



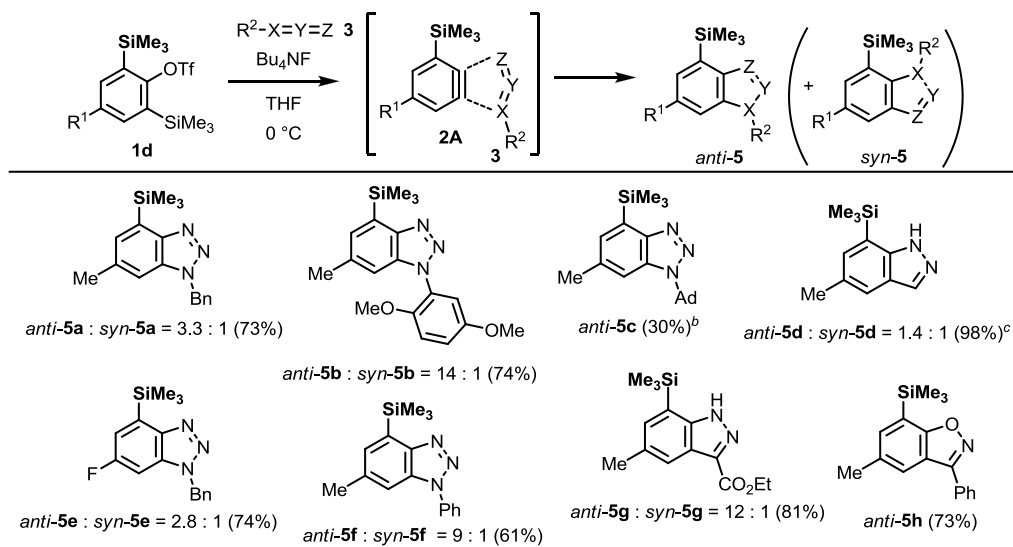
^aConditions: **1** (1.0 equiv), **3** (3.0 equiv), *i*PrMgCl·LiCl (1.1 equiv) in Et₂O (0.1 M). ^bAd: adamantyl. ^cTrimethylsilyldiazomethane was used as **3**.

ホウ素置換ベンザイン **2B** の前駆体として、従来のトリフラート **1b** に換えてクロロベンゼンスルホナート **1c** ($R = 2,4,5\text{-Cl}_3\text{Ph}$)⁴⁾ を用いることにより、**2B** の位置選択的[3+2]環化付加反応に成功した (Table 1)。すなわち、多様なアジドやジアゾメタン **3** と新規ベンザイン前駆体 **1c** の Et₂O 溶液に -78 °C で *i*PrMgCl·LiCl を滴下し、0 °C まで昇温した。その過程でベンザイン **2B** の発生と[3+2]環化付加反応が順次進行し、ベンゾトリアゾール **4** が生成した。極めて興味深いことに、全ての場合において **4** は単一の位置異性体で、また、立体的に不利な、**3** 由来の置換基 (R^2) とホウ素が同じ方向に置換した *syn* 体であった。なお、本法ではベンザインの発生に *i*PrMgCl·LiCl を用い低温で反応を行っているため、エステルやニトリル、芳香族ハロゲンなどの官能基を有する基質にも適用可能であった。

2. ケイ素置換ベンザインの位置選択的[3+2]環化付加反応

2-シリルアリールトリフラート **1d** を前駆体とし、THF 中 0 °C でフッ素アニオンを添加することによってケイ素置換ベンザイン **2A** を発生させ、種々の 1,3 双極子 **3** との[3+2]環化付加反応を行った (Table 2)。その結果、ホウ素置換ベンザインとは逆に *anti*-付加体 **5** を位置選択的に与えた。また、**3** の置換基 (R^2) が嵩高いほど高い選択性が発現する傾向にあった。本法では極めて温和な反応条件下にベンザインを発生させているため、ホウ素置換ベンザインの場合よりも更に多様な双極子分子が適用可能であった。

Table 2. Regioselective [3+2] cycloaddition of 3-silylbenzynes **2A** with 1,3-dipolar compounds **3**.^a



^aConditions: **1** (1.0 equiv), **3** (3.0 equiv), Bu₄NF (2.0 equiv) in THF (0.1 M). ^bAd: adamantyl. ^cTrimethylsilyldiazomethane was used as **3**.

3. 計算化学的手法による選択性発現機構の解析

上記の反応における位置選択性発現について、始原系および遷移状態に関する計算化学的解析を行った。まず、ベンザインと双極子分子の解析より、ケイ素置換ベンザイン **2A** の反応は置換基同士の立体反発が選択性を支配し、ホウ素置換ベンザイン **2B** の反応は電子的要因が選択性を支配していることが明らかとなった。また、*anti* 体および *syn* 体のどちらの生成反応も、2組の結合が協奏的に生じる遷移状態を経由することが分かった。さらに、遷移エネルギー解析から、**2A** の場合には *anti* 体生成反応、**2B** の場合には *syn* 体生成反応が、それぞれ有利に進行することが理論的にも示唆され、実験結果をよく再現した。

【結論】 本研究で、ケイ素並びにホウ素置換ベンザインの[3+2]環化付加反応の位置選択性が、それぞれ相補的であることを明らかとした。得られた環化体に置換したケイ素やホウ素官能基は、他の官能基へ変換可能であることから、本法は多様な置換基を有する縮合ヘテロ環の両方の位置異性体を作り分けることができる極めて有用な手法である。

【引用文献】 1) Akai, S.; Ikawa, T. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7673. 2) Akai, S.; Ikawa, T. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5563. 3) Knochel, P. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4364.