総 合 論 文

エステル基を活性化基とする芳香族求核置換反応の開発と応用

服 部 徹太郎*・宮 野 壮太郎*

Development and Application of Ester-Mediated Nucleophilic Aromatic Substitution Reaction

Tetsutaro HATTORI* and Sotaro MIYANO*

Nucleophilic aromatic substitution (S_NAr) reactions of *ortho*-alkoxyarylcarboxylic esters by C -, N -, and O -nucleophiles, developed in our laboratory, are reviewed. Aryl Grignard reagents efficiently displaced the 1-methoxy group of 1-methoxy-2-naphthoates to afford the corresponding biaryls in excellent yields; isopropyl ester is bulky enough to prevent the Grignard addition to the ester carbonyl function. 2-Methoxybenzoic esters derived from 2,6-dialkylphenols also underwent the S_NAr reaction by proper choice of the bulk of the 2,6-dialkyl-substituents. High levels of asymmetric induction were achieved in these reactions by use of an enantiomeric menthoxy leaving group. As the electron-donating ability of the carbanion species increased, 1,4- or 1,6-conjugate addition of the nucleophiles to the 2-methoxybenzoates was found to compete with the S_NAr reaction. Triarylamine were conveniently prepared by the reaction of a 2- or 4-fluorobenzoate with lithium diarylamides in THF-HMPA. 2-Sulfonyl- as well as 2-phosphinoyl-substituted 1-methoxynaphthalenes also underwent the S_NAr reaction. Factors affecting the activating power of the 2-substituents are discussed.

Key words: Nucleophilic aromatic substitution, Conjugate addition, Asymmetric synthesis, Asymmetric ring-opening reaction, Biaryl, Lignan, Cyclophane, Triarylamine, Aminophosphine.

1. はじめに

芳香族化合物に位置選択的に置換基を導入する方法論の開発は、石油、石炭などの炭素資源を有効に利用して高機能性材料や素子、医薬品などを合成するという観点から重要な課題である。芳香族求核置換(S_NAr)反応はこのような方法論の1つであり、クロロベンゼンのアルカリ分解によるフェノールの合成法(Dow-Bayer 法)に見られるように、古くから工業化学的に重要なものもある。しかし、一般に厳しい反応条件、あるいは芳香環に

活性化基として強い電子吸引性基の存在を必要とすることから、その適用範囲は限られていた¹⁾。このような状況の下で、Meyers らはオキサゾリニル基を活性化基とする *o*-位アルコキシ基への S_NAr 反応(Meyers 反応)を開発した(スキーム 1)²⁾。この反応では、オキサゾリニル基が種々の求核試薬に対して安定であること、またその窒素原子と脱離基のアルコキシ酸素とが求核試薬の対カチオンに配位することにより共役付加-脱離型の反応を促進することを巧みに利用している。このため、オキサゾリニル基が弱い電子吸引性基であるにもかかわらず、カルバニオン、アミドイオン、アルコキシドとの反応が穏和な条件下で進行する。特にアリールカルバニオンを求核試薬とする反応は、ビアリール類の合成法として多くの応用例が報告されている。

一方、筆者らは、軸不斉ビナフチル類の効率的な合成

* 東北大学大学院工学研究科生物工学専攻 ()

* Department of Biochemistry and Engineering, Faculty of Engineering, Tohoku University ()

Scheme 1

法を検討している過程で、同様の S_NAr 反応がエステル基を活性化基としても進行することを見いだした(スキーム 2)³⁾。このような S_NAr 反応がエステル基への求核試薬の付加反応に対して優先的に進行することは芳香族反応論的に興味深く、またエステル基がオキサゾリル基に比べて容易に誘導、除去可能であることを考えれば、実用的な合成法としても期待がもたれる。同様の反応は古く Fuson らにより報告されているが、実施例は極めて少ない⁴⁾。そこで筆者らは、本反応の適用と限界について系統的な検討を行っている。本稿では、特にビアリール類の合成に関する研究を中心にこれまでの研究について述べる。

2. ビアリール合成法の確立とその応用

2.1. ビアリール骨格の形成

近年、軸不斉ビアリール骨格の示す優れた不斉識別能を利用した不斉合成反応、あるいは不斉分子認識化学が著しく進展している⁵⁾。また、ビアリール骨格を有する化合物は天然物中にもしばしばみられ、興味ある生理活性を示すものも多い。このような背景から、ビアリール類の効率的な合成法の開拓が求められている。そこで、本反応によるビアリール骨格の形成法について検討した。

1-メトキシ-2-ナフトエ酸エステル **1** に対する 1-ナフチル(**2**)またはフェニル Grignard 試薬(**3**)の反応では、イソプロピルエステル **1a** を用いることにより、穏和な条件下に高収率でカップリング体を得ることができた(スキーム 2)³⁾。**1a** の代わりにメチルエステルを用いた場合には、Grignard 試薬のかさ高さによってはエステルカルボニル基への 1,2-付加が並発した。一方、ナフタレン骨格よりも S_NAr 反応を受け難いベンゼン骨格をもつ 2-メトキシ安息香酸エステル **4** を基質とした場合には、カルボニル基への求核試薬の付加反応が相対的に速

Reagents and conditions: i, **2** (1.8 eq.), r.t., 3 h then reflux, 2 h; ii, **3** (1.4 eq.), r.t., 1 h.

Scheme 2

くなり、イソプロピルエステル **4d** と Grignard 試薬 **3a** の反応ではもっぱらアルコール **6** が得られた(スキーム 3)。しかし、カルボニル基を 2,6-位にかさ高い置換基を有するフェニルエステル(**4a~c**)として保護することにより、 S_NAr 反応を優先させることができた⁶⁾。o-位に置

4	conditions	5	6
4d	r.t., 3 h	0%	75%
4a	r.t., 6 h	56	25
4b	r.t., 12 h	71	21
4c	r.t., 20 h then reflux, 1 h	96	0

Scheme 3

換基を有するフェニルまたは 1-ナフチル Grignard 試薬についても、試薬のかさ高さに応じて適当なフェニルエステルを選ぶことにより対応するビアリール類を効率的に得ることができた^{6,7)}。図 1 には、種々のフェニル Grignard 試薬 **3a~e** についてカップリング反応の進行する基質 **4a~c** との組み合わせを示した。o-位にメトキ

Fig.1 The substrate-reagent combination for bi-phenyl synthesis.

シ基の置換した Grignard 試薬 3b, d はメトキシ基がマグネシウムに配位するために溶媒の配位が妨げられ、実質的なかさ高さは 3a に比べて小さくなる。このためカルボニル基を最もかさ高い置換基で保護した 4c との組

み合わせで初めてカップリング体を得ることができる。しかし、スキーム 3 からわかるように、保護基をかさ高くすると基質の S_NAr 反応性も低下するため、かさ高い 3e では逆に立体障害を緩和した 4b, a を選ぶ必要がある。

以上のように、基質と試薬の組み合わせに応じて基質のカルボニル基を適当に保護することにより、様々なビアリール骨格を自在に合成できるようになった⁶⁻⁸⁾。ところで、これらの反応で得られるビアリールカルボン酸のメシチル、2,6-ジイソプロピルフェニルエステルは、エタノール中で容易にアルカリ加水分解ができる。しかし、2,6-ジ-*tert*-ブチルフェニルエステル類は一般に加水分解が困難とされていた。筆者らは HMPA や 1-メチル-2-ピロリジノン(NMP)などの非プロトン性極性溶媒中、またはこれらとトルエンとの混合溶媒中では、ナトリウムメトキシドによるエステル交換を経て加水分解が可能であることを見いだした(スキーム 4)⁹⁾。カルボン酸 8 は高血圧の治療薬であるアンジオテンシン II レセプター

Scheme 4

Scheme 5

拮抗剤を合成する際の鍵中間体であるが、上述の S_NAr 反応と加水分解を組み合わせることにより、2-メトキシ安息香酸から全収率 80% 以上で合成できた。

スキーム 5 には、本研究のカップリング反応を応用してフェニルナフタリドリグナン類の Taiwanin C および Chinensin を合成した反応例を示す⁷⁾。ジエステル 9 と Grignard 試薬 3g との反応では、*m*-位エステル基への 3g の付加が優先し、カップリング体の収率は 14% にとどまった。しかし、9 を穏やかな条件下で加水分解すると容易にモノカルボン酸 10 となり、ボラン還元を経て 12 へと導くことができた。12 と 3f, g とのカップリング反応は収率よく進行し、これにより目的化合物を効率的に合成することができた。

2.2. 軸不斉の誘導

本反応を応用して、生成するビナリール結合軸上に軸不斉を誘導することを試みた^{10,11)}。1-メトキシ-2-ナフトエ酸を市販の光学活性アルコールのエステルとし、1-ナフチル Grignard 試薬 2a~c と反応させたところ、(S)-1-フェニルエチルエステル 1c の反応でのみ、ある程度の不斉選択性が得られた(表 1, Run 1~6)。これは不斉源が基質 1 の反応中心からかなり離れているためと考えられる。そこで、脱離基 OR^1 に不斉源を導入して軸不斉を誘導する方法を検討した。基質となるキラルなエーテル類は、本研究の S_NAr 反応をアルコキシドを求

Scheme 6

核試薬とする反応に展開することで容易に合成できた(スキーム 6)。すなわち、1f と 3.0 等量のキラルなナトリウムアルコキシドを DMF 中で処理すると、エステル交換反応と並発して S_NAr 反応が進行しキラルなエーテル類が合成できた。そこで、この方法で得られる 1g を加水分解後イソプロピルエステル 1d とし、カップリング反応を試みた(表 1)。その結果、2a, 2b との反応でそれぞれ 80, 97% の高不斉選択性が達成された(Run 7, 8)。さらに、1c と 1d を基質とする反応で誘導される軸のねじれの方向がそれぞれの Grignard 試薬について逆になることに着目し(Run 4, 7; 5, 8), R^1 と R^2 の相乗的な効果を期待して 1e の反応を試みたところ、2a との反応の選択性が 91% まで向上した(Run 9)。またメンチルエステル 1b がほとんど不斉誘導能を示さないことから、1d の反応はその合成中間体 1g で代用できる(スキーム 6)。1g と 2b の反応で得られるジアステレオマー (S)-14b は、加水分解によって光学的に純粋なカルボン酸 (S)-15 を与えた。カルボン酸 15 がキラルなアルコールやアミン類の光学純度や絶対配置を 1H NMR や HPLC を用いて決定する不斉誘導化剤として優れていることは以前に報告した¹²⁾。また最近、福土らは、新 Mosher 法を 15 に展開してアルコールやアミン類の絶対配置を決定する方法を開発している¹³⁾。スキーム 6 の合成法は数十グラムのスケールで行うことができるため、15 の光学活性体が容易に得られるようになった。また、(S)-15 は、スキーム 7 に示すように、2-位カルボキシル基を軸のラセミ化を伴わずに種々の官能基に変換できる¹⁴⁾。このことから、本研究の不斉カップリング反応を鍵反応として、新規なビナフタレン型不斉識別素子の開発が期待される。

安息香酸エステルを基質とした場合にも、同様の方法で不斉カップリング反応が可能である(スキーム 8)¹⁵⁾。この際、基質をモノ-*tert*-ブチルフェニルエステルとすれば、カルボニル基を効果的に保護できることがわかつ

Table 1 Asymmetric synthesis of 1,1'-binaphthyl-2-carboxylates 14^{a)}.

Run	1 ^{b)}	R^1	R^2	2	R	14	Yield %	Opt. Yield %	Config.
1	1b	Me	<i>l</i> -Ment	2a	H	14a	86	4	<i>R</i>
2				2b	OMe	14b	88	10	<i>R</i>
3				2c	Me	14c	99	9	<i>S</i>
4	1c	Me	(<i>S</i>)-Phen	2a	H	14d	96	28	<i>R</i>
5				2b	OMe	14e	92	51	<i>R</i>
6				2c	Me	14f	93	20	<i>R</i>
7	1d	<i>l</i> -Ment	Pr^t	2a	H	14g	95	80	<i>S</i>
8				2b	OMe	14h	92	97	<i>S</i>
9	1e	<i>d</i> -Ment	(<i>S</i>)-Phen	2a	H	14d	74	91	<i>R</i>
10				2b	OMe	14e	85	91	<i>R</i>

a) Reaction conditions: 2/1=1.8 mol/mol. Reactions were carried out in Et_2O -PhH at room temp. (3 h) and then reflux (2 h). b) Ment-OH=menthol, Phen-OH=1-phenylethanol

Reagents and conditions: i, SOCl₂; ii, NaN₃, acetone-H₂O; iii, Δ, THF-H₂O; iv, NaNO₂, 4 M H₂SO₄; then KI; v, Mg, THF; then Ph₂PCl, PhH; vi, NaNO₂, 2 M HCl; then KSC(S)OEt, NiCl₂; vii, LiAlH₄, Et₂O

Scheme 7

Reagents and conditions: i, 3 (2.0 eq.), Et₂O (or THF)-PhH, r.t., 6-24 h.

Scheme 8

た。これは、かさ高いメントキシ基がカルボニル基の片側の面を保護しているためと考えられる。得られるビフェニル 21 の絶対配置は、これらをジフェン酸に誘導し、ピナフトールとの環状ジエステルを立体選択的に形成させる方法で決定できた^{16,17)}。

2.3. 不斉誘導機構

本研究の S_NAr 反応は、先に述べた Meyers 反応類似の付加-脱離機構(スキーム 1)で進行しているものと考えられる。また、不斉誘導機構はピナフトール類の合成を例にすると次のように説明できる(スキーム 9)。まず、(-)-*l*-メントールの C₁ 位に結合した置換基のうち大きい方を L, 小さい方を M とすると、基質 1d には一番小さな水素がナフタレン環の方を向いた 22A, B の 2 つの配座が考えられる。これらが Grignard 試薬に配位するとそれぞれ 23A, B のキレート进行形成するが、23A は脱離基と Grignard 試薬との立体障害が大きいので 23B の方が安定であり、アリールアニオンは 23B から選択的に基質に付加するものと考えられる。これにより生成する中間体は、Grignard 試薬の 2-位置置換基がメントキシ基(2b)の場合には、メントキシ基がマグネシウムに配位する

Scheme 9

ため 24A の構造をとるものと考えられる。一方、置換基が水素(2a)の場合には、ナフタレン環同士の立体障害の少ない 24B が有利となる。これらからメントキシ基が脱離すると、どちらも(S)-体の生成物が優先して得られることが説明できる。

すなわち、メントキシ基がナフタレン環の片側の面を覆うことで Grignard 試薬の付加の面選択性を規制すること、および付加中間体における置換基の立体的効果と配位効果のバランスが誘導される軸のねじれ方向を決めることになる。同様の機構がオキサゾリンに関して Cram らによっても提案されている¹⁸⁾、配座が固定されていないメントキシ基によって、付加の面選択性がほぼ完全に規制されると考えて良いかどうかについては検討の余地が残る。幸い筆者らは面不斉を有するシクロファン類の不斉識別素子としての利用を検討しており、この過程で新規なオキサンナフタレノファン 25 の簡便な合成法を確立していた(図 2)¹⁹⁾。もし、スキーム 9 の不斉誘導機構が正しければ、1d のメントキシ基をナフタレン環の上側の面に固定した構造をもつシクロファン(R)-25 を基質としても、1d と同じ絶対配置のピナフトール

Fig. 2 Schematic views of (-)-menthyl ether **1d** and oxanaphthalenophane (*R*)-**25**.

ル類が得られるはずである(スキーム 10)。実際、(*R*)-**25** と Grignard 試薬 **1a**, **b** の反応では、それぞれ(*S*)-**27a**, **b** が高不斉選択的に得られた²⁰⁾。また、スキーム 11 に示すように、エプimer **28a**, **b** の等モル混合物をナトリウム

Scheme 10

Scheme 11

メントキシドと処理すると、効率は悪いが **28a** が選択的に S_NAr 反応を受けて **30** となり、**28b** が回収された。スキーム 9 は見方を変えればメントキシドが中間体 **24** の上側の面から選択的に脱離する機構であり、スキーム 11 では逆にこの面(**29a**)からの付加が優先したものと説明できる。これらの反応は、スキーム 9 の不斉誘導機構を支持するものとして興味深い。

また、不斉要素の変換という立場から考えると、スキーム 10 は面不斉を軸不斉へ変換しており、スキーム 11 は炭素中心性不斉により面不斉を識別している。これらは炭素中心性不斉を軸不斉に変換するスキーム 9 とは異なっており、 S_NAr 反応における新しい不斉変換の化学の可能性を示すものである。最近 Sargent らは、本研究の反応をキラルなスルホキシドを脱離基として行い軸不斉を誘導している²¹⁾。また植村らは、基質をキラルなトリカルボニルクロム錯体とすることにより軸不斉を誘導している²²⁾。これらの研究も同様の見地から非常に興味もたれる。

3. 求核試薬の適用と限界

3.1. 炭素求核試薬

前節で述べたように、アリール Grignard 試薬と *o*-アルコキシ安息香酸エステル類との反応では、試薬のカルボニル基への付加を抑えれば、選択的にカップリング生成物を得ることができた。しかし同じカルバニオンの反応でも、その種類によってはベンゼン環への 1,4-または 1,6-付加が進行することを見いだした(スキーム 12)²³⁾。

Scheme 12

Table 2 Reaction of organolithium and -magnesium reagents with 2-methoxybenzoate **4e**^{a)}.

Run	Nucleophile	Solvent	T/°C (t/h)	Products/%		
				31	34	35
1	BuMgBr ^{b)}	A	r.t. (20) →reflux (1)	b 93		
2	Pr ⁱ MgBr	A	r.t. (18)	c 92		
3	Bu ^t MgBr	A	r.t. (96)	d 74		
4	PhCH ₂ MgBr	A	r.t. (96)	f 76		
5	PhLi	B	-78 (1)	a 85		
6	BuLi	B	-78 (1)	b 70		
7	Pr ⁱ Li	B	-78 (1)	c 14	c 57	
8	Bu ^t Li	B	-78 (1)	d 50	d 33	
9	allyl-Li	B	-78 (1)	e 73		
10	PhCH ₂ Li	B	-78 (1)	f 71		
11	Me ₃ SiLi	C	-78 (1)	g 85		

a) Reaction conditions: nucleophile/**4e**=2.5 mol/mol. Solvent: A, Et₂O-PhH; B, THF; C, THF-HMPA. b) BuMgBr (2.0 eq.) was used.

例えば、イソプロピルリチウムと2,6-ジ-*t*-ブチル-4-メトキシフェニル(BHA)エステル**4e**との反応ではS_NAr生成物**31c**は得られず、1,6-付加体**32c**と1,4-付加体 *trans*-**33c**がそれぞれ12, 48%で単離された。表2にエステル**4e**と種々のカルバニオンの反応におけるS_NAr反応(path a)と共役付加反応(path b)の選択性を示した。共役付加生成物が認められる場合には、その定量を容易にするために、反応混合物をDDQで処理して芳香族化した。これらの反応選択性をみると、フェニル、ブチルアニオンではS_NAr反応が選択的に起こり(Run 1, 5, 6)、*t*-ブチル、アリル、ベンジルアニオンでは共役付加選択性が高いことがわかる(Run 3, 4, 8~10)。後者は電子を放出しやすいカルバニオンであることから、共役付加反応は試薬から基質への一電子移動によりラジカルアニオン**36**と炭素ラジカルが生じ、これらが**36**の不对電子密度の高い非置換位で再結合する一電子移動機構で進行していることが示唆される(スキーム13)。電子を放出しやすいトリメチルシリルリチウムでも同様の共役付加反応が進行することは、このことを支持している(Run 11)。このようなベンゼン骨格への共役付加反応は、置換シクロヘキサジエン類を得る有効な方法と考えられるが、反応の例は極めて少ない²⁴⁾。2-フェニルオキサゾリンとリチウム試薬の反応はオキサゾリニル基の*o*-位メタル化の方法として知られているが、Kündigらはこれをトリカルボニルクロム錯体とすることにより共役付加反応が進行することを報告している²⁵⁾。本研究の方法は安息香酸を単にエステル化するだけで良いことか

Scheme 13

ら、今後の適用性の検討には期待がもたれる。

3.2. 酸素、窒素求核試薬

カルバニオンの反応に二様性が認められるのに対し、アルコキシド、アミドイオンではもっぱらS_NAr反応が進行した。アルコキシドの反応がキラルなエーテル類を合成する方法として有効であることは2.2.で既に述べたが、エステル**4f**と種々のアルコキシドとの反応をDMF中で行うと、一、二級および、ベンジルアルコキシドで生成物**37**が得られた(スキーム14)²⁶⁾。また、4-メ

Scheme 14

トキシ安息香酸エステル**38**でも同様の反応が進行するが、反応性は**4f**に比べて低かった。このことは、DMF中でのアルコキシドの反応においてもキレート形成により反応が促進されていることを示唆している。

リチウムアミドと安息香酸エステル類との反応では、カルボニル基への試薬の付加を抑制するためにBHAエステルとする必要があるが、種々の試薬に対して収率よくS_NAr生成物が得られている(スキーム15, 表3)²⁷⁾。

エステル **4e** とアルキルアミドまたはアニリドとの反応では、アミドの求核反応性に応じて THF 中、 -23°C ~ 室温で処理すれば $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 生成物 **41** が得られた (Run 1 ~ 4)。注目すべきことは、求核反応性のさらに低いジフェニルアミド類との反応が、脱離基としてフルオロ基を導入したエステル **40**, **42** を基質とし HMPA を共溶媒とすることにより、*o*, *p*-位のどちらにも容易に進行し、従来合成法の限られていたトリアリールアミン類が簡便に合成できる点である (Run 6 ~ 10)。トリアリールアミン類はホール(正孔)輸送材料として優れており、また中には強い蛍光を発するものもあることから、乾式コピー機やレーザープリンターなどの感光体(ドラム)の電荷輸送材料として利用されており、電界発光素子(EL 素子)のホール輸送性発光体としても期待されている²⁷⁾。これらの分野では高純度の試料が要求されるが、本研究の反応

Scheme 15

Table 3 Synthesis of 2-, or 4-aminobenzoates **41**, **43** via the $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ reaction.

Run	Substrate	Nucleophile (eq.) /Solvent	T/ $^{\circ}\text{C}$ (t/h)	Product	
				41,43	Yield/%
1	4e	BuNHLi (2.0)/THF	-23 (1)	41a	73
2	4e	PhCH_2NHLi (2.0)/THF	-23 (2)	41b	63
3	4e	Pr^i_2NLi (2.0)/THF	-23 (0.5) $\rightarrow 0$ (2)	41c	90
4	4e	PhNHLi (2.0)/THF	r.t. (15)	41d	73
5	4e	Ph_2NLi (2.0)/THF	reflux (24)	41e	6
6	40	Ph_2NLi (2.5)/THF	r.t. (15)	41e	92
7	40	44 (2.5)/THF	reflux (72)	41f	67
8	40	44 (2.0)/THF-HMPA (4:1)	reflux (20)	41f	91
9	42	Ph_2NLi (2.0)/THF-HMPA (4:1)	r.t. (6)	43e	99
10	42	44 (2.0)/THF-HMPA (4:1)	r.t. (40)	43f	97

44

はほぼ定量的に進行し、副生成物も認められないことから、これらの分野での応用が期待される。

4. 非古典的な活性化基を用いる

$\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 反応への展開

4.1. 硫黄原子団を活性化基とする反応

エステル基を活性化基とする $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 反応が Meyers 反応類似の付加-脱離機構で進行するものとすれば、ある程度の強さの共役型の電子吸引性基であれば同様の

Scheme 16

Table 4 The $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ reaction of **1a** and **45~48** with Grignard reagents.

Run	1a , 45-48	EWG ^{a)}	RMgBr (eq.)	Temp. (time/h)	Yield/%
1	1a	CO_2Pr^i	BuMgBr (1.4)	r.t. (1)	97
2			Pr^iMgBr (1.4)	r.t. (1)	88
3			PhMgBr (1.4)	r.t. (1)	84
4			2b (1.8)	r.t. (3) $\rightarrow$ reflux (2)	87
5	45	SO_2Bu^t	BuMgBr (2.0)	r.t. (3)	72
6			Pr^iMgBr (2.0)	r.t. (6.5)	71
7			PhMgBr (2.0)	r.t. (2)	71
8			2b (2.0)	reflux (2)	52
9	46	SO_2Me	Pr^iMgBr (2.0)	r.t. (1)	79
10			PhMgBr (2.0)	r.t. (1)	92
11			2b (2.0)	reflux (2)	0
12	47	SO_3Ph	BuMgBr (2.0)	r.t. (2)	92
13			Pr^iMgBr (2.0)	r.t. (1)	97
14			PhMgBr (2.0)	r.t. (3)	95
15			2b (2.0)	r.t. (6)	76
16	48	SO_2NR_2	BuMgBr (2.0)	r.t. (3)	80
17			Pr^iMgBr (2.0)	r.t. (1.5)	99
18			PhMgBr (2.0)	r.t. (5)	83
19			2b (3.0)	r.t. (36) $\rightarrow$ reflux (6)	42

a) EWG=electron withdrawing group of the substrate

S_NAr 反応の活性化基となり得ることが期待される。しかし、このような反応の例は少ない^{24a, b, 28)}。そこで、電子吸引性の異なる種々の硫黄原子団を2-位に有する1-メトキシナフタレン類 **45**~**48** への Grignard 試薬の S_NAr 反応を検討した(スキーム 16)²⁹⁾。表 4 に反応の結果をエステル **1a** の場合と比較して示した。アルキルスルホニル基はエステル基よりも強い電子吸引性基であるが、*t*-ブチルスルホン **45** の反応はエステル **1a** の場合と比べて総じて遅かった(Run 1~8)。これは **45** が Grignard 試薬とキレート **50** を形成する際、*t*-ブチル基と基質のナフタレン環、および Grignard 試薬との間に相当の立体障害が働くためと考えられる(図 3)。メチルスルホン

Fig. 3 Schematic views of chelated complexes **50**~**52**.

46 の反応においては、Grignard 試薬によるスルホニル基の α -位プロトンの引き抜きが並発するが、立体的に小さなイソプロピル、フェニル Grignard 試薬との反応では S_NAr 反応が優先し、目的生成物を与えた(Run 9, 10)。この際、**46** の反応性は *t*-ブチルスルホン **45** に比べて高く、*t*-ブチル基の立体的な効果を裏付ける結果となった。そこで、活性化基の電子吸引性($SO_2Bu' > SO_3Ph > SON(CH_2)_3CH_2$)は *t*-ブチルスルホン **45** に劣るが、図 3 から予測される立体効果($SO_2Bu' > SON(CH_2)_3CH_2 > SO_3Ph$)からは有効であるスルホン酸エステル **47**、スルホンアミド **48** の反応を試みた(Run 12~19)。その結果、これらの置換基の活性化能は $SO_3Ph > SON(CH_2)_3CH_2 \sim SO_2Bu'$ の順となり、このような立体効果が活性化能を支配する因子として重要であることがわかった。また、硫黄原子団の場合、立体効果がエステル基を活性化基とする場合に比べて大きいことから、スルファモイル基にキラルなアミン残基を導入することによりビナフチル骨格への軸不斉の誘導を試みたところ、相当の不斉選択性が達成された(スキーム 17)。

Reagents and conditions: i, **2a** (3.0 eq.), r.t., 36 h then reflux, 2.5 h; ii, **2b** (3.0 eq.), r.t., 36 h then reflux, 6 h.

Scheme 17

4.2. ジフェニルホスフィノイル基を活性化基とする反応

ジフェニルホスフィノイル基もエステル基と同程度の電子吸引性を有しており、その活性化能には興味もたれる。実際にホスフィンオキシド **54** と Grignard 試薬の反応を試みると、エステル **1a** に比べて反応性は低かった(表 5, Run 1~3)³⁰⁾。この場合にも硫黄原子団と同様の立体効果が働いているものと考えられる。しかし、アルコキシドやアミドとの反応が進行し、特にアミドとの反応では十分な活性を示すことから、キラルな求核試薬を用いて不斉配位子を合成する方法として期待できる(Run 4~9)。例えば、リチウムアミド **56** との反応で得られる生成物 **55** をトリクロロシランで還元すれば容易にアミノホスフィン **57** を合成できる。**57** のパラジウム錯体は、エナンチオ選択的アリル置換反応において

Table 5 The S_NAr reaction of phosphine oxide **54** with C-, N-, and O-nucleophiles.

Run	Nucleophile (eq.)/Solvent	T/°C (t/h)	Yield/%
1	BuMgBr (1.8)/Et ₂ O-PhH	reflux (10)	73
2	Pr ⁱ MgBr (1.8)/Et ₂ O-PhH	reflux (40)	46
3	2b (1.8)/THF-PhH	reflux (18)	59
4	BuONa (10)/DMF	50 (1)	78
5	(S)-C ₆ H ₁₃ (Me)CHONa (1.8)/DMF	50 (6)	55
6	<i>l</i> -Ment-ONa (3.0)/DMF	80 (2)	29
7	BuNHLi (2.0)/THF	-20 (1)	87
8	(S)-Ph(Me)CHNHLi (2.0)/THF	-20 (1.5)	87
9	56 (2.0)/THF	-20 (3)	85

Scheme 18

良好な不斉選択性を示した(スキーム 18)³¹⁾。

5. おわりに

ピアリール類を合成する方法として、本研究のエステル基を活性化基とする S_NAr 反応には Meyers 反応に匹敵する高い汎用性があることは以上に述べてきたことから明らかである。また、そのほかの求核試薬に関しては、Meyers 反応の適用性が必ずしも明確ではなく本研究の結果をこれと比較することは難しいが、カルバニオンの反応に二様性があることやトリアリールアミン類を合成できることなど、Meyers 反応では報告されていない反応が本研究の方法で可能なことも次第に明らかになってきた。また同種の反応の活性化基はエステル基に限られるわけではなく、その電子吸引性と立体効果を考慮することにより、目的物に応じてある程度選択できるようになった。しかし、エステル基は活性化能が高く、反応後に多くの官能基へ容易に変換できることから、最も汎用性の高い活性化基と言えるであろう。

最後に、本研究は共同研究者諸氏の日々のたゆまぬ努力と忍耐で成し遂げられたものです。また、文部省科学研究費をはじめとして諸団体からの研究助成金を受けました。ここに記して感謝の意を表します。

(平成 8 年 8 月 28 日受理)

文 献

- 1) J. Miller, "Aromatic Nucleophilic Substitution", Elsevier, Amsterdam (1968); J. March, "Advanced Organic Chemistry", 4th ed, Wiley, New York (1992)
- 2) 総説: M. Reuman, A.I. Meyers, *Tetrahedron*, **41**, 837 (1985); T.G. Gant, A.I. Meyers, *ibid.*, **50**, 2297 (1994)
- 3) H. Hotta, T. Suzuki, S. Miyano, *Chem. Lett.*, **1990**, 143
- 4) R.C. Fuson, F.W. Wassmundt, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 5409 (1956)
- 5) 総説: C. Rosini, L. Franzini, A. Raffaelli, P.

Salvadori, *Synthesis*, **1992**, 503

- 6) T. Hattori, T. Suzuki, S. Miyano, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 1375; T. Hattori, T. Suzuki, N. Hayashizaka, N. Koike, S. Miyano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **66**, 3034 (1993)
- 7) T. Hattori, H. Tanaka, Y. Okaishi, S. Miyano, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 235
- 8) S. Oi, K. Matsunaga, T. Hattori, S. Miyano, *Synthesis*, **1993**, 895
- 9) T. Hattori, N. Hayashizaka, S. Miyano, *Synthesis*, **1995**, 41
- 10) T. Suzuki, H. Hotta, T. Hattori, S. Miyano, *Chem. Lett.*, **1990**, 807; T. Hattori, H. Hotta, T. Suzuki, S. Miyano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **66**, 613 (1993)
- 11) N. Harada, T. Hattori, T. Suzuki, A. Okamura, H. Ono, S. Miyano, H. Uda, *Tetrahedron: Asymmetry*, **4**, 1789 (1993)
- 12) 服部徹太郎, 後藤順一, 宮野壮太郎, 有化, **50**, 986 (1992)
- 13) Y. Fukushi, C. Yajima, J. Mizutani, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 599 (1994)
- 14) T. Hattori, M. Shijo, S. Kumagai, S. Miyano, *Chem. Express*, **6**, 335 (1991); T. Hattori, M. Shijo, J. Sakamoto, S. Kumagai, A. Nakajima, S. Miyano, *J. Chem. Res. (S)*, **1995**, 1
- 15) T. Hattori, N. Koike, S. Miyano, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 2273
- 16) 総説: 宮野壮太郎, 染料と薬品, **36**, 2 (1991)
- 17) S. Miyano, H. Fukushima, S. Handa, H. Ito, H. Hashimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **61**, 3249 (1988); N. Koike, T. Hattori, S. Miyano, *Tetrahedron: Asymmetry*, **5**, 1899 (1994)
- 18) J.M. Wilson, D.J. Cram, *J. Org. Chem.*, **49**, 4930 (1984)
- 19) S. Oi, S. Miyano, *Chem. Lett.*, **1992**, 987; T. Hattori, N. Harada, S. Oi, H. Abe, S. Miyano, *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 1043 (1995)
- 20) T. Hattori, N. Koike, Y. Okaishi, S. Miyano, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2057 (1996); T. Hattori, Y. Okaishi, H. Abe, S. Miyano, 8th International Symposium on Novel Aromatic Compounds, Braunschweig, **1995**, Poster 205
- 21) R.W. Baker, D.C.R. Hockless, G.R. Pocock, M.V. Sargent, B.W. Skelton, A.N. Sobolev, E. Twiss, A.H. White, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 2615
- 22) K. Kamikawa, M. Uemura, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 6359 (1996)
- 23) T. Hattori, N. Koike, T. Satoh, S. Miyano, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 4821 (1995)
- 24) (a) R.C. Fuson, *Adv. Organomet. Chem.*, **1**,

- 221 (1964); (b) G. Bartoli, *Acc. Chem. Res.*, **17**, 109 (1984); (c) K. Maruoka, M. Ito, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 9091 (1995)
- 25) E.P. Kündig, A. Ripa, R. Liu, G. Bernardinelli, *J. Org. Chem.*, **59**, 4773 (1994)
- 26) T. Hattori, S. Satoh, S. Miyano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **66**, 3840 (1993)
- 27) T. Hattori, T. Satoh, S. Miyano, *Synthesis*, **1996**, 514 and references therein
- 28) M. Hojo, R. Masuda, E. Okada, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 6199 (1987); M. Shindo, K. Koga, K. Tomioka, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 8732 (1992)
- 29) T. Hattori, M. Suzuki, Y. Komuro, S. Miyano, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 1473; T. Hattori, M. Suzuki, N. Tomita, S. Miyano, 17th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur, Tsukuba, **1996**, P-48
- 30) T. Hattori, J. Sakamoto, N. Hayashizaka, S. Miyano, *Synthesis*, **1994**, 199
- 31) T. Hattori, Y. Komuro, N. Hayashizaka, H. Takahashi, S. Miyano, *Enantiomer*, in press (1997)

会費ご送金方お願い

本年度も会務が円滑に行えますように会費を早期にご納入下さいますようお願い申し上げます。会則で「会員は会費を前納すること」となっております。

1997年度(1月~12月)会費

正 会 員	11,000 円/年
学生会員	5,000 円/年

◎ご送金は・現金書留

- ・郵便振替 (00100-1-157690 番。用紙は昨年 11 月号綴込をご利用頂くか、郵便局の窓口でご請求下さい)
- ・銀行振込 (取引銀行：第一勧業銀行神田支店普通預金・社団法人有機合成化学協会・No. 1620638)

◎お願い

- ・銀行振込みをご利用の方は事前に会員番号、氏名、所属等をお知らせ下さい。