ベンザイン化学の新展開

大石 健

New Developments of Benzyne Chemistry

Takeshi Ohishi

The addition of a nucleophile to benzyne leads to the formation of an aryl anion that can be trapped with an electrophile. This mini review focuses on the new developments of benzyne chemistry via zwitterionic species. Direct introduction of different functional groups into the aromatic skeletons is briefly described.

有機化学分野において芳香族化合物は非常に重要な位置を占めており、今なお新規変換反応の開発が世界中で行われている。その中で芳香環上へ官能基を選択的に導入する手法は数多く知られているが、2つの異なる官能基を一度に導入することは極めて困難である。この難題に対し、ベンザインは興味深い反応形式を提供する。

Scheme 1

すなわち、ベンザインはその基本的性質の1つとして高い求電子能を有し、求核性の低い中性求核剤とも容易に反応する。その結果、生ずる双性イオン(zwitterion)はそのアニオン部位を利用して様々な官能基変換へと利用できる(スキーム1)¹⁾。これはベンゼン環の隣り合う炭素上に異なる官能基を一度に導入できることを意味している。本稿では、最近報告されたベンザインの興味深い反応例について述べることにしたい。

ベンザインの発生手法としては強塩基によるハロベンゼンの脱ハロゲン化水素反応が多用されてきたが、1983年小林らによって開発された(2-トリメチルシリル)フェニルトリフレートと、フッ化物イオンの組み合わせは穏和な反応条件でベンザインを発生させることが可能なため、特に汎用されている(スキーム2)²⁾。

上述の手法を用い、吉田らは次のような三成分連結型

Scheme 2

Scheme 3

カップリング反応を報告した(スキーム3)³⁾。

この系において、イミンの付加により生ずる双性イオン中間体は求電子剤である二酸化炭素に求核付加を行う。それにより生じたカルボキシレートアニオンがイミニウム炭素へと付加することで安定なベンズオキサジオン骨格を形成する。一般的に求電子能に乏しいと考えられている二酸化炭素分子が0 °C、常圧という穏和な条件下において固定化されていることから双性イオンの高い反応性をよく示している。

ベンザインの官能基化はヘテロ原子求核剤だけではなく炭素求核剤を用いても可能となる。すなわち芳香族環の位置選択的二重アルキル化反応である。吉田, Stoltzらはβ-ケトエステル存在下、ベンザインを発生させると炭素-炭素結合の開裂を経て芳香環上にアシルアルキル化された生成物が得られることを見出した(スキーム4)⁴⁾。この化合物は、エノラートのベンザインへの付加、分子内環化により生じた4員環化合物がさらに開環することで生成する。この反応は、メトキシ置換基をもつ非対称なベンザインに対しては、位置選択的に進行し、対応する3置換ベンゼンが高収率選択的に得られる。反応の選択性は、最初のエノラートの付加反応がメトキシ基との立体障害を避けるように進行することで発現すると提唱されている。

さらにこのアシルアルキル化反応は環状化合物に適用すると、環拡大を経て二炭素増大した生成物を与える。

特に Stoltz らは本反応を利用して Amurensinine の全合成達成している (スキーム 5)⁵⁾。彼らは必要な炭素骨格のすべてをアシルアルキル化反応により導入し、本反応の有用性を示している。

最後にベンザインを触媒的に生成する反応を用いた芳香環二重アルキル化を紹介する。上述した金属エノレートや有機リチウムなどの有機金属試薬の付加では、それぞれ対応するアリール金属種が生成する。それでは有機パラジウム種を用いた場合はどのようなのであろうか? 酢酸パラジウム存在下、塩化アリル、アクリル酸メチル、ベンザイン前駆体、フッ化セシウムを DME (dimethoxyethane) 中で加熱するとダブルアルキル化生成物が得られる (スキーム 6)⁶⁾。

この反応では、アリールパラジウムがベンザインに挿入 (カルボパラデーション) し、つづいて生じたアリールパラジウムとアクリル酸メチルとの Heck 反応が進行する。この反応では、ベンザインの生じる速度が重要である。例えば、過剰量のベンザインが生成すると、アリールパラジウムとのさらなる挿入反応が進行し、フェナントレンが生成してしまうが、溶媒の極性を変えることで調整可能であることが示されている。関連するベンザインのカルボパラデーション反応を山本らが報告しているが、これらの報告は、挿入する反応剤の組み合わせにより様々な化合物を合成できることを示している。

以上、ベンザインを経由する芳香環の官能基化について紹介した。本反応は組み合わせる反応試剤によって様々な展開が可能と考えられ、今後の精密有機合成化学にもたらす進展に期待したい。

文 献

- (a) S. L. Buchwald, R. D. Broene, "Comprehensive Organometallic Chemistry II", Vol. 12, eds. by E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson, Pergamon, Oxford, 1995, p 771; (b) H. Pellissier, M. Santelli, *Tetrahedron*, 59, 701 (2003); (c) H. Yoshida, A. Kunai, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, 64, 627 (2005); (d) D. Pena, D. Perez, E. Guitian, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 45, 3579 (2006); (e) A. M. Dyke, A. J. Hester, G. C. Lloyd-Jones, *Synthesis*, 2006, 4093
- Y. Himeshima, T. Sonoda, H. Kobayashi, *Chem. Lett.*, 1983, 1211
- H. Yoshida, H. Fukushima, J. Ohshita, A. Kunai, *J. Am. Chem. Soc.*, 128, 11040 (2006)
- (a) H. Yoshida, M. Watanabe, J. Ohshita, A. Kunai, *Chem. Commun.*, 2005, 3292; (b) U. K. Tamber, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.*, 127, 5340 (2005)
- U. K. Tamber, D. C. Ebner, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.*, 127, 11752 (2005)
- J. L. Henderson, A. S. Edwards, M. F. Greaney, *J. Am. Chem. Soc.*, 128, 7426 (2006)
- E. Yoshikawa, Y. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 39, 173 (2000)

(2007 年 1 月 17 日受理)

大石 健 (独) 理化学研究所 基礎科学特別研究員 [所属研究室主宰者] 侯召民
 [経歴] 1997 年高知大学理学部化学科卒業, 1999 年高知大学大学院理学研究科修士課程修了, 2002 年東北大学大学院理学研究科博士課程修了, 同年より名古屋大学にて博士研究員, 2004 年より理化学研究所にて協力研究員, 2006 年 4 月より現職。
 [研究テーマ] 有機合成化学, 有機金属化学。
 [連絡先] e-mail: takeshiohishi@riken.jp