



金属交換を鍵としたブロモアレーンのハロゲンダンス

井上, 拳悟

(Degree)

博士 (工学)

(Date of Degree)

2024-03-25

(Date of Publication)

2025-03-01

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8941号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100490166>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(別紙様式3)

論文内容の要旨

氏名 井上 拳悟

専攻 応用化学専攻

論文題目 (外国語の場合は, その和訳を併記すること。)

金属交換を鍵としたブロモアレーンのハロゲンダンス

指導教員 岡野 健太郎

(注) 2,000字~4,000字でまとめること。

ベンゼンに代表される芳香環に臭素原子が置換した化合物をブロモアレーンという。ブロモアレーンの臭素原子は、クロスカップリング反応によって多様な置換基へ変換できる。また、ブロモアレーンは、ハロゲン-金属交換やラジカル反応によって、炭素アニオンや炭素ラジカルとして利用できるため、合成化学上きわめて有用な化合物である。しかし、ブロモアレーンの臭素原子は、導入可能な位置が限られており、幅広い置換様式をもつブロモアレーンは優れた合成前駆体としてきわめて有用であるものの、その網羅的な合成法は確立されていなかった。例えば、一般的なブロモアレーンの合成方法として、芳香族化合物の芳香族求電子置換反応によるブロモ化が挙げられるが、すでに導入されている置換基の種類によって、オルト-パラ選択的、またはメタ選択的に臭素原子が導入されるため、合成可能な置換様式は限られている。著者は、芳香環上に導入した臭素原子を別の位置へ移動させられれば、合成困難な置換様式をもつブロモアレーンも網羅的に得られると考えた。

芳香環上の臭素原子を移動させる手法として、ハロゲンダンスとよばれる反応が知られている。現在までに、チオフェン、ピリジンなどのヘテロ芳香環のハロゲンダンスが数多く報告されており、Stanetty, Mongin, 著者らによって総説が執筆されている。しかし、チオフェンやピリジン以外のブロモアレーンについては、限定的な例が多く、芳香環として最も一般的なベンゼンでさえ、その報告例は限られていた。すなわち、ハロゲンダンスは、ブロモアレーンの置換様式を変換できるために非常に有用であるものの、適用可能な基質が少ない点が問題であった。以上の研究背景をふまえて、本研究ではハロゲンダンスが進行するブロモアレーンの基質一般性の向上をめざした。反応中間体が不安定なために分解反応が進行するアゾール (第二章)、ベンザインを形成するベンゼン (第三章)、ブロモ基の転位が遅いピリジン (第四章、第五章) について、適切な反応条件をそれぞれ新たに見出し、従来の反応条件では進行しなかったハロゲンダンスを進行させることに成功した。

第二章では、医薬品や機能性材料の合成前駆体として利用されるブロモアゾールのハロゲンダンスを達成した。初めに、チアゾールのハロゲンダンスを検討したところ、チアゾール由来の有機リチウムが不安定で、ただちに分解反応が進行した。そこで、従来ハロゲンダンスの反応中間体として一般的であった有機リチウムのリチウム原子を反応系中で別の金属原子に交換し、分解反応を抑制することを考案した。条件検討の結果、ジアミンを配位させた塩化亜鉛をあらかじめ加えておくと、反応系中でリチウムから亜鉛への金属交換 (in situ トランスメタル化) が選択的に進行し、チアゾールの分解反応を抑制できた。さらに、適切な塩化亜鉛ジアミンを選択すれば、ハロゲンダンス前後の複数の有機リチウムを選択的に in situ トランスメタル化でき、ブロモ基の位置が異なる構造異性体を網羅的に供給できた。開発した手法は、チアゾール、イミダゾール、オキサゾールなどの幅広いアゾールに適用可能であった。また、従来 6 工程で合成されていたオキサゾール骨格をもつ非ステロイド抗炎症剤とその構造異性体の合成経路を 2 工程へと大幅に短縮できた。

第三章では、ブロモベンゼンの形式ハロゲンダンスを開発した。ブロモ基をもつベンゼン由来の有機リチウムは不安定であり、臭化物イオンの脱離を伴ってベンザインが形成されたのち、分解する。ベンゼンのハロゲンダンスを達成するためには、ベンザイン形成を抑制する必要があると考え、第二章で利用した *in situ* トランスメタル化を用いた新たな反応条件を考案した。まず、塩化亜鉛ジアミンによる *in situ* トランスメタル化を経由し、ブロモベンゼンへ臭素原子を導入した。次に、導入した臭素原子とは別の臭素原子をエチルグリニャール反応剤によって選択的にマグネシオ化し、求電子剤と反応させた。その結果、ベンザイン形成を抑制でき、ベンゼンのハロゲンダンスを形式的に二段階で達成した。形式ハロゲンダンスは、8種類のベンゼン誘導体に加えて、ピリジン、キノリン、ピリミジン、チアゾールを含む6種類のヘテロ芳香族化合物にも適用でき、今までで最も基質一般性が高いハロゲンダンスの開発に成功した。なお、形式ハロゲンダンスは、反応中間体を単離することなく、同一フラスコ内でも実施できた。

第四章では、ブロモ基の転位が遅いピリジンのハロゲンダンスを触媒的に加速させた。研究を始めた当初は、通常ハロゲンダンスとは異なる選択性の発現を期待し、ピリジンに対するルイス酸の添加効果を調べていた。検討の結果、選択性の転換は実現しなかったものの、予想外にも触媒量の三フッ化ホウ素を添加した場合に、ハロゲンダンスが劇的に加速した。反応活性種を詳細に調べた結果、一般的に想定されるピリジン窒素-三フッ化ホウ素錯体ではなく、有機リチウムが三フッ化ホウ素と金属交換し発生した、ピリジン炭素原子が三フッ化ホウ素と結合したアート型ホウ素錯体（トリフルオロボラート）が真の触媒であった。量子化学計算の結果、トリフルオロボラート触媒と有機リチウムの Li-F 相互作用により、連続的な二回のハロゲン-金属交換の活性化エネルギーが低下し、ハロゲンダンスが加速されるとわかった。通常、トリフルオロボラートは化学量論量の反応剤としてクロスカップリング反応や光レドックス反応に利用されるが、今回、トリフルオロボラートがブロモ基の受け渡しを加速させる分子触媒として機能する新たな可能性を見出した。

第五章では、第四章で開発したトリフルオロボラートのカウンターカチオンの効果を調べた結果、カリウムイオンもハロゲンダンスを劇的に加速させることを見出した。さまざまなカリウム塩を検討したところ、カリウムアミド塩基として一般的に利用されるカリウムヘキサメチルジシラジド (KHMDS) が、ハロゲンダンスに対して非常に高い触媒活性を示した。反応解析によって、KHMDS が従来報告されていたいずれの触媒よりも高活性であり、触媒量を 10 mol% とした際に、反応時間 1 分以内でハロゲンダンスが進行するとわかった。本触媒系は、イミダゾール、チオフェン、フランなどの 5 員環ヘテロ芳香族化合物に加えて、報告例が限られていたベンゼンにも適用できた。推定反応機構として、有機リチウムが KHMDS と会合状態を形成し、有機カリウムへと金属交換されたことで反応性が向上し、ハロゲンダンスが大幅に加速されたと考えた。

(氏名：井上 拳悟 NO.3)

第六章では、第二章から第五章までの内容を総括し、本研究に期待される波及効果について述べる。本研究は、有機リチウムを経由する反応条件が一般的であったハロゲンダンスに対し、リチウムから亜鉛への金属交換（第二章，第三章），リチウムからホウ素への金属交換（第四章），リチウムからカリウムへの金属交換（第五章）を利用したことで、従来達成できなかったブロモアレーンのハロゲンダンスを実現し、幅広い置換様式をもつブロモアレーンの供給が可能となった。ハロゲンダンスの基質一般性が大幅に向上したため、多置換芳香族化合物の置換基の位置を入れ替えることが可能となり、医薬品や機能性材料として利用される化合物の探索プロセスの簡略化が強く期待される。

氏名	井上 拳悟		
論文 題目	金属交換を鍵としたブロモアレーンのハロゲンダンス		
審査 委員	区 分	職 名	氏 名
	主 査	准教授	岡野健太郎
	副 査	教 授	森 敦紀
	副 査	教 授	西野 孝
	副 査	教 授	丸山 達生
	副 査		
要 旨			
<p>本論文は、「金属交換を鍵としたブロモアレーンのハロゲンダンス」と題し日本語により記述され、序章（第一章）、総括（第六章）を含む全六章より構成され、以下に示す、さまざまな金属交換を利用して、ブロモ化された芳香族化合物のハロゲン移動反応として知られるハロゲンダンスの開発について述べられている。</p> <p>第一章では、ベンゼンに代表される芳香環にブロモ基が置換した化合物をブロモアレーンと定義し、ブロモ基がクロスカップリング反応やラジカル反応などによって多様な置換基へ変換できるため、有機合成上きわめて有用であることが述べられている。その一方で、ブロモアレーンを臭素化により合成する場合、ブロモ基を導入可能な位置が限られているため、幅広い置換様式をもつブロモアレーンの一般的合成法は確立されていない点を問題提起している。すなわち、ブロモアレーンを合成するための従来法として、芳香族化合物の求電子的ブロモ化が挙げられるが、すでに導入されている置換基によって、オルト-パラ選択的、またはメタ選択的にブロモ化が進行するため、得られる置換様式は限られている。以上の背景をふまえて、芳香環に導入したブロモ基を別の位置へ移動させるハロゲンダンスを開発する重要性が示されている。</p> <p>第二章では、医薬品や機能性材料の合成前駆体として利用されるプロモアゾール類のハロゲンダンスが達成されている。安価に入手可能であり、その後の化学変換が可能なブロモ基を二つ有する2,5-ジプロモチアゾールのハロゲンダンスでは、チアゾール由来の有機リチウムが極めて不安定であり、従来の反応条件では分解反応が速やかに進行した。そこで、反応中間体の不安定有機リチウムを反応系内で直ちに金属交換して安定化し、分解反応を抑制する手法が検討されている。その結果、ジアミンを配位させた塩化亜鉛をあらかじめ加えておくと、発生した有機リチウムは有機亜鉛へ円滑に金属交換（in situ トランスメタル化）され、2,5-ジプロモチアゾール由来の有機リチウムの分解反応を抑制できている。さらに、ジアミンの効果が検討されており、適切な塩化亜鉛ジアミンを選択すれば、ハロゲンダンスに含まれる複数の有機リチウム中間体を選択的に in situ トランスメタル化でき、ブロモ基の位置が異なる構造異性体がそれぞれ合成されている。開発された手法は、その他のチアゾール、イミダゾール、オキサゾールなどの幅広いアゾール類に適用され、従来6工程で合成されていたオキサゾール骨格をもつ非ステロイド抗炎症剤とその構造異性体の合成経路がそれぞれ2工程へ大幅に短縮されている。</p> <p>第三章では、プロモベンゼンの形式ハロゲンダンスが開発されている。2-プロモフェニルリチウムは、臭化物イオンの脱離を伴ってベンザインが速やかに形成されることが知られている。そのため、プロモベンゼンのハロゲンダンスは、報告例が限られていた。ベンゼンのハロゲンダンスを達成するためには、著者はベンザイン形成を抑制する必要があると考え、第二章で述べられている in situ トランスメタル化を用いる二段階を経る新たな手法を考案している。まず、塩化亜鉛ジアミン錯体による in situ トランスメタル化を経由し、プロモベンゼンを脱プロトンのブロモ化している。次に、導入したブロモ基とは別のブロモ基をエチルグリニャール反応剤によって選択的に臭素-マグネシウム交換し、有機リチウムに比べて安定な有機マグネシウムを経て求電子剤と反応させている。その結果、課題とされていたベンザイン形成を抑制でき、ベンゼンのハロゲンダンスを形式的に二段階で達成している。形式ハロゲンダンスは、8種類のベンゼン誘導体に加えて、ピリジン、キノリン、ピリミジン、チアゾールを含む6種類のヘテロ芳香族化合物にも適用可能であり、現時点で最も基質一般性が高い手法である。なお、この形式ハロゲンダンスは、反応中間体を単離することなく、同一フラスコ内でも実施できることも示されている。</p>			

氏名

井上 拳悟

第四章では、ブロモ基の移動が遅いピリジンのハロゲンダンスを触媒的に加速させる新規ピリジルトリフルオロボラートを開発している。触媒量の三フッ化ホウ素がハロゲンダンスを劇的に加速させる実験結果について、反応活性種が詳細に調べられている。その結果、脱プロトンの生じた有機リチウムが三フッ化ホウ素と金属交換して発生した、アート型ホウ素錯体（ピリジルトリフルオロボラート）が真の触媒であることを突き止めている。一般的に、アールトリフルオロボラートは化学量論量の反応剤としてクロスカップリング反応に利用されているが、今回開発したピリジルトリフルオロボラートは、有機リチウムとの間でブロモ基の受け渡しを加速させる分子触媒として機能する新たな可能性が示されている。

第五章では、第四章で開発したピリジルトリフルオロボラートのカウンターカチオンの効果を調べた結果、カリウムイオンもハロゲンダンスを劇的に加速させることを明らかにしている。さまざまなカリウム塩を検討したところ、カリウムアミド塩基として一般的に利用されるカリウムヘキサメチルジシラジド（KHMDS）が、ハロゲンダンスに対して非常に高い触媒活性を示している。反応解析によって、KHMDSが従来報告されていたいずれの触媒よりも高活性であり、10 mol%用いた際に、反応時間1分以内でハロゲンダンスがほぼ完結している。本触媒系は、イミダゾール、チオフェン、フランなどの5員環ヘテロ芳香族化合物に加えて、報告例が限られていたベンゼンにも適用できている。推定反応機構として、脱プロトンの生じた有機リチウムがKHMDSと会合状態を形成し、有機カリウムへ部分的に金属交換されたことで反応性が向上した結果、ハロゲンダンスが大幅に加速されたと結論づけている。

第六章では、第二章から第五章で得られた成果が総括されている。有機リチウムを経由する反応条件が一般的であるために基質が限定されていたハロゲンダンスの問題点に着目し、リチウムから亜鉛への金属交換、リチウムからホウ素への金属交換、リチウムからカリウムへの金属交換を利用して、従来は不可能であったブロモアレーンのハロゲンダンスを達成している。これらの成果により、幅広い置換様式をもつブロモアレーンの供給が実現している。本手法により、多置換芳香族化合物の置換基の位置を入れ替えることが可能となり、医薬品や機能性材料として利用される芳香族化合物の探索プロセスの迅速化が強く期待される。

本研究は、ブロモ化された芳香族化合物のハロゲン移動反応として知られるハロゲンダンスについて、その合成的応用や金属交換の有用性を研究したものであり、有機合成化学について重要な知見を得たものとして価値ある集積である。提出された論文は工学研究科学位論文評価基準を満たしており、学位申請者の井上拳悟は、博士（工学）の学位を得る資格があると認める。