

15th Tetrahedron Symposium-Asian Edition in Singapore

矢内 悠太

Yuta YAUCHI

物質化学科 2014 年度卒業

1. はじめに

2014 年 10 月 28 日 (火) から 2014 年 10 月 31 日 (金) にかけて、シンガポールにある「Singapore Expo」で行われた「15th Tetrahedron Symposium – Asian Edition」に参加し、「Regio-, and stereoselective iodobromination of ynamides for synthesis of (*E*)-1-bromo-2-iodoenamides」というテーマでポスター発表を行った。

2. 研究内容

2.1 研究背景

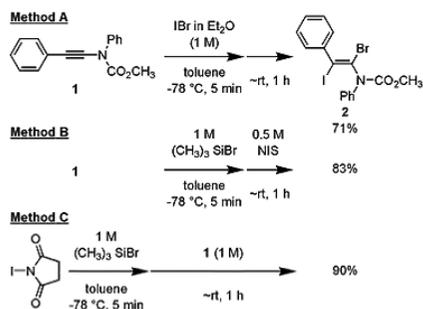
エナミドは様々な官能基に変換することができるため、ビルディングブロックとして、有機化学では重要な中間体である。というのも、エナミドは生理活性や薬理活性を示す興味深い単位構造として知られているためである。さらに近年では、炭素-窒素、炭素-炭素結合形成反応を起こす新しいタイプの求核剤として、機能することが分かってきた。なかでも、ハロゲンがビシナル位に隣接したジハロエナミドは、様々なエナミドに変換できることから、合成化学的な視点において、極めて価値が高い分子である。というのも、エナミドの sp^2 炭素とハロゲンの結合は高い反応性を有するので、エナミドの持つ可能性と重要性を高める価値を持つからである。とりわけ、今回報告するプロモヨードエナミドは有用性が著しく高い。なぜなら、金属-ハロゲン交換反応により様々な官能基を導入することができ、遷移金属触媒反応によるクロスカップリングを起こすことで炭素-炭素結合を容易に形成する可能性が高いからである。また、電子豊富なオレフィンとヨウ素、臭素の弱い結合は高い反応性を有しており、窒

素を含んだ複雑な分子を合成する際に役立つため、潜在的な価値が高い。しかしながら、このジハロエナミドは価値が高いにもかかわらず、位置および立体選択的なヨードブロモ化が困難であるために効果的な合成法がまだ確立されていない。

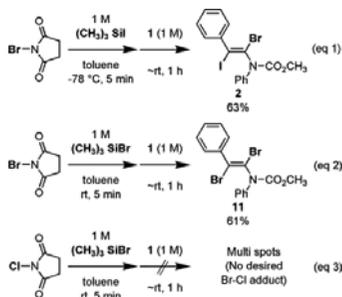
2.2 結果及び考察

今回我々は、高い位置及び立体選択性を持ったイナミドからプロモヨードエナミドをワンステップで合成する方法を報告する (Scheme 1)。本反応では市販の臭化ヨウ素を用いる方法と系中で臭化ヨウ素を発生させる方法で行った。市販の臭化ヨウ素はジエチルエーテル溶液として用いることによって非常に良い反応性を示した。系中発生型の臭化ヨウ素はプロモトリメチルシランと *N*-ヨードスクシニミドを用いて発生させた。こうして、(*E*)-1-プロモ-2-ヨードエナミドを一般性高く合成する手法を達成した。

我々は、Scheme 2 に示すような 3 つの方法を用い化合物 1 の反応性検討を行った。方法 A では化合物 1 と 1 M 臭化ヨウ素のジエチルエーテル溶液を -78 度で攪拌後、反応溶液を室温に昇温した。方法 B では化合物 1 と 1 M プロモトリメチルシランの塩化メチレン溶液を -78 度で攪拌後、0.5 M *N*-ヨードスクシニミドのアセトニトリル溶液を加え、反応溶液を室温に昇温した。方法 C では *N*-ヨードスクシニミドとプロモトリメチルシランを -78 度で攪拌後、化合物 1 のトルエン溶液を加え



Scheme 1 化合物 1 の位置及び立体選択的なヨードブロモ化による化合物 2 の合成



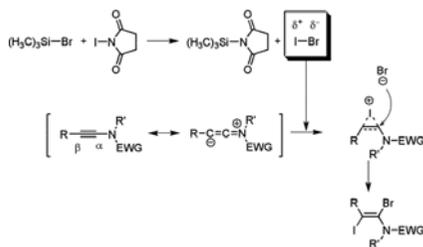
Scheme 2 化合物 1 を用いたほかのハロゲン源での反応性検討

た。幸運にも、すべての方法において、粗生成物の段階で¹HNMR, ¹³CNMR の結果からほとんど単一異性体であった。化合物 2 の分子構造は、結晶解析の測定結果から立体化学的に (*E*) 体であることが明らかになった。

方法 B と C を使い、今までとは異なったハロトリメチルシランと N-ハロスクシンイミドの組み合わせで、反応性の検討を行った (Scheme 2)。このことから、得られるジハロエナミドは、スクシンイミドの窒素-ハロゲン結合の切れやすさの違いによって考えられる。実際、N-ヨードスクシンイミド (NIS) の窒素-ヨウ素結合は、N-ブロモスクシンイミド (NBS) の窒素-臭素結合や N-クロロスクシンイミド (NCS) の窒素-塩素結合よりも、結合解離エネルギーが小さい。これはイナミドからジハロエナミドの合成における収率に反映されている。

2.3 まとめ

高い位置及び立体選択性を持ったイナミドへのヨードブロモ化は、市販の臭化ヨウ素もしくは系中発生型の臭化ヨウ素を用いることにより進行し、結果として単一異性体の (*E*)-2-ブロモ-1-ヨードエナミ



Scheme 3 反応機構

ドが得られた。市販の臭化ヨウ素で反応がうまく進行しない場合、系中発生型の臭化ヨウ素を用いることでうまくいく。系中発生型の臭化ヨウ素は、プロモトリメチルシラン (TMSBr) と N-ヨードスクシンイミドを用いることによって発生し、ケテンイミニウムの共鳴構造の分極によりイナミドに臭化ヨウ素が選択的に付加する。

Scheme 3 で示すような 2 段階の反応機構が起これば、これまでの検討結果と一致している。まず、プロモトリメチルシランと N-ヨードスクシンイミドが反応し、系中で臭化ヨウ素と N-トリメチルシリルスクシンイミドが発生する。つまり、出発原料であるイナミドとハロトリメチルシランの複合体の形成によるハロゲンの活性は、今回関係ないと思われる。次に、出発原料がアンチ型のケテンイミニウムの共鳴構造になり、分極することによって、臭化ヨウ素の付加が正確に起こるため、ほとんど単一異性体で反応が進行したと考えられる。

3. おわりに

今回の国際学会で多くの方々に質問や意見を頂き、大変参考になった。この学会で経験したことを今後活かせるように努力していきたいと思う。