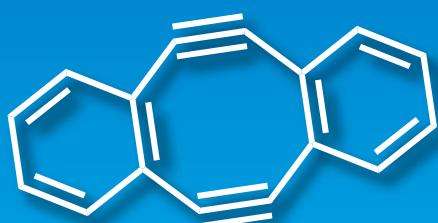


アライン・ヘテロアライン前駆体

Aryne / Heteroaryne Precursors



Diels-Alder Reaction

Click Chemistry

Multicomponent Reaction

etc.

ベンザイン前駆体

ナフタライン前駆体

ピリダイン前駆体

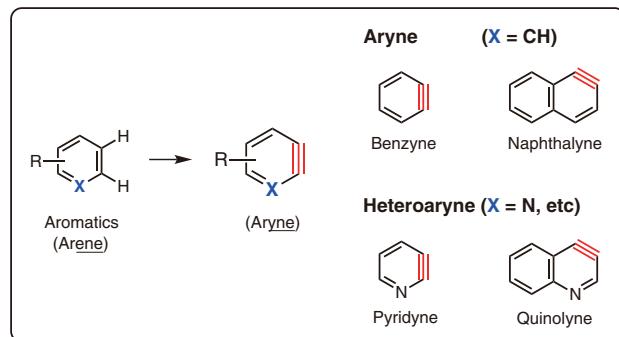
キノライン前駆体

その他アライン前駆体および関連化合物

アライン発生用試薬

アライン・ヘテロアライン前駆体

アライン(Aryne)とは、ベンゼン・ナフタレンなどの芳香族化合物(Arene)から形式的に水素原子を2個取り除いて生成されるジデヒドロ化学種であり、芳香環上に三重結合(-yne)を有することを特徴としています。



また、芳香環に窒素などのヘテロ原子を含むアライン類は特に“ヘテロアライン”と呼ばれ、ピリジン類から誘導される“ピリダイン(Pyridyne)”や、キノリン類から誘導される“キノライン(Quinolyne)”などが知られています。

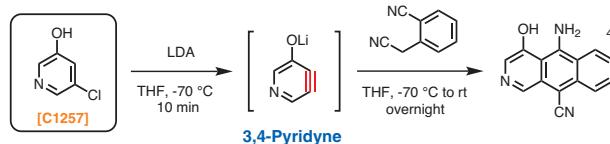
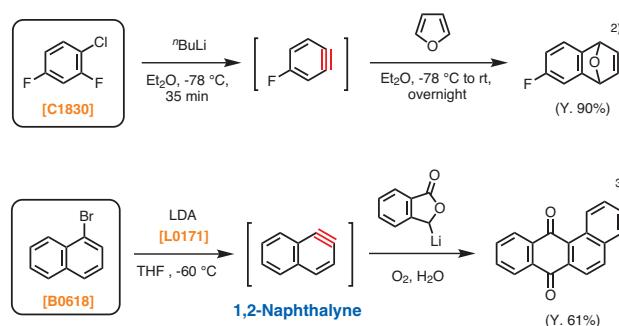
一般にアライン類は大きな歪みを有する不安定な化合物であるため、極めて高い反応性を示し、非常に有用な合成中間体として幅広く使用されています¹⁾。

● 合成法

合成法についてはこれまでに多数報告されています。アライン類はその高い反応性のため、単離することはできず、一般には反応系中で *in situ* に調製されます。調製法について代表的なものを以下に示しました。

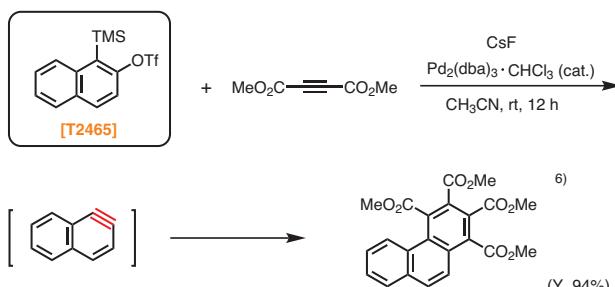
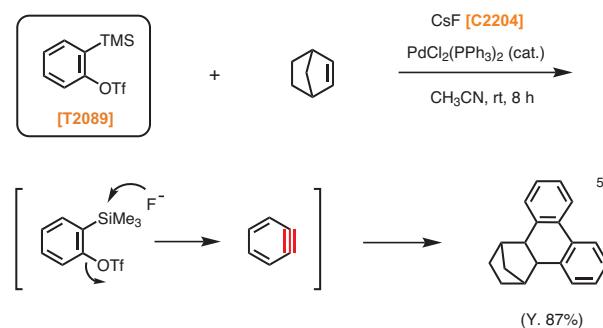
1. ハロゲン化アリールを用いる手法

ハロゲン化アリールに $^n\text{BuLi}$ や NaNH_2 、あるいはリチウムジイソプロピルアミド (LDA) [L0171] などの強塩基を作用させ、アラインを発生させる手法です。系内にフランなどのジエンなどを共存させておくことにより、Diels-Alder反応生成物が得られており、対応するアライン類が系内で発生していることを示唆しています。



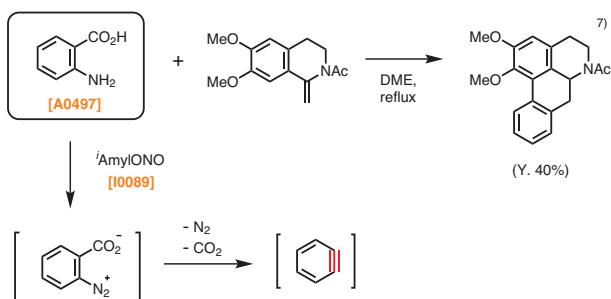
2. 2-TMS-アリールトリフラートを用いる手法

上で示したハロゲン化アリールを用いる手法では、 $^n\text{BuLi}$ のような強塩基を必要とするため、これらを必要としない温和な条件下でアラインの発生が可能な前駆体も開発されています。2-TMS-アリールトリフラート類は温和な条件下、フッ化セシウム [C2204] などを用い、フッ化物イオン(F^-)で処理することにより対応するアライン類を発生させることができます。



3. アントラニル酸および類縁体を用いる手法

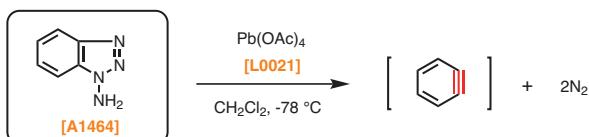
アントラニル酸をジアゾ化し、続く脱窒素および脱二酸化炭素によりアラインを発生させる手法も報告されています。ジアゾ化合物の調製には亜硝酸塩を用いた手法が知られていますが、最近では亜硝酸イソアミル [I0089] や亜硝酸tert-ブチル [N0357] を用いた簡単な手法が用いられています。



4. その他、アライン前駆体を用いる手法

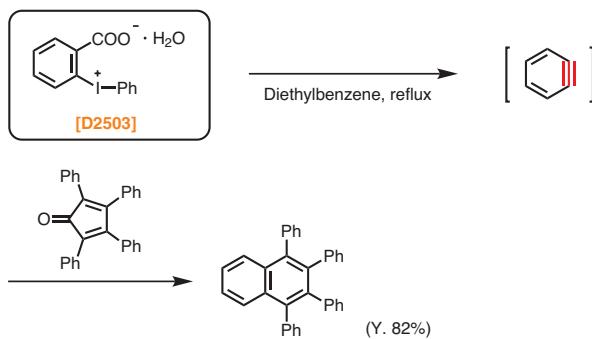
● 1-アミノベンゾトリアゾールからのベンザインの発生

1-アミノベンゾトリアゾール[A1464]に四酢酸鉛[L0021]を作用させると、脱窒素を伴った開裂反応によりベンザインを発生することがCampbellらによって報告されています⁸⁾。

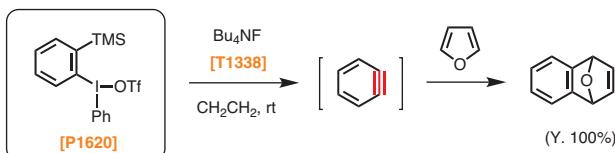


● 超原子価ヨウ素化合物を用いるベンザインの発生

ジフェニルヨードニウム-2-カルボキシラート[D2503]はジエチルベンゼン還流下で加熱することによりベンザインを発生することが報告されています⁹⁾。



また、北村らによって開発されたフェニル[2-(トリメチルシリル)フェニル]ヨードニウムトリフルオロメタンスルホナート[P1620]は温和なベンザイン発生試薬で、室温下フッ化物イオンで処理することにより、効率的にベンザインを発生させることができます¹⁰⁾。

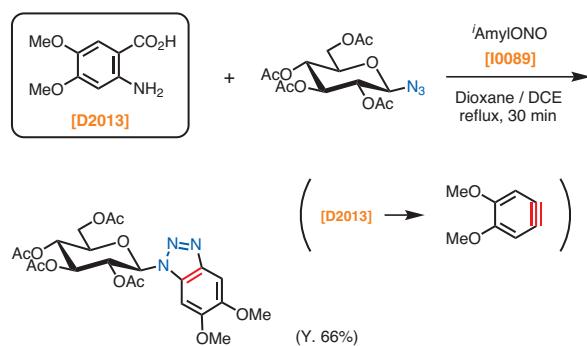


● 反応例

アライン類は種々の合成中間体として幅広く用いられています。代表的な反応例を以下に示しました。

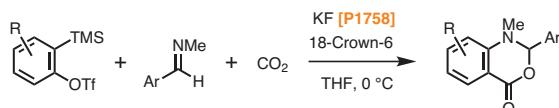
1. クリックケミストリー

Wattらは、アントラニル酸誘導体から発生させたベンザインと配糖アジドとのHüisgen反応(クリック反応)により、ベンゾトリアゾリル基が導入されたグルコピラノース誘導体の合成およびそれらの糖供与体能について報告しています¹¹⁾。通常、Hüisgen反応では銅などの金属触媒が反応の促進に必要ですが、ベンザインの高い反応性により、金属触媒を添加することなく反応が進行します。



2. 多成分反応

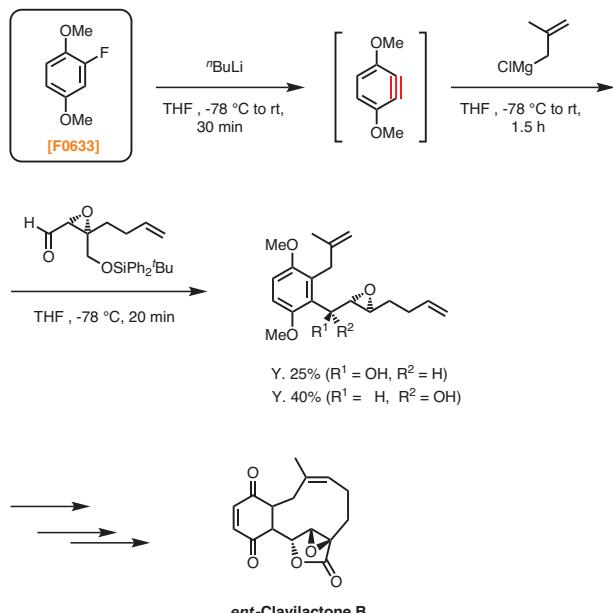
アライン類は多成分反応(MCR)にも用いられています。例えば吉田らは、反応系で発生させたベンザインとイミンおよび二酸化炭素によるベンゾオキサジノンの合成反応について報告しています¹²⁾。近年、環境調和的観点から炭素源として二酸化炭素を有機合成に利用する研究が盛んに行われており、本反応は極めて有用な反応と言えます。



Benzene Precursor	Reaction time (h)	Product
[T2089]	15	
[M1884]	46	
[T2466]	60	

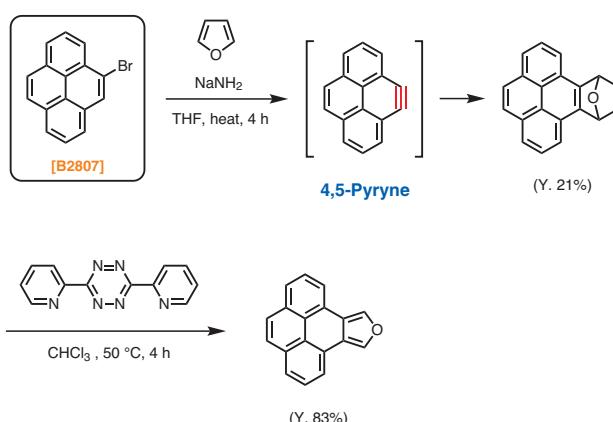
3. 全合成鍵中間体の合成 (*ent*-Clavilactone B)

アライン類は全合成研究においてもビルディングブロックとして有用です。例えばBarrettらは、ベンザイン誘導体を出発物質とし、チロシンキナーゼ阻害活性を有する天然化合物*ent*-Clavilactone Bの全合成について報告しています¹³⁾。



● その他、アライン類および関連化合物

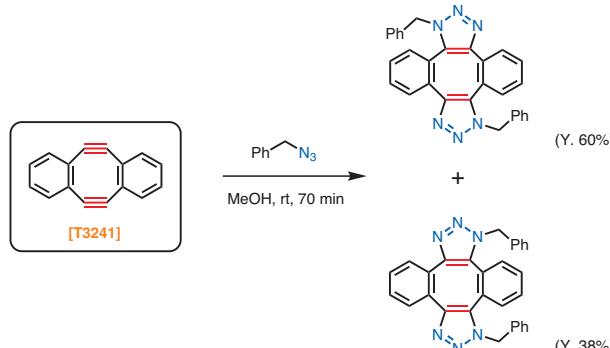
これまで述べたように、アライン類としてはベンザインやナフタライン、あるいはピリダインがよく知られていますが、他の芳香族化合物のアライン類についてもいくつか報告されています。例えばMoursounidisらは、4-ブロモピレン[B2807]から誘導される4,5-ピライン(Pyryne)の発生および4,5-ピラインを用いた反応について報告しており、ピレンが縮環したフラン類が得られています¹⁴⁾。



アライン類に代表される“シクロアルキン類”は歪んだ構造を持ち、一般には単離することはできません。Sondheimerらによって報告された5,6,11,12-テトラデヒドロジベンゾ[a,e]シ

クロオクテン[T3241]は単離が可能で、比較的安定なシクロアルキン化合物です¹⁵⁾。本化合物も歪んだ構造を取ることから、高い反応性を示すことが報告されています。細谷らはT3241をクリックケミストリーに適用した“ダブルクリックケミストリー”について報告しており、二つのアルキン部位の高い反応性により、銅などの金属触媒を使用しない条件下でも反応が進行します¹⁶⁾。

Metal-Free Double-click Rection



本パンフレットではベンザインなど、アライン前駆体となる製品を豊富に収載しました。収載された製品は全て対応するアライン類を発生することが報告されており、個々の製品全てについて反応例および文献情報を弊社ホームページの“利用例”の中で紹介しております。ぜひご参考ください。またアラインを発生させる際に必要な発生試薬も合わせて収載しました。ぜひご利用ください。

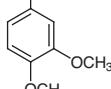
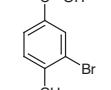
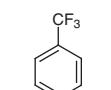
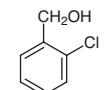
文 献

- P. M. Tadross, B. M. Stoltz, *Chem. Rev.* **2012**, 112, 3550; H. Pellissier, M. Santelli, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 59, 701.
- K. C. Caster, C. G. Keck, R. D. Walls, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2932.
- P. G. Sammes, D. J. Dodsworth, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 33.
- A. Wang, H. Zhang, E. R. Biehl, *Heterocycles* **2000**, 52, 1133.
- T. T. Jayanth, M. Jegannathan, C.-H. Cheng, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8445.
- D. Pena, D. Perez, E. Guitian, L. Castedo, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6944.
- N. Atanes, L. Castedo, E. Guitián, C. Saá, J. M. Saá, R. Suau, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2984.
- C. D. Campbell, C. W. Rees, *J. Chem. Soc. C* **1969**, 742, 752.
- L. F. Fieser, M. J. Haddadin, *Org. Synth.* **1966**, 46, 107; H. Kato, S. Nakazawa, T. Kiyosawa, K. Hirakawa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 672; D. Del Mazza, M. G. Reinecke, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5799; R. A. Scherrer, H. R. Beatty, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2127.
- T. Kitamura, M. Yamane, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 983; T. Kitamura, M. Yamane, K. Inoue, M. Todaka, N. Fukatsu, Z. Meng, Y. Fujiwara, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 11674; K. Okuma, T. Yamamoto, T. Shirokawa, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8883; T. Kitamura, M. Todaka, Y. Fujiwara, *Org. Synth.* **2002**, 78, 104.

- 11) J. A. Watt, C. T. Gannon, K. J. Loft, Z. Dinev, S. J. Williams, *Aust. J. Chem.* **2008**, 61, 837.
- 12) H. Yoshida, H. Fukushima, J. Ohshita, A. Kunai, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 11040.
- 13) I. Larrosa, M. I. Da Silva, P. M. Gomez, P. Hannen, E. Ko, S. R. Lenger, S. R. Linke, A. J. P. White, D. Wilton, A. G. M. Barrett, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14042.
- 14) J. Moursounidis, D. Wege, *Aust. J. Chem. Soc.* **1988**, 41, 235.
- 15) H. N. C. Wong, P. J. Garratt, F. Sondheimer, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5604.
- 16) I. Kii, A. Shiraishi, T. Hiramatsu, T. Matsushita, H. Uekusa, S. Yoshida, M. Yamamoto, A. Kudo, M. Hagiwara, T. Hosoya, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 4051.

ベンザイン前駆体

ハロゲン置換ベンゼン

B0546 25g 100g 500g  2-Bromoanisole CAS RN: 578-57-4	B0570 25g 100g  1-Bromo-3-chlorobenzene CAS RN: 108-37-2	B0571 25g 100g 500g  1-Bromo-4-chlorobenzene CAS RN: 106-39-8	B0439 25g 500g  Bromobenzene CAS RN: 108-86-1	B0545 25g 250g  3-Bromoanisole CAS RN: 2398-37-0
B0883 25g 100g 500g  2-Bromofluorobenzene CAS RN: 1072-85-1	B0884 25g 100g 500g  4-Bromofluorobenzene CAS RN: 460-00-4	B1021 25g  4-Bromo-1,2-dimethoxybenzene CAS RN: 2859-78-1	B0663 25g 250g  2-Bromobenzotrifluoride CAS RN: 392-83-6	B0882 25g 250g  3-Bromofluorobenzene CAS RN: 1073-06-9
B1979 5g 25g  1-Bromo-2,5-dimethoxybenzene CAS RN: 25245-34-5	B2007 5g 25g  1-Bromo-3-(trifluoromethoxy)benzene CAS RN: 2252-44-0	B3049 5g 25g  3-Bromo-4-methylbenzoic Acid CAS RN: 7697-26-9	B1230 5g 25g  4-Bromo-1,2-methylenedioxybenzene CAS RN: 2635-13-4	B1772 5g 25g  1-Bromo-4-(trifluoromethoxy)benzene CAS RN: 407-14-7
C0227 25g 500g  2-Chloro-4-nitrophenol CAS RN: 619-08-9	C0303 25g 500g  2-Chlorobenzotrifluoride CAS RN: 88-16-4	C0305 25g 500g  4-Chlorobenzotrifluoride CAS RN: 98-56-6	C0313 25g 500g  2-Chloro-p-xylene CAS RN: 95-72-7	C0647 10g 25g  2-Chlorofluorobenzene CAS RN: 348-51-6
C0648 25g  1-Chloro-3-fluorobenzene CAS RN: 625-98-9	C0659 25g  1-Chloro-4-fluorobenzene CAS RN: 352-33-0	C0973 25g  2-Chlorobenzyl Alcohol CAS RN: 17849-38-6	C1148 25g  3-Chloroanisole CAS RN: 2845-89-8	C1577 25g 500g  1-Chloro-2,5-dimethoxybenzene CAS RN: 2100-42-7

アライン・ヘテロアライン前駆体

C1830 1-Chloro-2,4-difluorobenzene CAS RN: 1435-44-5	D0168 1,2-Dibromobenzene CAS RN: 583-53-9	D0170 1,4-Dibromobenzene CAS RN: 106-37-6	D0608 1,4-Diiodobenzene CAS RN: 624-38-4	D0687 1,4-Dichlorobenzene CAS RN: 106-46-7	
D1626 1,3-Difluorobenzene CAS RN: 372-18-9	D1628 1,4-Difluorobenzene CAS RN: 540-36-3	D1909 1-Bromo-2,4-difluorobenzene CAS RN: 348-57-2	D2272 1,2-Dibromo-4,5-dimethylbenzene CAS RN: 24932-48-7	F0034 Fluorobenzene CAS RN: 462-06-6	
F0237 1-Fluoro-4-iodobenzene CAS RN: 352-34-1	F0253 1-Fluoro-2-iodobenzene CAS RN: 348-52-7	F0260 1-Fluoro-3-iodobenzene CAS RN: 1121-86-4	F0633 2-Fluoro-1,4-dimethoxybenzene CAS RN: 82830-49-7	P0850 Chloropentafluorobenzene CAS RN: 344-07-0	
OTf・TMS置換ベンゼン		B3047 3,3'-Bis(trimethylsilyl)biphenyl-4,4'-diyl Bis(trifluoromethane-sulfonate) CAS RN: 828282-80-0	D3883 4,5-Dimethoxy-2-(trimethylsilyl)-phenyl Trifluoromethane-sulfonate CAS RN: 866252-52-0	M1882 4-Methyl-2-(trimethylsilyl)-phenyl Trifluoromethane-sulfonate CAS RN: 262373-15-9	
M1884 3-Methoxy-2-(trimethylsilyl)phenyl Trifluoromethanesulfonate CAS RN: 217813-03-1	M1885 4-Methoxy-2-(trimethylsilyl)phenyl Trifluoromethanesulfonate CAS RN: 556812-41-0	T2089 2-(Trimethylsilyl)phenyl Trifluoromethanesulfonate CAS RN: 88284-48-4	T2467 1,3,5-Tris[4-(trifluoromethanesulfonyloxy)-3-(trimethylsilyl)phenyl]benzene CAS RN: 847925-63-7	OTf置換ベンゼン	
B4777 2-Bromophenyl Trifluoromethanesulfonate CAS RN: 129112-25-0	I0770 2-Iodophenyl Trifluoromethanesulfonate CAS RN: 129112-26-1	OTs置換ベンゼン			
A0497 Anthranilic Acid CAS RN: 118-92-3	A0661 4-Chloroanthranilic Acid CAS RN: 89-77-0	A0665 5-Chloroanthranilic Acid CAS RN: 635-21-2	A0786 3-Chloroanthranilic Acid CAS RN: 6388-47-2	A0996 2-Amino-6-methylbenzoic Acid CAS RN: 4389-50-8	
A1378 2-Amino-3-methoxybenzoic Acid CAS RN: 3177-80-8	A2770 3,4,5-Trimethoxyanthranilic Acid CAS RN: 61948-85-4	A2399 2-Amino-5-chloro-m-toluic Acid CAS RN: 20776-67-4	A2319 2-Amino-p-anisic Acid CAS RN: 4294-95-5	A2175 4-(Trifluoromethyl)anthranilic Acid CAS RN: 402-13-1	

A1569 2-Amino- <i>m</i> -toluic Acid CAS RN: 4389-45-1	A2538 2-Amino- <i>p</i> -toluic Acid CAS RN: 2305-36-4	A1421 6-Amino- <i>m</i> -toluic Acid CAS RN: 2941-78-8	A2850 4,5-Dimethylanthranilic Acid CAS RN: 15089-51-7	C2048 6-Chloroanthranilic Acid CAS RN: 2148-56-3
D2013 4,5-Dimethoxyanthranilic Acid CAS RN: 5653-40-7	D2553 3,5-Dimethylanthranilic Acid CAS RN: 14438-32-5	D4120 3,4-Dimethylanthranilic Acid CAS RN: 50419-58-4	F0396 5-Fluoroanthranilic Acid CAS RN: 446-08-2	D1475 3,5-Dichloroanthranilic Acid CAS RN: 2789-92-6
F0405 4-Fluoroanthranilic Acid CAS RN: 446-32-2	F0570 3-Fluoroanthranilic Acid CAS RN: 825-22-9	D4063 4,5-Difluoroanthranilic Acid CAS RN: 83506-93-8	F0475 6-Fluoroanthranilic Acid CAS RN: 434-76-4	A2847 6-Amino- <i>o</i> -anisic Acid CAS RN: 53600-33-2
A1464 1-Aminobenzotriazole CAS RN: 1614-12-6	B2299 1,2-Bis(trimethylsilyl)-benzene CAS RN: 17151-09-6	D2503 Diphenyliodonium-2-carboxylate Monohydrate CAS RN: 96195-89-0	P1620 Phenyl[2-(trimethylsilyl)phenyl]iodonium Trifluoromethane-sulfonate CAS RN: 164594-13-2	

その他 ベンザイン 前駆体

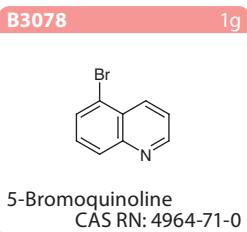
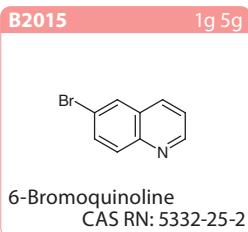
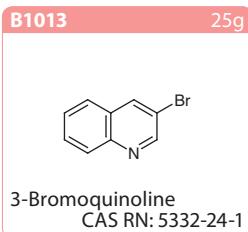
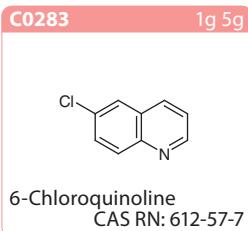
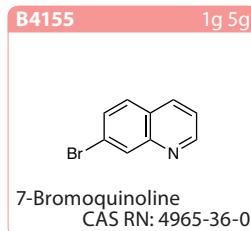
ナフタライン前駆体

F0212 1-Fluoronaphthalene CAS RN: 321-38-0	T2465 1-(Trimethylsilyl)-2-naphthyl Trifluoromethanesulfonate CAS RN: 252054-88-9	T2466 3-(Trimethylsilyl)-2-naphthyl Trifluoromethanesulfonate CAS RN: 780820-43-1	C2310 1-Chloronaphthalene CAS RN: 90-13-1
---	--	--	--

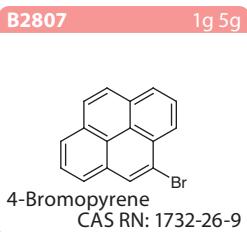
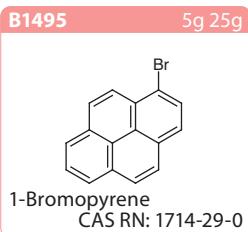
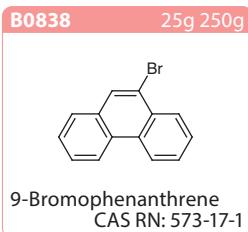
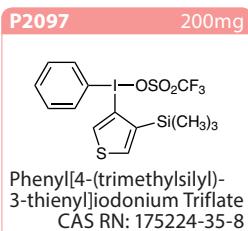
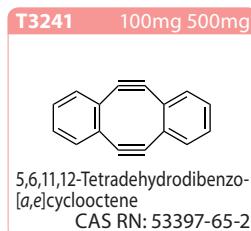
ピリダイン前駆体

B4738 3-Bromo-2-ethoxypyridine CAS RN: 57883-25-7	B5000 3-Bromo-5-ethoxypyridine CAS RN: 17117-17-8	C0280 3-Chloropyridine CAS RN: 626-60-8	C1257 3-Chloro-5-hydroxypyridine CAS RN: 74115-12-1	C2565 3-Chloro-2-methoxypyridine CAS RN: 13472-84-9
--	--	--	--	--

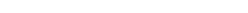
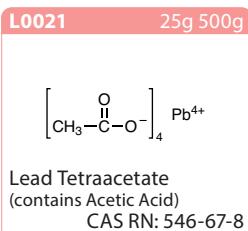
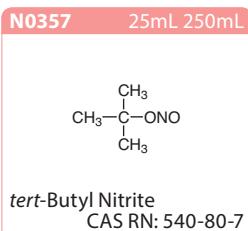
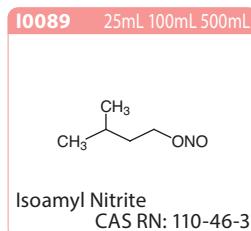
キノライン前駆体



その他アライン前駆体 および関連化合物



アライン発生用試薬



東京化成工業株式会社

試薬製品について

■本社 営業部 〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町 16-12 T-PLUS 日本橋小伝馬町8階
 Tel: 03-3668-0489 Fax: 03-3668-0520 E-mail: Sales-JP@TCIchemicals.com

■大阪 営業部 〒541-0041 大阪府大阪市中央区北浜1-1-21 第2中井ビル1階
 Tel: 06-6228-1155 Fax: 06-6228-1158 E-mail: osaka-s@TCIchemicals.com

スケールアップ、受託サービス(合成・開発・製造)について

□化成品営業部 〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町 16-12 T-PLUS 日本橋小伝馬町8階
 Tel: 03-5651-5171 Fax: 03-5640-8021 E-mail: finechemicals@TCIchemicals.com

弊社製品取扱店

本誌掲載の化学品は試験・研究用にのみ使用するものです。化学知識のある専門家以外の方のご使用はお避けください。品目や製品情報等、掲載内容の変更を予告なく行う場合があります。内容の一部または全部の無断転載・複製はご遠慮ください。