

精密 *in situ* トランスメタル化を鍵とするハロゲンダンスの制御

Control of Halogen Dance by Finely Tuned In Situ Transmetalation

神戸大学大学院工学研究科応用化学専攻 准教授 岡野健太郎

Department of Chemical Science and Engineering, Kobe University, Kentaro Okano

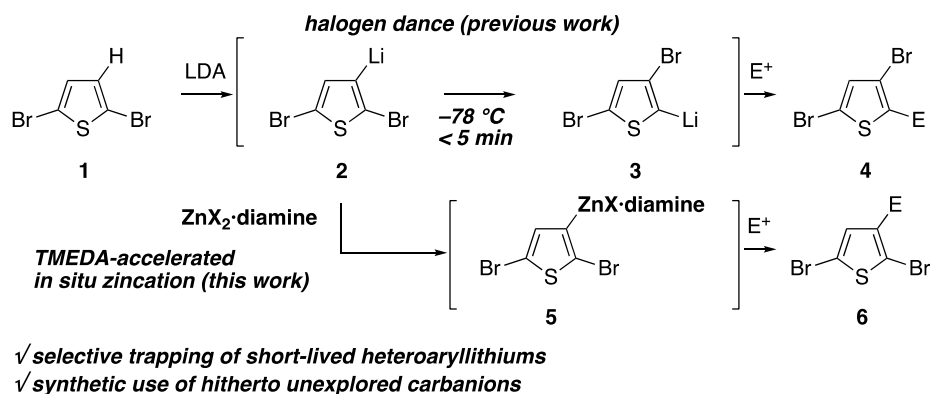
要旨

ハロゲンダンスにおいて逐次的に生成する、2,5-ジブロモチオフェン由来の二種類の有機リチウムの選択的捕捉を達成した。そのための方法として、塩化亜鉛ジアミン錯体の反応制御に基づく精密 *in situ* トランスメタル化を確立した。さらに、縮環様式の異なるチエノインドールの合成にも成功し、同一の基質から複数の炭素アニオンを選択的に利用する合成的有用性を示した。

1. はじめに

ハロゲンダンスは、1971年にBunnettにより初めて提唱された用語であり、一般に、芳香族有機リチウムに含まれるブロモ基やヨード基が、リチウムと交換する反応を指す¹。この現象の発見は、さらに1951年のVaitiekunasとNordによる報告までさかのぼる²。この反応は、熱力学的に安定な有機リチウムを最終的に与えるが、複数の有機リチウムが逐次的に生成する興味深い特徴をもつ。例えば、2,5-ジブロモチオフェン (**1**) を基質とした場合、リチウムアミドにより**1**が脱プロトンされ、有機リチウム**2**が発生する (Scheme 1)³。このアニオンは、熱力学的に安定な**3**へ速やかに変換され、求電子剤との反応により**4**が生成

する。この反応は、後の変換に有用なブロモ基を移動させながら、ブロモ基が存在していた位置に有機リチウムを発生できる点で魅力的な反応である⁴。一方、はじめに発生する有機リチウム**2**も、反応中間体として利用できれば、同様に求電子剤との反応をへて**4**の構造異性体**6**が得られる。すなわち、同一の基質から、二種類の構造異性体の合成が可能になると期待できる。今回、これまで錯体を安定化させるために主に用いられてきたジアミンの構造展開により、生成した**2**を反応系中で直ちにトランスメタル化する、精密 *in situ* トランスメタル化を開発したので、詳細を報告する。



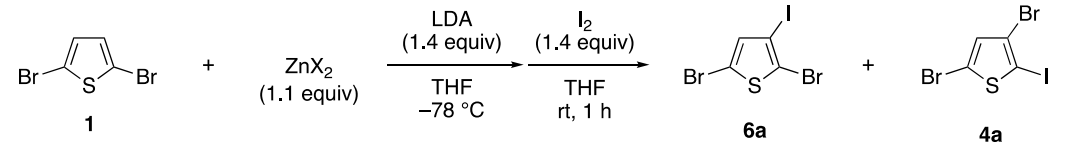
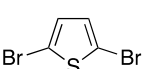
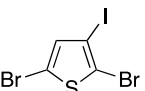
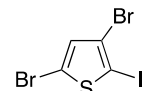
Scheme 1 Finely tuned in situ transmetalation to trap the transient thienyllithium species in halogen dance.

2. 実験方法

2,5-ジブromoチオフェン (**1**)を基質として選択し、塩基としてリチウムジイソプロピルアミド (LDA) を用いた (Table 1)。予備的検討として、Knochel らにより最近報告された条件⁵を参考にして、あらかじめ**1**と塩化亜鉛を混合させた THF 溶液に、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で LDA を加えた。ヨウ素により反応を停止した結果、目的のヨウ素化体 **6a** を収率 41%で得たが、望まないヨウ素化体 **4a** も収率 11%で生成し、原料 **1** を 23%回収した (entry 1)。この結果は、LDA と塩化亜鉛がトランスメタル化を経て、塩基性の低い亜鉛アミドへ変換されたためであると考えた。そこで、塩化亜鉛 *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine (TMEDA) 錯体⁶を用いたところ、ほぼ完全な選択性で反応が進行し、目的物 **6a** の収率が大幅に向上した (entry 2)。ハロゲン原子の効果を調べた結果、塩化亜鉛 TMEDA 錯体と臭化亜鉛 TMEDA 錯体を用いた際は目的物の収率はほぼ同じであったが、ヨウ素亜鉛 TMEDA 錯体を用いた場合は、選択性と収率がともに低下した

(entries 2–4)。次に、ジアミン配位子を TMEDA から *N,N,N',N'*-tetraethylethylenediamine (TEEDA)へ変更したところ、ハロゲンダンス前の有機リチウム **2** に由来する目的のヨウ素化体 **6a** は収率 14%と減少した。また、ハロゲンダンス後の有機リチウム **3** に対応するヨウ素化体 **4a** の収率は 47%に向上した (entry 5)。ジアミン配位子として TMEDA を用いた場合と同様に、ハロゲン原子が生成物の収率に与える影響を調べたところ、ヨウ化亜鉛 TEEDA 錯体を用いた場合には、ハロゲンダンス後のヨウ素化体 **4a** が最も多く生成した (entries 5–7)。この結果は、TMEDA に比べて、窒素原子上のアルキル基がかさ高い TEEDA を亜鉛に配位させたことにより、脱プロトン後に生成したハロゲンダンス前の有機リチウム **2** とのトランスメタル化が遅くなったためであると説明できる。ハロゲンダンス前の有機リチウムを効率的に捕捉するためには、適切なかさ高さのジアミン配位子の選択が必須であることがわかった。

Table 1 Effects of zinc halide diamine complexes on distribution of the products.

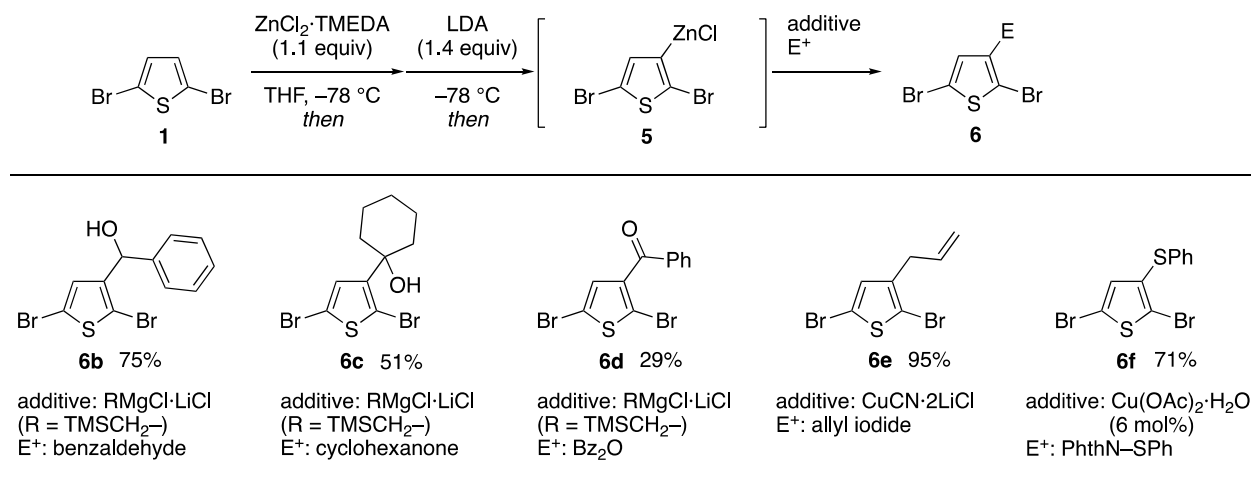
				
		NMR yield (%) ^a		
Entry	ZnX ₂			
1	ZnCl ₂	23	41	11
2	ZnCl ₂ ·TMEDA	0	93	1
3	ZnBr ₂ ·TMEDA	<1	80	<1
4	ZnI ₂ ·TMEDA	0	18	14
5	ZnCl ₂ ·TEEDA	<1	14	47
6	ZnBr ₂ ·TEEDA	0	5	62
7	ZnI ₂ ·TEEDA	0	2	63

^a The yield was estimated by ¹H NMR spectrum of the crude product using 1,1,2,2-tetrachloroethane as internal standard.

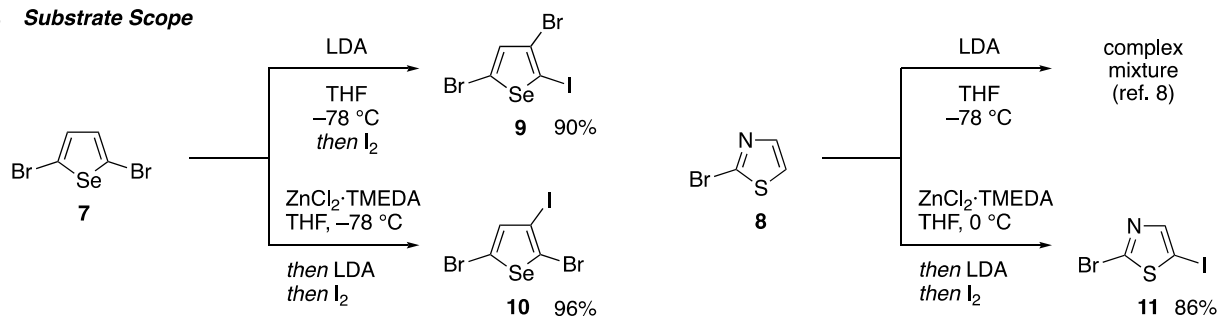
確立した *in situ* トランスメタル化を用いて導入可能な官能基を検討した (Scheme 2A)。まず、ベンズアルデヒドと有機亜鉛反応剤 **5** を反応させたところ、目的の付加体 **6b** はまったく得られなかった。そこで、有機亜鉛反応剤 **5** を活性化させるため、石原らの報告⁷にしたがってトリメチルシリルメチルグリニャール反応剤を **5** に作用させたのち、ベンズアルデヒドを加えると、目的とする化合物 **6b** が収率 75% で得られた。この条件は、シクロヘキサノンに対しても有用であり、対応する第三級アルコール **6c** を 51% で単離した。さらに、アシル化によりベンズイル基の導入も可能であった。有機亜鉛反応剤 **5** の活性化のための添加剤として、その他の有機金属も検討したが、反応性を向上させるとハロゲンダンスが併発するなど、今後の検討課題を残している。**5** の銅へのトランスメタル化を経ると、アリル化やスルフェニル化もでき、対応する化合物

6e および **6f** をそれぞれ収率 95% および 71% で得た。これらの生成物は、ハロゲンダンスを経て合成できる化合物と構造異性体の関係にあることから、目的としていた、同一の化合物から逐次的に発生する二種類の有機金属を選択的に捕捉することに成功した。さらに、チオフェンに加えて、セレンフェン **7** やチアゾール **8** にも塩化亜鉛 TMEDA 錯体による *in situ* トランスメタル化が有効であった (Scheme 2B)。2,5-ジブromoセレンフェン (**7**) からは、ハロゲンダンス前後のそれぞれの有機リチウムに対応するヨウ素化体 **9** と **10** を収率良く得た。また、2-ブromoチアゾール (**8**) は、ハロゲンダンスにおいて複雑な混合物を与えると Sammakia らによって報告されている⁸。今回、ハロゲンダンス前の有機リチウムに対応するヨウ素化体 **11** を収率 86% で得られることもわかった。

A Scope of Electrophiles



B Substrate Scope

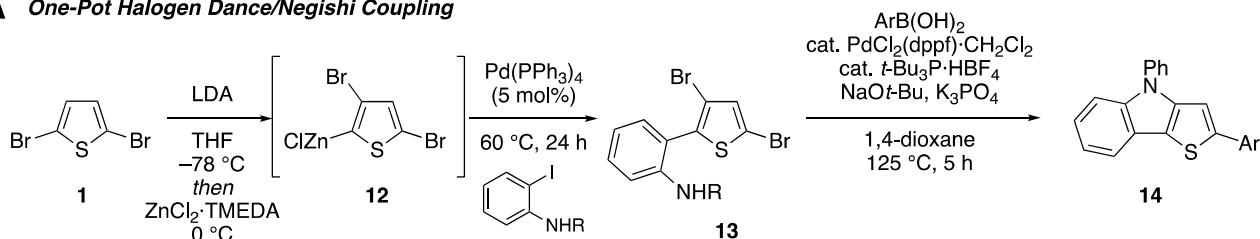


Scheme 2 Scope of the *in situ* transmetalation by $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{TMEDA}$.

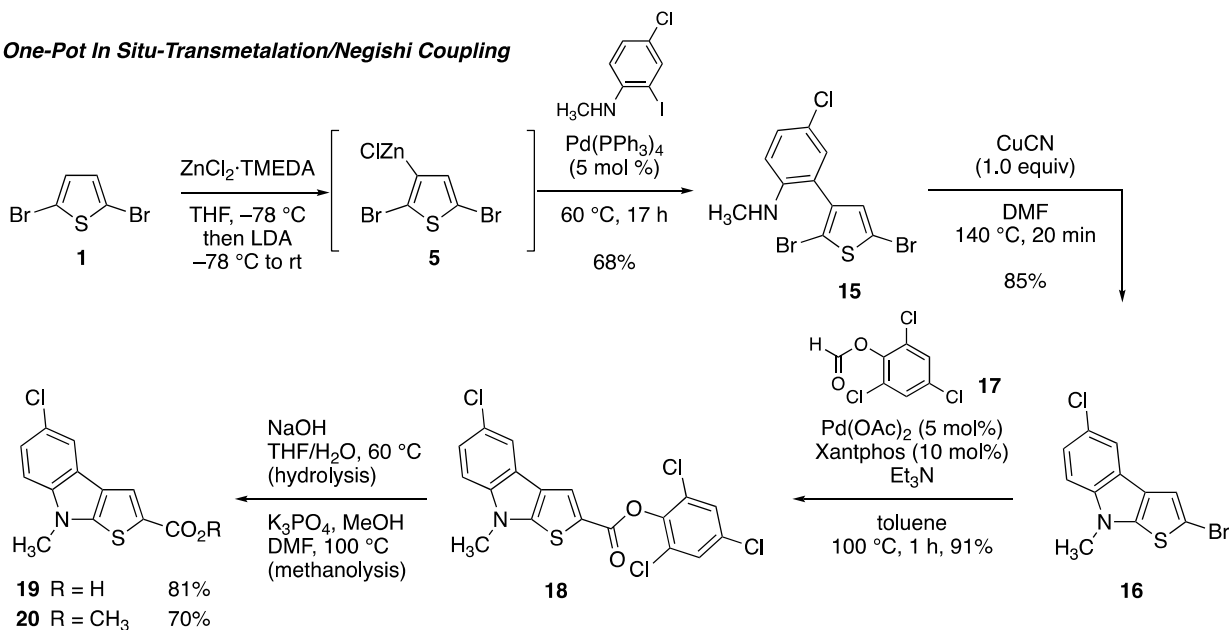
確立した *in situ* トランスメタル化は、縮環様式の異なるチエノインドール骨格の構築に応用できた。われわれは、最近、ハロゲンダランスの後に生じる有機リチウムを亜鉛にトランスメタル化し、有機亜鉛反応剤 **12** と 2-ヨードアニリン誘導体とのクロスカップリングを経て化合物 **13** を合成している (Scheme 3A)⁹。さらに、配位子交換により促進される鈴木-宮浦カップリングと Buchwald-Hartwig アミノ化のワンポット連続反応により、さまざまなチエノ[3,2-*b*]インドール **11** を 2,5-ジブロモチオフェン (**1**) から 2 段階で合成できた。一方で、今回開発した *in situ* トランスメタル化により生じた有機亜鉛反応剤 **5** は、先の **12** とは構造異性体の関係にある。すなわち、**5** を起点とする類似の変換により、チエノ[2,3-*b*]インドールを含む二種類の生物活性化合物¹⁰ を合成する

ことができた (Scheme 3B)。まず、2,5-ジブロモチオフェン (**1**) に対して、塩化亜鉛 TMEDA 錯体共存下、LDA を作用させ、発生した有機亜鉛反応剤 **5** を 2-ヨードアニリン誘導体と根岸カップリングさせて、目的物 **15** を収率 68% で得た。次に、シアン化銅および炭酸カリウムを加え、140 °C、20 分反応させたところ、目的のアミノ化反応が進行し、**16** を収率 85% で得た。続いて、真鍋らの報告¹¹ にしたがって、ブロモ基を活性エステルに変換した。すなわち、パラジウム触媒存在下、ギ酸エステル **17** を一酸化炭素源としてエステル化したところ、目的物 **18** を収率 91% で得た。最後に、化合物 **18** を加水分解して、目的とするカルボン酸 **19** を収率 81% で得た。また、化合物 **18** をメタノール中リン酸カリウムと反応させ、エステル交換を経てメチルエステル **20** を得た。

A One-Pot Halogen Dance/Negishi Coupling



B One-Pot In Situ-Transmetalation/Negishi Coupling



Scheme 3 Divergent synthesis of thienoindoles.

3. まとめ

本研究では、ハロゲンダンスにおいて逐次的に生成する、2,5-ジブロモチオフェン由来の二種類の炭素アニオンの選択的捕捉を達成した。有機合成的には十分なポテンシャルを持ちながら、積極的に利用されてこなかった短寿命有機リチウムを捕捉するための方法として、金属ジアミン錯体の反応制御に基づく精密 *in situ* トランスメタリ化を確立した。さらに、構造異性体としての複数の炭素アニオンの合成的有用性を示すため、縮環パターンの異なるチエノインドールの合成に取り組んだ。多様な変換の起点となるブロモ基を「失うことなく分子の中で移動させる」ハロゲンダンスにおいて、これまで利用されなかった短寿命炭素アニオンを捕捉する本手法が、今後、有用な化合物の合成に展開されることを望んでいる。

謝辞

本研究は、神戸大学大学院工学研究科応用化学専攻の森 敦紀 教授，林 優希 氏，真利大地 氏，平井 俊 氏，井上拳悟 氏，青木雅門 氏との共同研究です。

また、本研究をご支援くださいました公益財団法人京都技術科学センターに深謝申し上げます。

参考文献

- 1) (a) Bunnett, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 579. (b) Bunnett, J. F. *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 139–147.
- 2) Vaitiekunas, A.; Nord, F. F. *Nature* **1951**, *168*, 875–876.
- 3) (a) Kano, S.; Yuasa, Y.; Yokomatsu, T.; Shibuya, S. *Heterocycles* **1983**, *20*, 2035–2037. (b) Fröhlich, H.; Kalt, W. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2993–2995.
- 4) (a) Schnürch, M.; Spina, M.; Khan, A. F.; Mihovilovic, M. D.; Stanetty, P. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1046–1057. (b) Erb, W.; Mongin, F. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 4973–4988.
- 5) Frischmuth, A.; Fernández, M.; Barl, N. M.; Achraimer, F.; Zipse, H.; Berionni, G.; Mayr, H.; Karaghiosoff, K.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7928–7932.
- 6) Isobe, M.; Kondo, S.; Nagasawa, N.; Goto, T. *Chem. Lett.* **1977**, *6*, 679–682.
- 7) Hatano, M.; Ito, O.; Suzuki, S.; Ishihara, K. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5008–5016.
- 8) Stangeland, E. L.; Sammakia, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2381–2385.
- 9) Hayashi, Y.; Okano, K.; Mori, A. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 958–961.
- 10) Jakobsen, P.; Kanstrup, A.; Faarup, P.; Olesen, P. H.; Lundbeck, J. M. US5783575A, 1998.
- 11) Konishi, H.; Sekino, T.; Manabe, K. *Chem. Pharm. Bull.* **2018**, *66*, 562–567.

研究発表

- 1) Kentaro Okano, Yuki Hayashi, Suguru Hirai, Atsunori Mori, Termination of Halogen Dance by In Situ Transmetalation, The 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress, 30-D-3, oral, September 1–6 (2019)
- 2) 岡野健太郎, 林 優希, 真利大地, 平井 俊, 井上拳悟, 青木雅門, 森 敦紀, ハロゲンダンスにおける短寿命有機リチウムの捕捉, O3-05, 口頭, 第66回有機金属化学討論会, 2019年9月14日–16日
- 3) Kentaro Okano, Trapping of Short-Lived Heteroaryl Lithium in Halogen Dance, The 14th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (ICCEOCA-14), PA-5, poster, September 26–29 (2019)
- 4) Kentaro Okano, Recent Development in Halogen Dance, The 18th Asian Chemical Congress (18ACC), invited lecture, December 8–12 (2019)
- 5) Kentaro Okano, Trapping of Transient Aryllithium in Halogen Dance, The 2nd Conference on Advanced Organic Synthesis (CAOS-2), invited lecture, December 13 (2019)