総合論文

アート錯体を用いる有機ハロゲン化合物の化学選択的メタル化反応

根 東 義 則*・内 山 真 伸*・坂 本 尚 夫*

Chemoselective Metalation of Functionalized Organic Halides Using Ate Complexes

Yoshinori KONDO*, Masanobu UCHIYAMA* and Takao SAKAMOTO*

Ate complexes have been used for selective carbon-carbon bond forming reactions, however access to ate complexes with electrophilic functional groups has been limited. Main reason for the limitation lies on the preparative method of ate complexes, which includes usage of highly reactive organolithium and organomagnesium reagents. In order to develop a new strategy for the preparation of ate complexes directly from other ate complexes, we investigated halogen-metal exchange reactions of organic halides with ate complexes. The metalation is considered to be potentially chemoselective and wide spectrum of application in organic synthesis is expected. Cuprates and zincates turned out to be excellent metalating reagents of functionalized aryl and alkyl halides. Some chemoselective transformations were achieved using the metalation with ate complexes and modified zincates showed very specific reactivity toward intramolecular epoxide opening reaction.

Key words: Ate complex, Cuprate, Zincate, Halogen-metal exchange reaction, Chemoselectivity, Intramolecular epoxide opening, CC-1065/Duocarmycin pharmacophore, Baldwin's rule.

1. はじめに

有機ハロゲン化合物のハロゲン-メタル交換反応は、有機金属化合物を調製する有効な手法の1つであり古くから研究されてきた¹⁾。特に、有機リチウム化合物を用いるハロゲン-リチウム交換反応が合成化学的に最も広く用いられており、炭素-炭素結合生成反応、他のメタル化合物へのトランスメタル化反応などに活用されている²⁾。しかし、有機リチウム化合物はその高い反応性のために、共存する官能基に制約を受ける。この制約は反応条件の検討により、ある程度は許容範囲は広がるものの³⁾、本質的な解決とはならない。

一方、アート錯体という概念は、Wittigによりオニウ

ム塩の逆の電子配置を持つ化学種として考案されて以来⁴⁾、種々の有機金属のアート錯体が研究され、合成化学的にも有用な反応も数多く報告されてきた⁵⁾。有機アルミニウム、有機ホウ素、有機銅などのアート錯体が代表的であり、それぞれの元素の特徴を生かした利用法が検討されている。

中心金属が空の軌道を持つ有機金属は基本的にはアート錯体を形成し得るが、その電子配置の違いにより、アート錯体の反応性は大きく異なってくるものと考えられる。有機亜鉛化合物あるいは有機銅化合物は非常に幅広く官能基との共存が可能であり、またこれらの化合物は遷移金属錯体触媒存在下での反応においても高い反応活性を有する。

筆者らは、これらの有機金属化合物の芳香環上での新しい活用法を模索するために、芳香環をもつアート錯体の形成反応を検討することとした。しかし、通常芳香族メタル化合物のアート錯体は、有機リチウムあるいは有

* 東北大学薬学部 ()
* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University ()

2. ハロゲン-銅交換反応

一方、芳香族ハライドと銅アート錯体との反応はカップリング反応として知られており^{6b,c)}、芳香環に炭素鎖を導入する有効な方法である。しかしその中間体として、ハロゲン-メタル交換による新たなアート錯体の形成が示唆されていたものの、その中間体を活用する合成反応はほとんど知られていなかった⁸⁾。そこで、筆者らはまず置換ヨードベンゼン類と有機銅アート錯体とのハロゲン-銅交換反応および親電子剤との反応を試みた(スキーム2)⁹⁾。有機銅アート錯体には、近年その高い反応性のために繁用されているシアン化銅から調製する

Table 1 Halogen-copper exchange reaction.

3	R	Solvent	Conditions	Yield (%)
a	H	THF	-40°C, 2.5 h	89
a	H	Et ₂ O	-40°C, 2.5 h	56
b	OMe	THF	-20°C, 2 h	59
c	COOMe	THF	-78°C, 4 h	56

ヨードベンゼン(1a)と $\text{Me}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$ との反応を行い、ベンズアルデヒドで処理したところ、ベンズヒドロール(3a)が良好な収率で得られ、ハロゲン-銅交換反応が円滑に進行することが明らかとなった。溶媒として THF, エーテルいずれを用いても良好な結果が得られた。この際クプレートとして Gilman 試薬(Me_2CuLi)を用いると、収率は30%程度であり、改善は見られなかった。パラ位にメトキシ基やエトキシカルボニル基を持つヨードベンゼン誘導体を用いても、同様に反応は進行した(表1)。またいずれの場合も、円滑にハロゲン-銅交換反応を行うためには、 $\text{Me}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$ は2当量必要であることがわかった。

親電子剤としてシクロヘキセノンを用いると、1,4-付加反応が進行し、4 が得られ、またシクロヘキセンオキシドとの反応でエポキシド開環が容易に進行し、5 を与えることより、フェニル銅アート錯体(2a)が形成されているものと考えられる(スキーム3)。

Scheme 3

また、ヨード安息香酸メチル(1c)と $\text{Me}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$ との反応の後加水分解すると、安息香酸メチル(7)が得られ、また酸素で処理すると、4-メチル安息香酸メチル(8)が得られることから、中間にはフェニルメチルクプレートが生成しているものと思われる(スキーム4)。

最近、 $\text{Me}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$ の構造については様々な議論があり、当初考えられていた higher order cuprate の構造とは考えにくい結果が報告されている¹¹⁾。しかし、この有機銅アート錯体の反応性は我々の設定した反応系においては、Gilman 試薬とはかなり異なっており、この銅錯体の合成的価値が変わることはないと思われる。

3. ハロゲン-亜鉛交換反応

有機亜鉛化合物は有機合成に広く用いられており、最近特に、官能基を有する有機亜鉛化合物の調製が可能となり、その利用価値はますます高まっている¹²⁾。最もよく用いられるのは RZnX あるいは RZnR の型の化合物であり、より精密な利用法が現在も精力的に検討されている。

有機亜鉛化合物についても、アート錯体の形成は古くから検討されており¹³⁾、合成反応への利用はアルキル亜鉛アート錯体の1,4-付加反応がよく知られている¹⁴⁾。また最近、アルキル亜鉛アート錯体を用いるビニルハライドあるいはシクロプロピルハライドのハロゲン-金属交換反応が報告され、新たな展開の可能性が示されている¹⁵⁾。しかし、芳香族亜鉛化合物のアート錯体については報告が少なく、またその利用価値についても未検討の部分が多かった。

そこで筆者らは、まず芳香族亜鉛アート錯体の調製法を検討し、その反応性について検討することとした¹⁶⁾。調製法としては、従来ジアルキル亜鉛と有機リチウムによる方法が知られていたが、新たに芳香族ハライドから調製する二通りの方法を開発した¹⁶⁾。

3.1. 芳香族ハロゲン化物のハロゲン-亜鉛交換反応

官能基を持つ芳香族亜鉛アート錯体の新しい調製法として、官能基を持つハロベンゼン類に対するトリアルキ

ルジンケートを用いるハロゲン-亜鉛交換反応を検討した(スキーム5)。トリメチルジンケートを用いてまず種々の官能基を持つヨードベンゼン類(1a-d)との反応を行い、親電子剤にはベンズアルデヒドを用いてアルコール体を捕捉し、亜鉛アート錯体の生成を確認した。いずれもハロゲン-亜鉛交換反応は円滑に進行し、対応するアルコール体(3a-d)が得られた(表2)。

Table 2 Halogen-zinc exchange reaction.

3	R	Yield (%)
a	H	65
b	OMe	60
c	COOMe	74
d	NO ₂	68

3.2. 芳香族亜鉛ハライドからアート錯体への変換

官能基を持つ芳香族亜鉛アート錯体の調製法として、芳香族ハライドと活性亜鉛^{12e,f)}とから調製した芳香族亜鉛ハライドに対して、2当量のメチルリチウムを作用させる方法を試みた(スキーム6)。活性亜鉛を用いて調製した芳香族亜鉛ハライドは、ベンズアルデヒドに対する

1,2-付加反応には不活性であるが^{12k,16)}この方法によりアート錯体へ変換すると、1,2-付加反応が進行する。しかし、操作がやや煩雑であり、また収率もあまり改善されないことから、先のハロゲン-亜鉛交換反応を用いる方法がより優れているものと考えられる。

3.3. 芳香族亜鉛アート錯体と親電子剤との反応

芳香族亜鉛アート錯体の新しい調製法が確立されたので、次にこのアート錯体と種々の親電子剤との反応を試みた(スキーム7)。アート錯体の調製にはハロゲン-亜鉛交換反応を用いた。ヨードアニソール(1b)とMe₃ZnLiとの反応後、ヨウ化アリルとの反応では、アリル置換体(10)が得られ、ベンゾイルクロリドとの反応はパラジウム触媒を用いることにより進行し、ベンゾイル体(11)が得られた。ヨードベンゼンとのパラジウム触媒クロスカップリング反応は進行するものの、12は低収率でしか生成せず、この反応については、さらに検討を要する。

3.4. 有効なダミー基としての t -ブチル基

亜鉛アート錯体の炭素基の移動能については、エノンへの1,4-付加反応を用いて検討した例があり^{2b)}、フェニル基> n -ブチル基>メチル基、 t -ブチル基の順になることが知られている。しかし、カルボニル化合物に対する1,2-付加反応については未検討である上、メチル基と t -ブチル基のいずれが、より高い移動能を持つかは不明であった。そこで、芳香環上で選択的に変換反応を行う際に移動せずに、ダミー基として用いることのできるアル

キル基を明らかにすることとした(スキーム8)。

まず、ジアルキル亜鉛にフェニルリチウムを作用させて調製したPhZnR₂Liとベンズアルデヒドとの反応を行い、生成するアルコール(15, 16)の比率を粗生成物の300 MHz ¹H-NMR スペクトルを解析し算出した。その結果、 n -ブチル基の場合には、フェニル基よりも n -ブチル基の方が移りやすく、15より16が優先して得られたが、メチル基と t -ブチル基の場合にはフェニル基が優先して移り、これらの基がダミー基として有効であることが明らかとなった。フェニル亜鉛アート錯体の場合には、メチル基も有効であったが、2-ピリジニル亜鉛アート錯体の場合には、メチル基が優先して反応した。ここで t -ブチル基を用いると t -ブチル基はほとんど移動せず、ピリジン環が優先的に反応した(表3)。

従って、ダミー基としては、メチル基よりも t -ブチル基の方がより有効であることが明らかとなった。他に t -ブチル基がダミー基として用いられる例が最近報告されているが¹⁷⁾、移動能と構造の関係の詳細は不明であり、今後検討すべき課題である。

3.5. LTBZを用いるハロベンゼン類のハロゲン-亜鉛交換反応

t -ブチル基がダミー基として最も優れていることが判明したので、次にメタル化剤として、 t -Bu₃ZnLi(LTBZ)を用いるハロベンゼン類のハロゲン-亜鉛交換反応を検討した(スキーム9)¹⁸⁾。

Scheme 7

Table 3 Migratory aptitude of aryl dialkylzincates.

Ar	R	Ratio 15:16
Ph	Me	93:7
Ph	n -Bu	21:79
Ph	t -Bu	100:0
2-pyridinyl	Me	1:99
2-pyridinyl	t -Bu	99:1

Scheme 8

Scheme 9

Table 4 Halogen-zinc exchange reaction of iodobenzenes.

Substrate	R ₂	R ₄	R	Electrophile	Product	E	Yield (%)
1a	H	H	<i>t</i> -Bu	PhCHO	3a	CH(OH)Ph	70
1b	H	OMe	<i>t</i> -Bu	PhCHO	3b	CH(OH)Ph	67
1c	H	COOMe	<i>t</i> -Bu	PhCHO	3c	CH(OH)Ph	53
1c	H	COOMe	<i>t</i> -Bu	MeI	18a	Me	41
1c	H	COOMe	<i>t</i> -Bu	CH ₂ =CHCH ₂ I	18b	CH ₂ CH=CH ₂	54
1c	H	COOMe	<i>t</i> -Bu	PhCOCl	18c	COPh	56
1e	OMe	H	Me	PhCHO	18d	CH(OH)Ph	29
1e	OMe	H	<i>t</i> -Bu	PhCHO	18d	CH(OH)Ph	83

ヨードベンゼン(1a)との反応は円滑に進行し、生成した亜鉛アート錯体はベンズアルデヒドと反応し、対応するアルコール体(3a)を良好な収率で与えた。4-メトキシ体(1b)でも良好な結果が得られ、また4-メトキシカルボニル体(1c)でも官能基と反応することなく、目的の変換反応を行うことができた。

親電子剤としてアルキル化剤やアシル化剤を用いた場合にも、それぞれ対応する置換体(18a, b, c)を与えた。2-メトキシ体(1e)においてはMe₃ZnLiを用いた場合は、ベンズアルデヒドとの反応において18dの収率がやや低かったが、LTBZを用いることにより顕著な改善が見られた(表4)。

3.6. ハロインドール類のハロゲン-亜鉛交換反応¹⁹⁾

次にハロインドール誘導体とジンケートとのハロゲン-

亜鉛交換反応を検討した(スキーム10)。3-ヨード-1-フェニルスルホニルインドールとLTBZとの反応は円滑に進行し、続く親電子剤との反応により炭素鎖を導入することができた。またMe₃ZnLiを用いても、同様の結果が得られたインドールについては、いずれの試薬も同様に有効であることが判明した(表5)。いずれの試薬を用いたメタル化反応においても、リチオ化反応とは異なり、2位への異性化²⁰⁾が起こらず、新しいインドールのメタル化法としての活用が期待される。2-ヨードインドール誘導体についても同様な結果が得られている。

3.7. ハロピリジン類のハロゲン-亜鉛交換反応²¹⁾

ハロピリジン類のLTBZを用いるハロゲン-亜鉛交換反応をそれぞれの部位について検討した(スキーム11)。2-ヨードピリジン(22a)について、まず1.3当量のジン

Scheme 10

Table 5 Preparation and reaction of indolylzincate (20).

Electrophile	R ₃ ZnLi	E	Yield (%)
PhCHO	Me ₃ ZnLi	CH(OH)Ph	89
PhCHO	<i>t</i> -Bu ₃ ZnLi	CH(OH)Ph	90
CH ₂ =CHCH ₂ Br	Me ₃ ZnLi	CH ₂ CH=CH ₂	77
CH ₂ =CHCH ₂ Br	<i>t</i> -Bu ₃ ZnLi	CH ₂ CH=CH ₂	86

Scheme 11

Table 6 Halogen-zinc exchange reaction of iodopyridines.

Substrate (22)	R	Eq.	Product	Yield (%)
2-I (22a)	<i>t</i> -Bu	1.3	24a	0
2-I (22a)	<i>t</i> -Bu	2.6	24a	75
2-I (22a)	Me	2.6	24a	23
3-I (22b)	<i>t</i> -Bu	1.1	24b	20
3-I (22b)	<i>t</i> -Bu	2.2	24b	79
2,6-diMe-4-I (22c)	<i>t</i> -Bu	2.2	24c	89

4.2. 亜鉛アート錯体の NMR スペクトル

チオシアン酸亜鉛から得られる亜鉛アート錯体が塩化亜鉛から得られる従来の亜鉛アート錯体よりも高い反応性を持つことに関連して、それぞれのトリメチル亜鉛アート錯体の ^1H -NMR スペクトルを比較した。その結果、チオシアン酸亜鉛から調製したアート錯体のメチル基のプロトンのシグナルが、より高磁場に観測された(表 9)²³⁾。この事実はチオシアノ基を含む亜鉛錯体のメチル基がより高いアニオン性を有することを示唆しているものと考えられる。

Table 9 ^1H -NMR of methylzincates in THF (-20°C).

Entry	Metal reagent	δ_{Me} (ppm)*
1	MeLi	-1.96
2	Me ₂ Zn	-0.84
3	Me ₃ ZnLi	-1.08
4	Me ₄ ZnLi ₂	-1.44
5	Me ₃ Zn(SCN)Li ₂	-1.23
6	Zn(SCN) ₂ +3MeLi	-1.31
7	Me ₃ Zn(CN)Li ₂	-1.20

* The δ values are relative to β methylene proton (1.85 ppm) of THF

5. 芳香族メタルアート錯体の分子内エポキシド開環反応

メタル化反応を環化反応に利用する試みは数多く報告されており²⁴⁾、特にリチオ化反応は、反応条件を厳密に制御することにより、芳香環上での環化反応にも利用されている²⁵⁾。しかしこの反応においては、共存可能な官能基はかなり制約される。一方筆者らは最近、CC-1065/デュオカルマイシンのファルマコフォアの合成研究を行っており²⁶⁾、より簡便な前駆体の構築法を模索していた。前駆体としては、ヒドロキシメチルインドリン誘導体とヒドロキシテトラヒドロキノリン誘導体の2つが考えられる(スキーム 15)。

Scheme 15

その共通な出発物質として、ヨードエポキシアニリン誘導体(29)を選び、メタル化反応に続く分子内エポキシ開環反応を検討した(スキーム 16)^{10,23)}。種々の亜鉛アート錯体を用いて検討したところ、普通の Me₃ZnLi を用いた場合には、6員環のテトラヒドロキノリン誘導体(31)が得られ、また高配位と考えられるジンケートを用いた場合には、5員環のヒドロキシメチルインドリン誘導体(30)が得られるという興味ある結果が得られた(表 10)。6員環化合物の生成は、Baldwin 則²⁷⁾に反する環化反応が進行していることを示しており、現段階でその生成機構を明確に説明できないが、亜鉛上の配位状態と環化の際の立体的な要因が微妙に環化反応の方向を決定しているものと考えられる。機構の解明は今後の課題として興味深く取り組んでいる。

Scheme 16

Table 10 Intramolecular epoxide opening reaction.

Entry	Metalating reagent	Yield (%) 30 + 31	30 : 31
1	Me ₃ ZnLi	86	4:96
2	Me ₄ ZnLi ₂	67	87:13
3	Me ₃ Zn(CN)Li ₂	57	80:20
4	Me ₃ Zn(SCN)Li ₂	92	97: 3
5	Zn(SCN) ₂ +3MeLi	80	81:19
6	Me ₂ Cu(CN)Li ₂	50	12:88

この反応を CC-1065/デュオカルマイシンのファルマコフォアの不斉合成に利用するために、ベンゼン環上にメトキシ基を持つ光学活性な誘導体(32)について環化反応を検討した(スキーム 17)。キラルなヨードエポキシ体 32 を用いて反応を行ったところ、いずれも高い光学純度を失うことなく変換反応が進行し、キラルなヒドロキシメチルインドリン誘導体(33)、あるいはヒドロキシテトラヒドロキノリン誘導体(34)へと誘導することができ

Scheme 17

Table 11 Intramolecular epoxide opening reaction.

Run	Reagent	Temperature	Yield(%) [ee%]	
			33 (%)	34 (%)
1	n-BuLi	-90°C	43 [93]	0
2	Me ₃ ZnLi	-50°C	40 [91]	57 [91]
3	Me ₃ Zn(SCN) ₂ Li ₃	-78°C	72 [90]	15 [91]
4	Me ₂ Cu(CN)Li ₂	-78°C	6 [78]	62 [90]
5	Me ₃ Cu(CN)Li ₃	-78°C	0	73 [92]

The optical purity was determined using a chiralcel OD-H column.

た(表 11)。

6. おわりに

有機銅あるいは有機亜鉛のアート錯体が化学選択的なハロゲン-メタル交換反応の反応剤として有効であることが明らかとなった。試薬として用いる場合、有機銅アート錯体、有機亜鉛アート錯体のいずれもメチル体が汎用性が高いと思われる。しかし有機亜鉛アート錯体については、メチル基ではグミー基として不十分な場合は *t*-Bu₃ZnLi(LTBZ)が有効であることが判明した。LTBZを用いるハロゲン-亜鉛交換反応は、官能基を持つ芳香族のみならず、脂肪族ハライドにも適用可能であり、生成するアート錯体の *t*-ブチル基はグミー基として有効に機能し、合成化学的に有用と考えられる。今後、他の有機金属アート錯体²⁸⁾を用いる新しい化学選択的なメタル化剤の開発および有機合成への活用が期待される。

謝 辞 本研究は一部薬学研究奨励財団および武田科学振興財団の助成を受けました。ここに深く感謝の意を表します。また、本研究の遂行にあたり精力的に協力していただいた杉原(旧姓村田)尚子学士(富山化学)、高澤伸雄修士(花王)、松平鉄二修士(田辺製薬)、山崎千鶴修士(協和発酵)、藤浪道彦修士(住友化学)、吉田明広修士(日産化学)、佐藤純子学士(住友化学)、小池美奈子学士(鳥居薬品)、亀田光淑学士(東北大院)に厚くお礼申し上げます。また本研究に関連して貴重な文献をご紹介いただきました檜山為次郎先生(東工大)、原田俊郎先生(京都工芸大)に厚くお礼申し上げます。

(平成9年2月3日受理)

文 献

- (a) E. Negishi, "Organometallics in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York, 1980; (b) C. Elschenbroich, A. Salzer, "Organometallics", VCH Verlagsgesellschaft mbH, 1989
- (a) B.J. Wakefield, "The Chemistry of Organolithium Compounds", Pergamon, Oxford, 1974; (b) B.J. Wakefield, Organolithium Method, Academic Press, London, 1988
- W.E. Parham, C.K. Bradsher, *Acc. Chem. Res.*, **15**, 300 (1982)
- (a) G. Wittig, *Quart. Rev.*, **1966**, 191; (b) W. Tochtermann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **5**, 351 (1966)
- (a) 山本嘉則, 丸山和博, 有合化, **37**, 641 (1979); (b) 山本嘉則, 丸山和博, 化学, **33**, 661 (1978); (c) 山本嘉則, "アート錯体を鍵とする反応", 均一系触媒反応設計のための戦略, 化学同人, 化学増刊, **124**, 95 (1995)
- (a) G.H. Posner, "Organic Reactions", Vol.19, eds. by W.G. Dauben, A.S. Kende, B.C. McKusick, A.S. Kende, J. Meinwald, J.A. Marshall, B.M. Trost, R. Bittman, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1972, p.1; (b) G.H. Posner, "Organic Reactions", Vol.22, eds. by W.G. Dauben, J.E. Baldwin, J.A. Marshall, R.F. Heck, B.C. McKusick, A.S. Kende, J. Meinwald, W. Leimgruber, B.M. Trost, R. Bittman, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1975, p.253; (c) B.H. Lipshutz, S. Sen Gupta, "Organic Reactions", Vol.41, eds. by L. A. Paquette, P. Beak, W. Roush, E. Ciganek, C. Sih, D. Curran, A.B. Smith, III, L. Hegedus, M. Uskokovic, R.C. Kelly, J.D. White, L.E. Overman, R. Bittman, J.B. Press, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1992, p.135; (d) G. Van Koten, J.G. Noltes, "Comprehensive Organometallic Chemistry", eds. by G. Wilkinson, F.G.A. Stone, E.W. Abel, Pergamon Press, Oxford, 1982, Vol.2, p.709; (e) W. Curthier, "Comprehensive Organometallic Chemistry", eds. by G. Wilkinson, F.G.A. Stone, E. W. Abel, Pergamon Press, Oxford, 1982, Vol.7, p.685

- 7) (a) G.W. Ebert, R.D. Rieke, *J. Org. Chem.*, **49**, 5281 (1984); (b) *idem, ibid.*, **53**, 4482 (1988); (c) R.D. Rieke, R.M. Wehmeyer, T.-C. Wu, G.W. Ebert, *Tetrahedron*, **45**, 443 (1989); (d) R.D. Rieke, B.T. Dawson, D.E. Stack, D.E. Stinn, *Synth. Commun.*, **20**, 2711 (1990); (e) G. W. Ebert, J.W. Cheasty, S.S. Tehrani, E. Aouad, *Organometallics*, **11**, 1560 (1992); (f) R. D. Rieke, D.E. Stack, B.T. Dawson, T.-C. Wu, *J. Org. Chem.*, **58**, 2483 (1993); (g) G.W. Ebert, D.R. Pfennig, S.D. Suchan, T.A. Donovan, Jr., *Tetrahedron Lett.*, **34**, 2279 (1993)
- 8) (a) H.O. House, D.G. Koepsell, W.J. Campbell, *J. Org. Chem.*, **37**, 1003 (1972); (b) G.M. Whitesides, W.F. Fischer, Jr., J.S. San Filippo, Jr., R.W. Bashe, H.O. House, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 4871 (1969); (c) F. Babdri, L. DiNunno, S. Florio, G. Marchese, F. Naso, *J. Organomet. Chem.*, **166**, 265 (1979); (d) このハロゲン-銅交換反応の合成反応への利用の可能性を示唆した貴重な例として檜山らの報告らがある。T. Hiayama, H. Yamamoto, K. Kitatani, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **52**, 3632 (1979)
- 9) Y. Kondo, T. Matsudaira, J. Sato, N. Murata, T. Sakamoto, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **35**, 736 (1996)
- 10) (a) B.H. Lipshutz, R.S. Wilhelm, D.M. Floyd, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 7672 (1981); (b) B.H. Lipshutz, J.A. Kozlowski, R.S. Wilhelm, *ibid.*, **104**, 2305 (1982); (c) *idem, J. Org. Chem.*, **48**, 546 (1983); (d) B.H. Lipshutz, R. S. Wilhelm, J.A. Kozlowski, D. Parker, *ibid.*, **49**, 3928 (1984); (e) *idem, ibid.*, **49**, 3938 (1984); (f) *idem, Tetrahedron*, **40**, 5005 (1984); (g) B.H. Lipshutz, *Synthesis*, **1987**, 325
- 11) (a) J.P. Snyder, D.P. Spangler, J.R. Behling, *J. Org. Chem.*, **59**, 2665 (1994); (b) B.H. Lipshutz, E.L. Ellsworth, T.J. Siahaan, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 4834 (1988); (c) S.H. Bertz, *ibid.*, **112**, 4031 (1990); (d) B.H. Lipshutz, S. Sharma, E.L. Ellsworth, *ibid.*, **112**, 4032 (1990); (e) T.L. Stemmler, T.M. Barnhart, J. E. Penner-Hahn, C.E. Tucker, P. Knochel, M. Boehme, G. Frenking, *ibid.*, **117**, 12489 (1995); (f) 最近クプラートの新しいダミー基としてトリメチルシリルメチル基が有効であることが報告された。S.H. Bertz, M. Eriksson, G. Miao, J.P. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 10906 (1996)
- 12) (a) P. Knochel, R.D. Singer, *Chem. Rev.*, **93**, 2117 (1993); (b) E. Erdik, *Tetrahedron*, **43**, 2203 (1987); (c) *idem, ibid.*, **48**, 9577 (1992); (d) P. Knochel, "Comprehensive Organic Synthesis", Vol.1, eds. by B. M. Trost, I. Fleming, Pergamon Press, Oxford, 1991, p.211; (e) L. Zhu, R.M. Wehmeyer, R.D. Rieke, *J. Org. Chem.*, **56**, 1445 (1991); (f) L. Zhu, R.D. Rieke, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 2865 (1991); (g) P. Knochel, S.A. Rao, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 6146 (1990); (h) P. Knochel, *ibid.*, **112**, 7431 (1990); (i) S.A. Rao, P. Knochel, *ibid.*, **113**, 5735 (1991); (j) P. Wipf, *Synthesis*, **1993**, 537; (k) 最近芳香族亜鉛化合物の新しい活性化の方法として, CrCl₃を添加する反応が報告された。Y. Ogawa, M. Mori, A. Saiga, K. Takagi, *Chem. Lett.*, **1996**, 1069
- 13) (a) D.T. Hurd, *J. Org. Chem.*, **13**, 711 (1948); (b) R. Nast, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **72**, 26 (1960); (c) L.M. Seitz, T.L. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 4140 (1966); (d) S. Toppet, G. Slinckx, G. Smets, *J. Organomet. Chem.*, **9**, 205 (1967); (e) F. Kaufmann, A. Geraudelle, B. Kaempf, F. Schue, A. Deluzarche, A. Maillard, *ibid.*, **24**, 13 (1970); (f) M. Chastrette, R. Gauthier, *ibid.*, **71**, 11 (1974); (g) E. Weiss, R. Wolfrum, *Chem. Ber.*, **101**, 35 (1968); (h) E. Weiss, H. Plass, *J. Organomet. Chem.*, **14**, 21 (1968)
- 14) (a) M. Isobe, S. Kondo, N. Nagasawa, T. Goto, *Chem. Lett.*, **1977**, 679; (b) W. Tuckmantel, K. Oshima, H. Nozaki, *Chem. Ber.*, **119**, 1581 (1986); (c) J.F.G.A. Jansen, B.L. Feringa, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 3593 (1988); (d) R.A. Kjonaas, R.K. Hoffer, *J. Org. Chem.*, **53**, 4133 (1988)
- 15) (a) T. Harada, K. Katsuhira, K. Hattori, A. Oku, *J. Org. Chem.*, **58**, 2958 (1993); (b) T. Harada, K. Katsuhira, D. Hara, Y. Kotani, K. Maejima, R. Kaji, A. Oku, *ibid.*, **58**, 4897 (1993); (c) T. Harada, T. Katsuhira, A. Osada, K. Iwazaki, K. Maejima, A. Oku, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 11377 (1996)
- 16) Y. Kondo, N. Takazawa, C. Yamazaki, T. Sakamoto, *J. Org. Chem.*, **59**, 4717 (1994)
最近の他のハロゲン-亜鉛交換反応については次の文献を参照: (a) M.J. Rozema, S. AchyuthaRao, P. Knochel, *J. Org. Chem.*, **57**, 1956 (1992); (b) R. Ostwald, P.-Y. Chavant, H. Stadtmuller, H. Knochel, *ibid.*, **59**, 4143 (1994); (c) I. Klement, P. Knochel, K. Chau, G. Cahiez, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 1177 (1994); (d) E. Riguet, I. Klement, C.K. Reddy, G. Cahiez, P. Knochel, **37**, 5865 (1996); (e) H. Shinokubo, H. Miki, T. Yokoo, K. Oshima, K. Utimoto, *Tetrahedron*, **51**, 11681 (1995)
- 17) (a) t-Bu チル基が亜鉛上でダミー基として働く例

- として次の報告がある。E. Laloe, M. Srebnik, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 5587 (1994); (b) *t*-ブチル亜鉛化合物の反応性については次の文献を参照: (i) J.G. Noltes, J. Boersma, *J. Organomet. Chem.*, **9**, 1 (1967); (ii) G.E. Coates, P.D. Roberts, A.J. Downs, *J. Chem. Soc. A*, **1967**, 1085; (iii) H. Lehmkuhl, O. Olbrysch, *Liebigs Ann. Chem.*, **1975**, 1162; (iv) H. Muller, L. Rosch, W. Erb, R. Zeisberg, *J. Organomet. Chem.*, **140**, C17 (1977); (v) J. Auger, G. Courtois, L. Miginiac, *ibid.*, **133**, 285 (1977); (vi) G. Courtois, L. Miginiac, *ibid.*, **194**, 13 (1980)
- 18) Y. Kondo, M. Fujinami, M. Uchiyama, T. Sakamoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, in press
- 19) Y. Kondo, N. Takazawa, A. Yoshida, T. Sakamoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 1207
- 20) M.G. Saulinier, G.W. Gribble, *J. Org. Chem.*, **59**, 4717 (1982)。筆者らは、最近異性化を伴わないインドールの3位のメタル化としてハロゲン-マグネシウム交換反応が有効であることを報告した。Y. Kondo, A. Yoshida, S. Sato, T. Sakamoto, *Heterocycles*, **42**, 105 (1996)
- 21) 山崎千鶴, 根東義則, 坂本尚夫, 未発表データ
- 22) 藤浪道彦, 根東義則, 坂本尚夫, 未発表データ
- 23) M. Uchiyama, M. Koike, M. Kameda, Y. Kondo, T. Sakamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 8733 (1996)
- 24) C. Thebtaranonth, Y. Thebtaranonth, "Cyclization Reaction", CRC press, Boca Raton, 1994
- 25) (a) W.E. Parham, C.K. Bradsher, *Acc. Chem. Res.*, **15**, 300 (1982); (b) C.K. Bradsher, D.C. Reames, *J. Org. Chem.*, **43**, 3800 (1978); (c) L. A. Last, E.R. Fretz, R.M. Coates, *ibid.*, **47**, 3211 (1982); (d) M.P. Cook, Jr., I.N. Houpin, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 3643 (1985); (e) J.H. Babler, W.E. Bauta, *ibid.*, **25**, 4323 (1984); (f) I.R. Hardcastle, P. Quale, E.L.M. Ward, *ibid.*, **35**, 1747 (1994); (g) K.L. Dhawan, B.D. Gowland, T. Durst, *J. Org. Chem.*, **45**, 924 (1980); (h) R.D. Rieke, D.E. Stack, B.T. Dawson, T.-C. Wu, *ibid.*, **58**, 2483 (1993)
- 26) T. Sakamoto, Y. Kondo, M. Uchiyama, H. Yamanaka, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 1941
- 27) J.E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 734
- 28) 最近有機マンガナート錯体を用いるハロゲン-メタル交換反応が報告された。R. Inoue, H. Shinokubo, K. Oshima, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 5377 (1996)

会員増強運動にご協力を!!

本協会では会員増強運動を展開しております。お知り合いの友人・学生に是非ご入会をお勧め下さいませようお願い申し上げます。本協会の財政基盤は会費に大きく依存しています。あなたの行動が明日の協会を支えます。

なお、入会申込書は、本年度協会誌の毎号に綴込みのものをご使用下さい。また、事務所に一報下されば直ちにお送りいたします。

事務局：社団法人 有機合成化学協会 会員係

〒101 東京都千代田区神田駿河台1-5 化学会館（電話 03-3292-7621）