

## 選択的メタル化反応の開発と固相合成への利用

根 東 義 則

## Selective Metalation and Solid Phase Organometallic Chemistry

Yoshinori KONDO

*Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University,  
Aobayama, Aoba-ku, Sendai 980-8578, Japan*

(Received August 1, 2002)

Recently, solid-phase synthesis has been recognized as an important methodology for combinatorial chemistry or automated synthesis directed at drug discovery. Various synthetic methodologies have been applied to solid-phase synthesis, although it appears that organometallic chemistry in this area is still being explored. In solution-phase chemistry, organometallic reagents have been utilized for various molecular transformations, especially selective carbon-carbon bond formation. Metallation chemistry is considered to be an important area of organometallic chemistry. Lithiation has been most widely used for metallation, although the reaction conditions must be strictly controlled to avoid various side reactions. Chemoselective transformation was carried out using the newly developed halogen-zinc exchange reaction of aromatic halides using lithium trialkylzincate. This reaction shows high chemoselectivity and compatibility with alkoxycarbonyl or nitro groups. A highly selective hydrogen-zinc exchange reaction was also developed. In solid-phase organometallic chemistry, an immobilized iodobenzoate was used as a substrate and the halogen-zinc exchange reaction was investigated. The exchange reaction was found to proceed smoothly. As an application of the reaction, various transformations on polymer support were investigated using transmetalation and cyclization. The palladium-catalyzed coupling reaction on polymer support was also investigated, and new cyclization for condensed heteroaromatic compounds was developed. The methodology described here is considered to contribute to expanding the application spectrum of solid-phase organometallic chemistry.

**Key words**—solid-phase synthesis; metallation; zincate; heteroaromatics; chemoselectivity

## 1. はじめに

固相合成反応はペプチド合成の優れた手法として開発されて以来、核酸をはじめとするオリゴマー性分子の合成に広く用いられるようになり、<sup>1)</sup>現在ではそれらの自動合成が既に一般的な方法として行われている。近年、コンビナトリアル合成の基盤技術として固相合成は急速に拡大し、ヘテロ環化合物をはじめとする一般の小分子についても行われるようになり、その重要性が認識されるようになった。<sup>2-8)</sup>固相合成においては従来、脱水縮合を中心とした炭素-ヘテロ原子結合の生成が行われてきたが、現在では炭素-炭素結合生成反応を固相担体上

でいかに効率的に行うかということが、固相合成の研究課題の1つとして精力的に取り組まれている。溶液反応における炭素-炭素結合生成反応においては有機金属化合物すなわち炭素アニオンが重要な役割を果たしてきたが、固相担体上における炭素アニオンの化学はまだ歴史が浅く未開拓、未解決の部分が多い。炭素-炭素結合生成反応は有機合成化学において最も重要なプロセスの1つであり、より選択性の高い反応が達成されることにより合成化学の自由度は飛躍的に向上する。著者は新しい化学選択的なメタル化反応の開発を行うとともに、その固相反応への適用を検討し、新しい有機金属試薬の設計とその開発を行った。また、遷移金属触媒反応を固相担体上で用いることにより効率的に芳香族ヘテロ環化合物を合成する方法論の確立をはかった。

## 2. 新しい選択的な亜鉛化反応の開発

選択的な炭素-炭素結合生成の有力な手法として

東北大学大学院薬学研究科 (〒980-8578 仙台市青葉区荒巻字青葉)

e-mail: ykondo@mail.pharm.tohoku.ac.jp

\*本総説は、平成13年度宮田学術論文賞の受賞を記念して記述したものである。

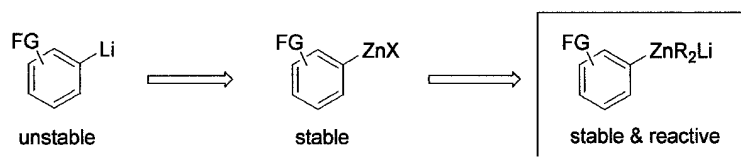


Chart 1

古くから有機金属化合物が合成反応に用いられてきた。有機金属を調製するために有機化合物の種々のメタル化反応が開発されてきたが、中でもリチオ化反応は現在まで最も広く用いられるものの1つである。<sup>9,10)</sup>しかし、有機リチウム化合物はその高い求核的な反応性のため共存が可能な官能基には制約があり、反応条件の微妙な調節あるいは保護基の利用でその最大限の利用が図られてきた。<sup>11-13)</sup>一方、近年有機亜鉛化合物の化学の進展により官能基を持つ有機亜鉛化合物も広く用いられるようになってきたが、<sup>14-16)</sup>その穏やかな反応性のため官能基との共存についての自由度は高いものの、特に芳香族亜鉛化合物においては親電子剤によって反応しがたいものもある。そこで、著者は有機リチウム化合物と有機亜鉛化合物の中間のアニオン性を持つことが期待される芳香族亜鉛アート錯体に注目し、その反応性を明らかにするとともに合成化学的な利用をはかることとした (Chart 1)。

従来亜鉛アート錯体は有機リチウム化合物とジアルキル亜鉛との反応により調製されていたが、<sup>17-20)</sup>この方法では中間に反応性の高いリチウム化合物を経由するため官能基との共存は期待できない。そこで、官能基をもつ芳香環上に直接亜鉛化を行いアート錯体の形成を行う2通りの手法を考案した。1つは芳香族ハロゲン化合物とトリアルキル亜鉛アート錯体とのハロゲン-亜鉛交換反応である。アート錯体を用いるハロゲン-メタル交換反応については既に著者は有機銅アート錯体を用いる反応を報告しているが、<sup>21)</sup>亜鉛アート錯体は銅アート錯体よりも熱的に安定であり、取扱いも容易と考えられる。そして、いま1つは配向性置換基を持つ芳香環上でのジアルキルアミノ亜鉛アート錯体を用いる水素-亜鉛交換反応である。

**2-1. ハロゲン-亜鉛交換反応<sup>22-26)</sup>** 芳香族亜鉛アート錯体上には芳香環を含めて3個のリガンドがあり、選択的に芳香環のみを移動させるようにダ

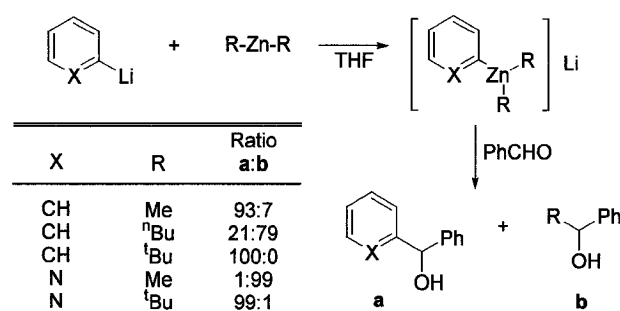


Chart 2

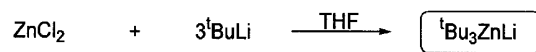


Chart 3

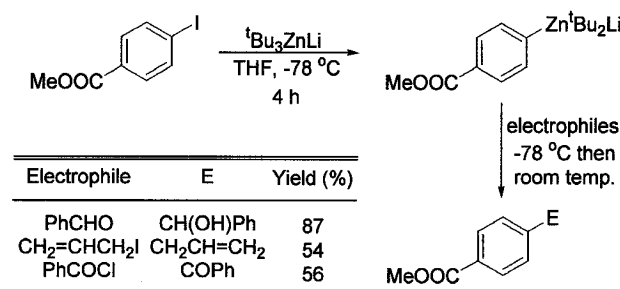


Chart 4

ミー基として適する基を明らかにしなければならない。そこでモデル系として次のように芳香族リチウム化合物とジアルキル亜鉛とから調製した芳香族亜鉛アート錯体とベンズアルデヒドとの反応による生成物を解析したところ、アルキル基の種類により移動する有機基が異なり、得られるアルコール体の比率に大きな違いが見られた。特に *t*-ブチル基を用いたときに芳香環のみを選択的に移動できることが明らかとなり、*t*-ブチル基が優れたダミー基であることが判明した (Chart 2)。<sup>24)</sup>

そこでメタル化の反応剤を設計する際にもあらか

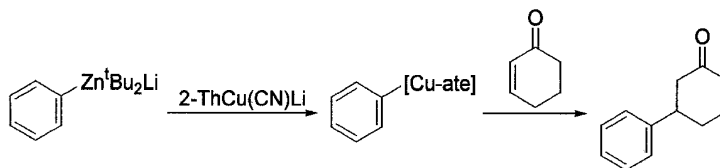


Chart 5

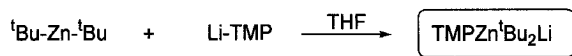


Chart 6

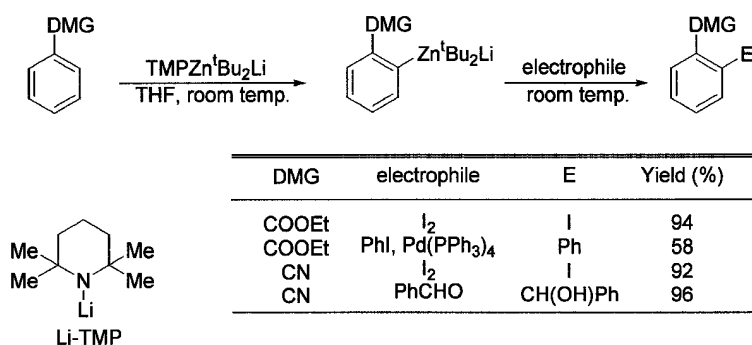


Chart 7

じめこの *t*-ブチル基を導入しておく必要を考慮し、ハロゲン-メタル交換及び水素-メタル交換のための亜鉛アート錯体反応剤の開発を行った。塩化亜鉛と3当量の <sup>t</sup>BuLi から <sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>ZnLi を調製し (Chart 3), この試薬を用いて 4-ヨード安息香酸メチルのハロゲン-亜鉛交換反応を試みた。

交換反応は円滑に進行し芳香族亜鉛アート錯体を与え、種々の炭素-炭素結合生成反応を行うことができた (Chart 4)。

芳香族亜鉛アート錯体は、1,4-付加反応に対しては活性が低く付加体は低収率でしか得られないが、銅アート錯体と反応させることにより容易にトランスメタル化することができ、芳香族銅アート錯体へと変換することができる (Chart 5)。

このことにより、従来の銅アート錯体の化学<sup>27,28)</sup>を活用することが可能となり、さらに選択的な炭素-炭素結合の自由度を拡大することができる。

**2-2. 水素-亜鉛交換反応<sup>29)</sup>** 芳香環の水素-メタル交換反応に関しては種々の官能基の隣接位をリチオ化するオルトリチオ化反応が精力的に研究され

てきたが、<sup>30,31)</sup> リチオ化反応に用いることのできる配向性の置換基には制約があり、アルコキシカルボニル基やシアノ基などの反応性の高い官能基を用いるのは難しかった。そこでさらに選択性の高い芳香環の水素-メタル交換反応を開発することとした。芳香族亜鉛アート錯体の安定性に着目し <sup>t</sup>Bu<sub>2</sub>Zn と LTMP とを組み合わせた TMP ジンケートを調製し (Chart 6), 安息香酸エステル及びベンゾニトリルの脱プロトン化反応を検討した。

この試薬は室温において安定であり、水素-亜鉛交換が室温下で円滑に進行し、芳香族亜鉛アート錯体を容易に調製できることが明らかとなった (Chart 7)。

芳香環の水素-亜鉛交換反応は今までに全く知られておらず、新しい選択的な脱プロトン化反応として利用価値が高いものと考えられる。

またこの化学選択的な脱プロトン化反応は、従来法では直接メタル化することの困難であったピリジンをはじめとする含窒素芳香複素環化合物の  $\alpha$  位メタル化にも有効であり、部位選択的なヘテロ芳香

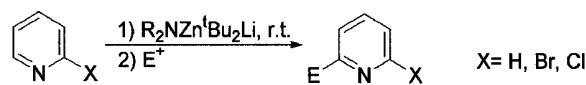


Chart 8

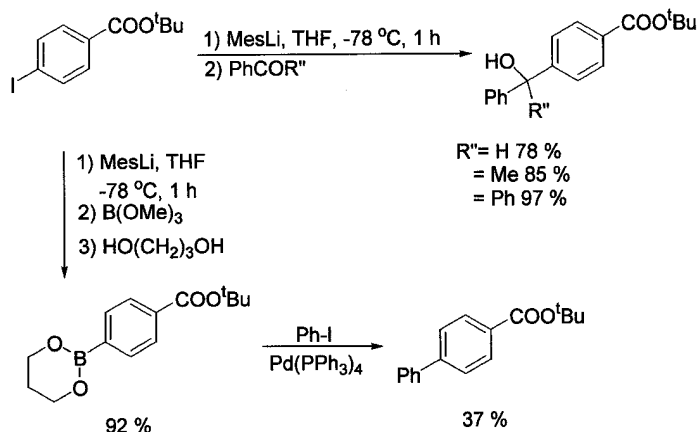


Chart 9

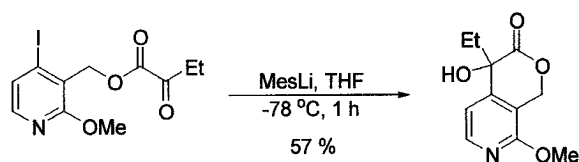


Chart 10

族ジネオートの調製が可能である。用いるジアルキルアミノの違いによりメタル化の反応部位が異なるという興味深い見聞も得られている (Chart 8)。<sup>32)</sup>

### 3. リチオ化反応の新しい展開<sup>33,34)</sup>

先に述べたように芳香環のリチオ化反応は古くから検討されてきたが、その高い反応性のため適用範囲には制約がある。しかし、芳香族リチオ化合物はアルキルリチウムに比べると比較的穏やかな反応性を示すため、リチオ化反応を選択的に行うことができればある程度は選択的な変換反応の自由度を拡大できるものと考えられる。そこで選択的なリチオ化剤としてより求核性が低いと考えられるメシチルリチウム<sup>34)</sup>の利用を検討することとした。まず、ハロ安息香酸エステルのハロゲン-リチウム交換反応を検討したところ、かさ高い $\alpha$ -ブチルエステルを用いることにより選択的なリチオ化反応を行うことができた (Chart 9)。

この反応は多官能性の分子のリチオ化反応に用い

ることができ、例えばリチオ化に続く分子内の1,2-付加反応によりラクトン誘導体の簡便な合成を行うことができた (Chart 10)。

### 4. 固相有機金属化学

高分子担体上の有機金属化合物は溶液中の小分子有機金属化合物と反応環境がかなり異なり、擬似的な高度希釈効果により自己縮合が抑制され、その安定化効果が期待される (Chart 11)。<sup>35,36)</sup>

また高分子担体のマイクロリアクターとしての機能を利用してハイスループット合成への展開への可能性も興味を持たれる。そこでまず高分子に固定化したヨード安息香酸エステルのハロゲン-メタル交換反応について新しい反応剤である亜鉛アート錯体を用いて検討を行った。

溶液反応と比較してメタル化の進行はやや遅いものの、0°Cという反応温度条件下で交換反応が円滑に進行した。<sup>37,38)</sup>また、この基質についてアルキル

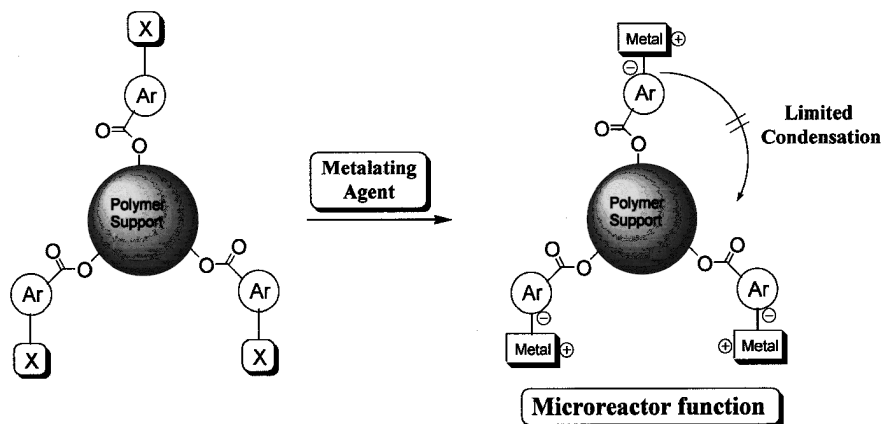


Chart 11

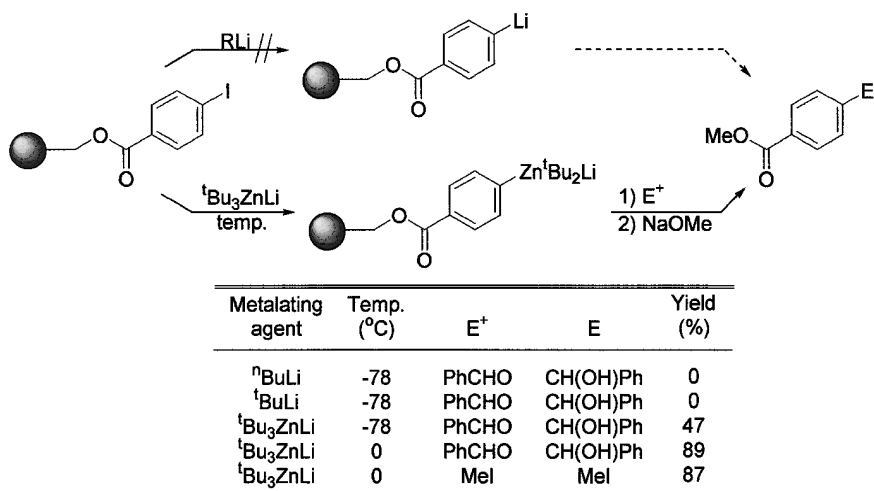


Chart 12

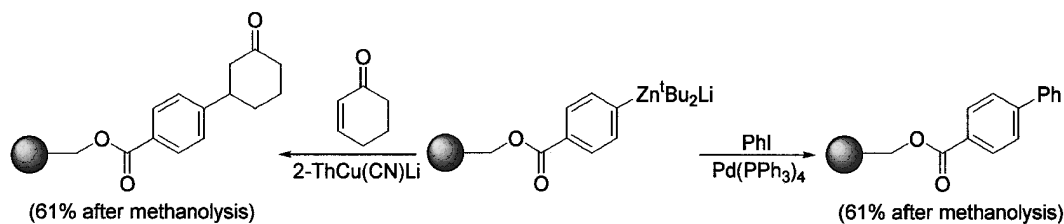


Chart 13

リチウムによるリチオ化を種々試みたが、ハロゲン-リチウム交換反応を選択的に進行させることはできなかった。このことは亜鉛アート錯体試薬がポリスチレン担体に対する親和性がアルキルリチウムよりも高いことを示唆している。また関連する反応として固相における選択的なハロゲン-マグネシウム交換反応が報告されている。<sup>38)</sup> この固定化された芳

香族亜鉛アート錯体は溶液反応と同様にさらにトランス金属化することが可能であり、クプレートを経由する 1,4-付加反応あるいはパラジウム触媒下でのクロスカップリング反応に効果的に利用することができる (Chart 13)。

また、このハロゲン-亜鉛交換反応は反応剤を大過剰に用いなくても進行し、ジヨード化合物のモノ

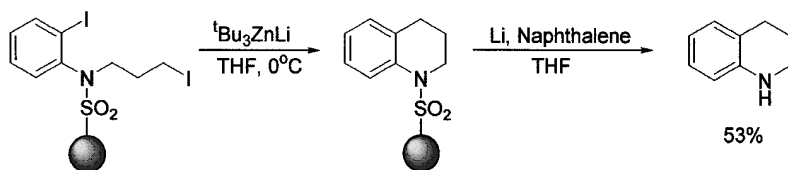


Chart 14

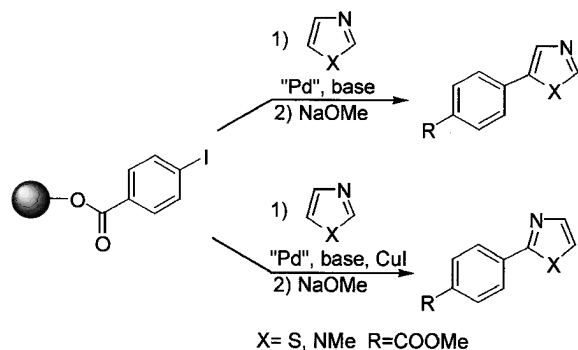


Chart 15

メタル化を行うことが可能である。例えば次のように芳香環上の亜鉛化を選択的に行った後、分子内アルキル化により高分子担体上において容易に環を形成することができる (Chart 14)。

また一方、パラジウム触媒反応は既にポリマー担体上での利用が種々行われており、Heck 反応をはじめ多くのクロスカップリング反応が高分子担体上で検討されている。<sup>39-43)</sup>しかし、反応環境としての高分子担体の利用という観点からはいまだ検討例は少なく、今後の課題である。高分子の効果として重要なものの1つとしてモノ官能基化 (monofunctionalization) がある。その1つの試みとして、高分子担体を利用するアゾール類のモノアリール化を検討した。ハロベンゼンとアゾール類とのパラジウム触媒クロスカップリングの溶液反応では、モノフェニル体とビスフェニル体の混合物が得られ、この制御は困難である。<sup>44)</sup>ポリスチレン担体上に固定化したヨード安息香酸エステルとアゾール類との反応ではモノアリール体のみが選択的に得られることが明らかとなった。<sup>45)</sup>また、生成物の単離も高分子担体の洗浄で簡便に行うことができる利点がある (Chart 15)。

これは溶液反応の問題点を高分子担体の利用により解決する1つの例として興味深い結果と考えられる。

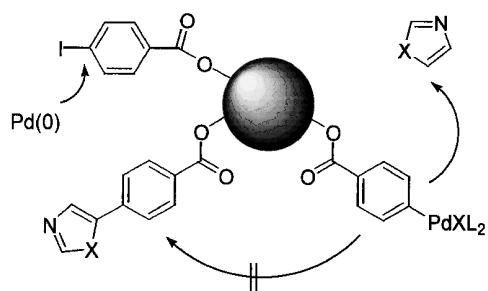


Chart 16

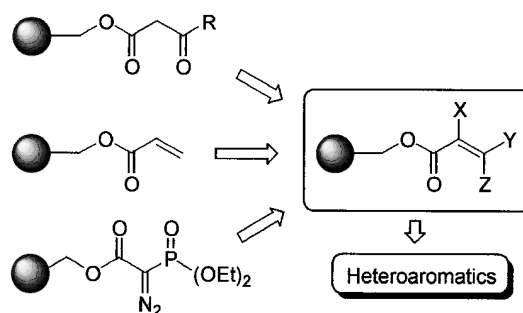


Chart 17

この反応における選択性は Chart 16 に模式的に示したように高分子担体上での小分子を取り巻く反応環境が部位選択的な修飾反応に効果的に働いていることを反映するものと考えられる (Chart 16)。

### 5. 閉環反応によるヘテロ環化合物の固相合成

ヘテロ環の形成反応においてもパラジウム触媒反応は有用であり、例えば以下のようないくつかの固定化  $\alpha, \beta$  不飽和エステル誘導体を中間体とする合成経路を検討した (Chart 17)。

この中間体は図に示すように、種々の入手容易な前駆体から縮合反応あるいはパラジウム触媒反応を用い、固相上での単純な変換反応により誘導することができる。インドール骨格は生理活性分子のなかに多く見出されヘテロ環化合物の中でも重要な化合物群であるが、次のようなエナミンとハロ芳香環の

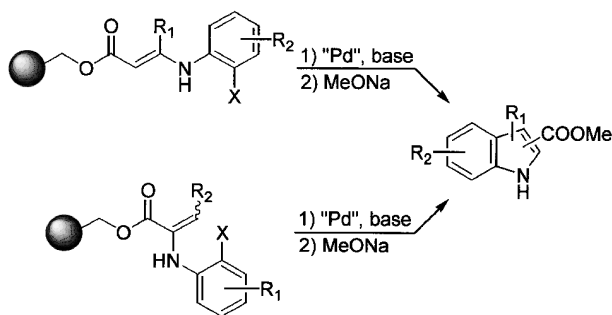


Chart 18

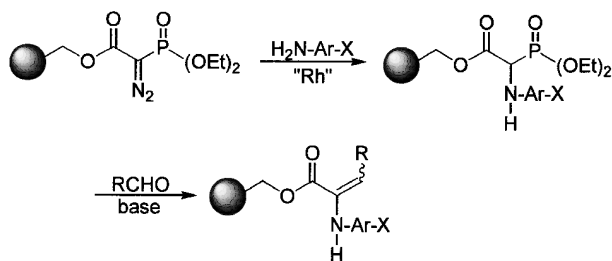


Chart 19

分子内パラジウム触媒反応を利用して簡便にインドール骨格を固相上で構築することができる (Chart 18).<sup>46,47)</sup>

$\beta$ アニリノ不飽和エステルは固定化された $\beta$ ケトエステルあるいはREM resinの酸化反応を伴うエナミン合成で容易に得られ、インドール-3-カルボン酸エステル誘導体を与える。

固定化された $\alpha$ アニリノ不飽和エステルは、ジアゾリン酸エステル誘導体からロジウム触媒を用いるアニリノ化の後、Horner-Emmons反応により誘導することができる (Chart 19)。この形のエナミンは溶液反応とは異なり、固相上において通常の $\alpha$ ケトエステルとアニリン誘導体との縮合反応では調製するのが困難であった。

固定化されているインドール環はそのまま切り出せばインドールカルボン酸エステルが良好な収率で得られるが、さらに固相上で種々の変換反応を用いて修飾することも可能である。これらのインドール誘導体の合成は溶液反応で従来よく用いられるFischer法などの利用も考えられるが、実際に固相上で検討したがあまり良好な結果は得られず、また合成できるインドール誘導体の置換基の部位にも制約がある。

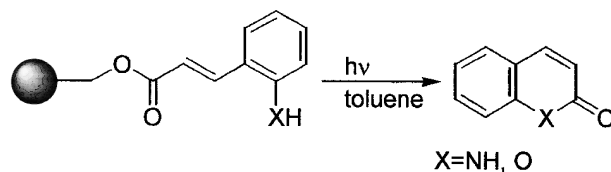


Chart 20

また、ヘテロ環の構築とともに目的分子を高分子担体から切り出すシクロリリリースのアプローチも可能であり、以下のような固定化 $\alpha, \beta$ 不飽和エステルは照射により閉環とともに切り出され、キノリンなどの双環性化合物の合成を行うことができる (Chart 20)。生成物は担体を濾別したのち反応溶媒を留去するだけで高い純度で得られる。<sup>48)</sup>

芳香族ヘテロ環化合物の固相合成は現在も様々な角度から検討が進められ、報告例も増えつつあるが、有機金属を用いる方法については今なお発展段階と考えられる。従来の溶液反応の適用のみならず固相独特の反応性や選択性を活用した新手法の開発に向けて更なる取り組みが必要と考えられる。ハイスループット合成の基盤としての固相合成の自由度は着実に拡大しつつあるものと考えられる。

## 6. おわりに

本研究を開始する段階では、アート錯体を通常のメタル化剤として利用することはあまり一般的には行われていなかったが、現在では亜鉛以外の有機金属アート錯体も含めて広くメタル化剤として用いられつつある。また、固相合成反応もこの10年ほどでかなり幅広く利用されるようになり、今では通常の合成手段の1つと認識されつつある。しかし、いずれの研究領域もまだ検討課題が多く残されており、またさらに新たな展開が求められているものと考えられる。今後のこの領域の発展が数多くの有用な化合物を生み出し、新たな方法論を創出するための一助になることを願い、さらに研究を続けていきたいと考えている。

**謝辞** 本研究は、東北大学大学院薬学研究科において行われたものであり、共同研究者の皆様から謝意を表します。特に様々な便宜を図っていただきました東北大学大学院薬学研究科坂本尚夫教授、また本研究の遂行にあたり多くの苦楽をともにした内山真伸博士 (現東大院薬) に厚く御礼申し上げます。

げます。本研究に関しまして文部科学省研究費補助金及び徳山科学財団助成金による援助を賜りました。ここに感謝いたします。また、いつも暖かく見守り励まして下さいました恩師東北大学名誉教授山中宏先生に心より感謝申し上げます。

#### REFERENCES

- 1) "Solid Phase Synthesis," eds. by Blossey E. C., Neckers D. C., Dowden, Hutchinson & Ross, Inc., Stroudsburg, 1975.
- 2) Franzén R. J., *J. Comb. Chem.*, **2**, 195–214 (2000).
- 3) Bunin, B. A., *The Combinatorial Index*; Academic Press, San Diego, 1998.
- 4) Czarnik A. W., DeWitt S. H., *A Practical Guide to Combinatorial Chemistry*, American Chemical Society, Washington DC, 1997.
- 5) "Combinatorial Chemistry," eds. by Wilson S. R., Czarnik A. W., John Wiley & Sons, New York, 1997.
- 6) DeWitt S. H., Czarnik A. W., *Acc. Chem. Res.*, **29**, 114–122 (1996).
- 7) Thompson L. A., Ellman J. A., *Chem. Rev.*, **96**, 555–600 (1996).
- 8) Kondo Y., Shinkai H., Tanji, K., *Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi*, **56**, 2–10 (1998).
- 9) Wakefield B. J., "Organolithium Method," Academic Press, London, 1988.
- 10) Wakefield B. J., "The Chemistry of Organolithium Compounds," Pergamon, Oxford, 1974.
- 11) Parham W. E., Jones L. D., Sayed Y. A., *J. Org. Chem.*, **40**, 2394–2399 (1975).
- 12) Parham W. E., Jones L. D., *J. Org. Chem.*, **41**, 2704–2706 (1976).
- 13) Parham W. E., Bradsher C. K., *Acc. Chem. Res.*, **15**, 300–305 (1982).
- 14) Knochel P., Singer R. D., *Chem Rev.*, **93**, 2117–2188 (1993).
- 15) Erdik E., *Tetrahedron*, **43**, 2203–2212 (1987).
- 16) Erdik E., *Tetrahedron*, **48**, 9577–9648 (1992).
- 17) Isobe M., Kondo S., Nagasawa N., Goto T., *Chem. Lett.*, **1977**, 679–682.
- 18) Tuckmantel W., Oshima K., Nozaki H., *Chem. Ber.*, **119**, 1581–1593 (1986).
- 19) Jansen J. F. G. A., Feringa B. L., *Tetrahedron Lett.*, **29**, 3593–3596 (1988).
- 20) Kjonaas R. A., Hoffer R. K., *J. Org. Chem.*, **53**, 4133–4135 (1988).
- 21) Kondo Y., Matsudaira T., Sato J., Murata N., Sakamoto T., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **35**, 736–738 (1996).
- 22) Kondo Y., Uchiyama M., Sakamoto, T., *Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi*, **55**, 547–556 (1998).
- 23) Kondo Y., Takazawa N., Yamazaki C., Sakamoto T., *J. Org. Chem.*, **59**, 4717 (1994).
- 24) Kondo Y., Fujinami M., Uchiyama M., Sakamoto T., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 799–800.
- 25) Uchiyama M., Koike M., Kameda M., Kondo Y., Sakamoto T., *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 8733–8734 (1996).
- 26) Uchiyama M., Kameda, M., Mishima O., Yokoyama N., Koike M., Kondo Y., Sakamoto T., *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 4934–4946 (1998).
- 27) Posner G. H., *Org. React.*, **22**, 253–400 (1975).
- 28) Lipshutz B. H., Sengupta S., *Org. React.*, **41**, 135–631 (1992).
- 29) Kondo Y., Shilai M., Uchiyama M., Sakamoto T., *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 3539–3540 (1999).
- 30) Snieckus V., *Chem Rev.*, **93**, 2117–2188 (1993).
- 31) Gschwend H. W., Rodriguez H. R., *Org. React.* **26**, 1–360 (1979).
- 32) Imahori T., Uchiyama M., Sakamoto T., Kondo Y., *Chem. Commun.*, **2001**, 2450–2451.
- 33) Kondo Y., Asai M., Miura T., Uchiyama M., Sakamoto T., *Org. Lett.*, **3**, 13–15 (2001).
- 34) Comins D. L., LaMunyon D. H., *Tetrahedron Lett.*, **29**, 773 (1988).
- 35) Crowley J. I., Rapoport H., *Acc. Chem. Res.*, **9**, 135–145 (1976).
- 36) Leznoff C. C., *Acc. Chem. Res.*, **11**, 327–333 (1978).
- 37) Kondo Y., Komine T., Fujinami M., Uchiyama M., Sakamoto T., *J. Comb. Chem.*, **1**, 123–126 (1999).
- 38) Boymond L., Rottlaender M., Cahiez G., Knochel P., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **37**, 1701–1703 (1998).
- 39) Yu K. I., Deshpande M. S., Vyas D. M., *Tetrahedron Lett.*, **35**, 8919–8922 (1994).



- 
- 40) Hiroshige M., Hauske J. R., Zhou P., *Tetrahedron Lett.*, **36**, 4567–4570 (1995).
- 41) Akaji K., Kiso Y., *Tetrahedron Lett.*, **38**, 5185–5188 (1997).
- 42) Hanessian S., Xie F., *Tetrahedron Lett.*, **39**, 737–740 (1998).
- 43) Shaughnessy K. H., Kim P., Hartwig J. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 2123–2132 (1999).
- 44) Pivsa-Art S., Sato T., Kawamura Y., Miura M., Nomura M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **71**, 467 (1998).
- 45) Kondo Y., Komine T., Sakamoto T., *Org. Lett.*, **2**, 3111–3113 (2000).
- 46) Yamazaki K., Kondo Y., *J. Comb. Chem.*, **4**, 191–192 (2002).
- 47) Yamazaki K., Kondo Y., *Chem. Commun.*, **2002**, 210–211.
- 48) Kondo Y., Inamoto K., Sakamoto T., *J. Comb. Chem.*, **2**, 232–233 (2000).