

N-アルキニルインドールの位置及び立体選択的ハロゲン化による

N-アルケニル骨格の簡便構築

(龍大院理工) ○井手 将貴・佐藤 明広・岩澤 哲郎

Regio-, and stereoselective synthesis *N*-alkenyl indoles through iodobromination and hydrohalogenation of *N*-alkynyl indoles

(Ryukoku University)

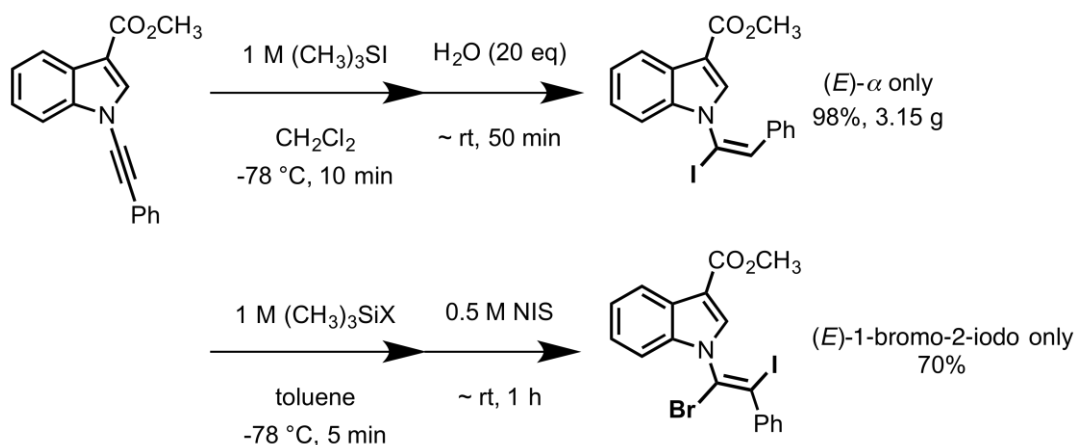
○Masataka Ide・Akihiro H. Sato・Tetsuo Iwasawa

E-mail (Corresponding author): iwasawa@rins.ryukoku.ac.jp

Enamides are clearly valuable intermediates in organic synthesis. From the synthetic point of view, haloenamides are versatile variants of enamides. The weakly bonded halogen and electron-rich olefin are highly reactive and potentially useful toward the synthesized nitrogen-containing complex molecules. Dihaloenamides in vicinal mode are especially instructive as a synthetic scaffold for preparation of diverse derivatives, and this beneficial point would expand the possibilities and importance of enamide structure. Despite the intriguing utility of halo- and dihaloenamides, their synthetic availability still remains a challenge due to the inherent difficulty in regio-, and stereoselective halogenation of ynamiides. Herein we report an exact addition of *in situ* generated HX and IBr to *N*-alkynyl indoles, giving the corresponding *N*-alkenyl indoles as single isomers in high yields.

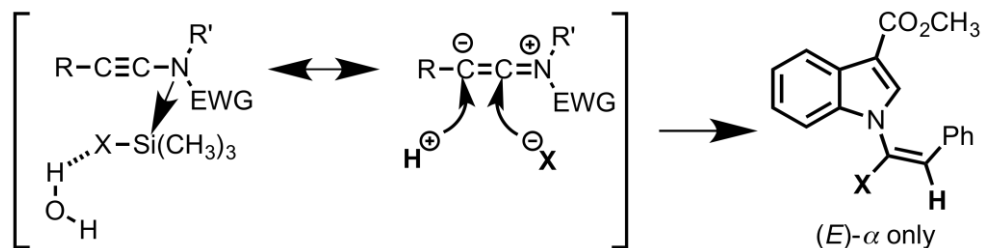
緒言

エナミド構造は有機合成において最も基本的な官能基の一つとして知られる。合成化学的な視点に立つと、ビニル位にハロゲンをもつ「ハロエナミド」は、エナミドそのものよりも一層反応性の高い化学構造とみなすことができる。電子豊富な炭素-炭素二重結合と高活性なハロゲン-炭素間結合が、窒素原子を含む複雑な分子を合成する際に大変役に立つ官能基になり得ると期待されるからである。しかしながら、ハロエナミドの簡便合成は容易ではない。なぜなら、最も単純な合成法である炭素-炭素三重結合の直接的なハロゲン化を効率良く実施できないからである。これに対して我々は、系中発生型ハロゲン化水素および臭化ヨウ素を用いて*N*-アルキニルインドールの選択的ヒドロハロゲン化とヨードブロモ化に取り組み、対応する三置換および四置換型*N*-アルケニル体を単一異性体として得る合成法を見出した (Scheme 1)。 *N*-アルキニルインドールにハロトリメチルシランを加え、その後に水^{1,2}または*N*-ヨードスクシンイミド³を加えると対応するハロエナミド体を選択的に得られる。いずれも反応はわずか1時間以内に完結し、異性体や副生成物が顕著に生じることもないので円滑に精製できる。構造は単結晶のX線結晶構造解析をもとに決定した。



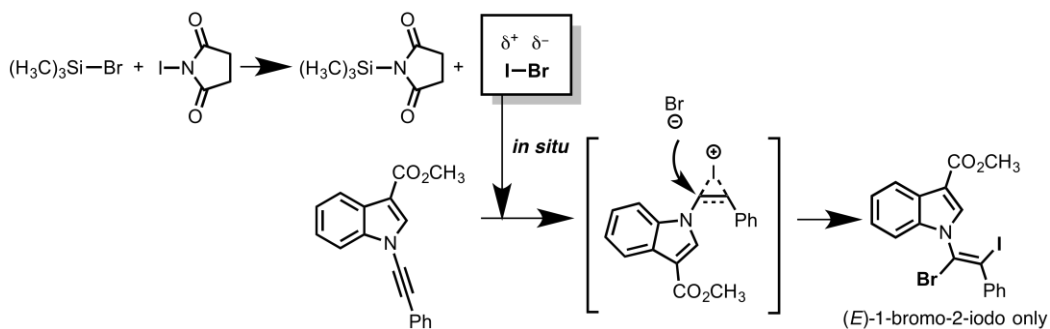
Scheme 1. Regio-, and stereoselective halogenation of *N*-alkynyl indoles through *in situ* generated HX and IBr.

このヒドロハロゲン化は、イナミドの持つケテンイミニウム構造に従って1位にハロゲン、2位に水素原子が付加する。興味深いことに、完璧な*syn*付加制御の下に反応は進行し、その結果として生成物は単一異性体になる (Scheme 2)。窒素原子のケイ素原子への配位が示唆される。



Scheme 2. Plausible mechanism for the regio- and stereoselective hydrohalogenation.

一方、ヨードブロモ化は、第一にTMSBrとNISが反応して*in situ* IBrが発生し、次にヨードニウムカチオンに対する臭化物イオンの求核攻撃が*anti*付加制御の下に進行して、単一異性体が生じる (Scheme 3)。



Scheme 3. Plausible mechanism for the regio- and stereoselective iodobromination.

References

1. (a) Sato, A. H.; Mihara, S.; Iwasawa, T. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3585-3589; (b) Sato, A. H.; Ohashi, K.; Iwasawa, T. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1309-1311; (c) Ohashi, K.; Mihara, S.; Sato, A. H.; Ide, M.; Iwasawa, T. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 632-635; (d) Ide, M.; Ohashi, K.; Mihara, S.; Iwasawa, T. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2130-2133; (e) 特願2012-278613; (f) 特願2013-33888; (g) 特願2014-014060.
2. Sato, A. H.; Ohashi, K.; Ito, K.; Iwasawa, T. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2878-2882.
3. Ide, M.; Yauchi, Y.; Iwasawa, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3262-3267.