

令和元年6月1日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K15419

研究課題名(和文) アミドアニオンが拓く高活性1電子移動型カップリング反応

研究課題名(英文) Amide-base generated in situ mediated coupling-coupling reactions via single-electron transfer process

研究代表者

重野 真徳 (Shigeno, Masanori)

東北大学・薬学研究科・講師

研究者番号：30571921

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：系内発生アミド塩基の1電子移動型反応によって、ハロゲン化アレーンと電子不足C-Hアレーンのクロスカップリング反応が効率的に進行することを示した。特に、テトラメチルアンモニウムフルオリドおよびヘキサメチルジシラザンから生じるアミドアニオンが有効であることに加えて、極性分子(アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等)の添加で大きく収率が向上することを見出した。電子豊富および電子不足なハロゲン化アレーンに加えて、オルト位に置換基をもつ立体障害の大きな基質にも有効であることを示した。ラジカル阻害剤との反応、EPRスペクトル測定、重水素化実験から、今回の反応が1電子移動型反応で進行していると結論した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、系内発生アミド塩基を用いて、ビアリール(生理活性物質や電子材料の基本骨格)の効率的合成反応を開発した。関連研究として、アルコキシド塩基による研究も進んでいるが、これまでアミド塩基での反応系の構築は進んでいなかった。特に、今回のアミド塩基では、カチオン部位に加えて窒素原子上の置換基も選択できるため、反応性が詳細に調節できることを示した。今後は他の分子構造を与えるカップリング反応にも展開できると考えている。

研究成果の概要(英文)：Amide base generated in situ from tetramethylammonium fluoride and hexamethyldisilazane was found to undergo smooth coupling reactions of iodoarenes and C-H heteroarenes to form biaryl compounds through homolytic aromatic substitution processes. Electron-rich, -poor, and ortho-substituted haloarenes were employed in the reactions. Both electron-rich and -deficient C-H heteroarenes could be used as a coupling partner. Radical inhibition experiments, deuterium-labelling experiments, and EPR spectral measurements supported the single-electron transfer pathway involving a radical intermediate.

研究分野：有機化学

キーワード：アミドアニオン 1電子移動 クロスカップリング

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

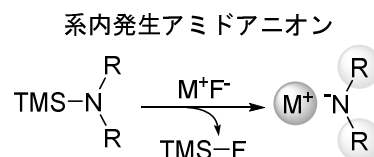
### 1. 研究開始当初の背景

ビアリール骨格は、医薬品、農薬、液晶、電子輸送材料、発光材料等に含まれ、現代の医薬工業、化学工業に欠かせない分子骨格である。従って、その迅速的合成法の開発は有機合成化学分野で重要である。従来は、ハロゲン化アレーンと有機金属反応剤のクロスカップリング反応が用いられたが、近年では有機金属反応剤を用いないC-Hアレーンの直截的カップリング化反応が注目されている。これは、一般に空気や水に不安定な有機金属反応剤が必要でない、数段階必要な有機金属反応剤の調製が省略できる利点があるためである。

最近、プレnstेटド塩基を活性化剤として用いる直截的ビアリール合成法の開発が進んでいる。伊丹ら(名古屋大)の研究を皮切りに、Na-O*t*Bu や K-O*t*Bu のアルコキシド塩基を活性化剤としたハロゲン化アレーンとC-Hアレーンの1電子移動型反応の研究が国内外で進められている。白川ら(関西学院大)、Shiら(中国)、Leiら(中国)がこの反応開発に取り組み、1,10-フェナントロリンや*N,N'*-ジメチルエチレンジアミンをNaやKに配位子として用いると、反応効率が向上することを示した。

### 2. 研究の目的

申請者の研究室では、フッ化物イオンおよびアミノシランから生じる系内発生アミドアニオンを用いた遷移金属フリーでの分子変換反応の開発を進めてきた。これまでは、プレnstेटド塩基として炭素-水素結合の脱プロトン化を経る求電子剤とのカップリング反応を取り上げてきた。本研究では、これを用いてハロゲン化アレーンとC-Hアレーンからのビアリール合成に取り組むことにした。このようなアミド塩基によるビアリール合成はほとんど検討されていなかった。特に、本研究で用いる系内発生アミド塩基では、カチオンの大きさと窒素原子上の置換基に応じて反応性が詳細に調節できるため、多様な基質に適応可能な一般性が高い反応系になると考えた。



M = アルカリ金属、オニウム  
R = Si, C, H

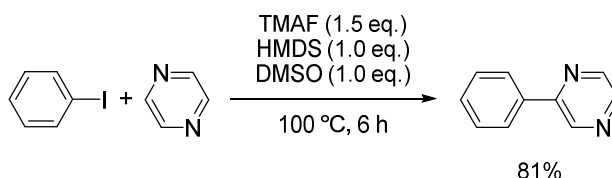
### 3. 研究の方法

今回の反応系ではアミド塩基の反応性が鍵となる。フッ化物塩としてはアルカリ金属塩に加えて、4級アンモニウム塩を検討する。嵩高いカチオンを用いた際に、アミドアニオンの反応性が向上して、1電子移動が効率的に進行する。アミノシランとしては、トリストリメチルシリルアミンやピストリメチルシリルアミン等を検討する。極性分子の添加による活性向上も図る。

### 4. 研究成果

#### (1) 系内発生アミド塩基によるビアリール合成反応

ヨウ化アレーンとピラジンをモデル基質として条件を精査した。その結果、4級アンモニウムのフッ化物塩がアミノシランの活性化剤として特に効果的であり、さらに極性分子(アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等)の添加で大きく収率が向上することを見出した。特に、テトラメチルアンモニウムフルオリド(TMAF)/ヘキサメチルジシラザン(HMDS)/ジメチルスルホキシド(DMSO)の組み合わせにおいて、様々な基質のカップリング反応が円滑に進行することを明らかにした。



本反応系では、電子豊富・不足のいずれのハロゲン化アレーン(4-ヨードアニソール、4-クロロヨードベンゼン、1-シアノ-4-ヨードベンゼンなど)を用いた際にも、ピラジンとのカップリング反応が効率的に進行することを示した。ピラジンの代わりに、キノキサリン、ピリジン、ピリダジン等の電子不足なヘテロアレーンでも効率的に反応が進行することを示した。

今回の反応系が1電子移動型の反応機構で進行することを検証した。まず、TEMPOやGalvinoxyl等のラジカル阻害剤の添加によって反応が停止した。反応系をEPR測定すると、強度の大きなスペクトルが得られた。また、重DMSO存在下で反応を行ったところ、4-ヨードベンゾニトリルのヨウ素原子が重水素と置換された生成物が得られた。これら結果から、本反応はアリールラジカル中間体を経由する1電子移動型のプロセスで進行していると結論した。

競争実験を実施した際に、電子不足なC-Hアレーンの共存下では、電子豊富なC-Hアレーンの反応性が大きく向上することを見出した。上記の反応条件では、電子豊富な基質は低収率に留まっていたが、電子不足なアレーンを触媒として添加することで、収率が向上するものと考えた。実際、ヨードベンゼンと*N*-メチルピロールの反応を検討すると、フェナジンを添加しない場合には目的のカップリング体は全く得られなかったが、20 mol%のフェナジンの存在下では収率71%で目的物が得られた。4-ヨードベンゾニトリルを反応基質とした際にも、同様の顕著な収率向上が認められた。この理由として、ヨウ化アレーンあるいはアリールラジカル中間体がフェナジンと相互作用して、それらの求電子性が向上したためと考えている。

## (2) 系内発生アミド塩基による芳香族複素環化合物のホルミル化反応

本研究の過程で、系内発生アミド塩基が芳香族複素環化合物の炭素-水素結合のホルミル化反応を触媒することも見出した。例えば、10 mol%のテトラメチルアンモニウムおよび2当量のトリストリメチルシラン存在下で、ベンゾチオフェンの *N,N*-ジメチルホルムアミド(DMF)溶液を攪拌すると、ホルミル化体が収率 93%で得られた。従来の強塩基を利用する反応系では極低温条件を必要としたが、本反応は室温下で実施できる。さらに、エステル、シアノ、アミド等の求電子性官能基を含む高い官能基耐性を有することを示した。

## (3) 系内発生アミド塩基によるベンジル位での脱プロトン化カップリング反応

系内発生アミド塩基によって、芳香族複素環化合物のベンジル位でカルボニル化合物とのカップリングが進行することを見出した。具体的には、2-メチルベンゾチオフェンとジフェニルケトンのカップリングによって、スチルベン誘導体が収率 98%で得られた。なお、スチルベン類は医薬品や光学材料等の機能性分子の重要な基本構造である。本反応はトルエン誘導体のベンジル位の修飾反応にも利用できることも明らかにした。

## 5. 主な発表論文等

### [雑誌論文](計 9 件)

1. Masanori Shigeno\*, Kazutoshi Hayashi, Kanako Nozawa-Kumada, Yoshinori Kondo\*, “Phosphazene base t-Bu-P4-catalyzed methoxy-alkoxy exchange reaction on (hetero)arenes”, *Chemistry A European Journal*, **2019**, 25, 6077-6081. DOI: 10.1002/chem.201900498, 査読有.
2. Masanori Shigeno\*, Kazuya Hanasaka, Keita Sasaki, Kanako Nozawa-Kumada, Yoshinori Kondo\*, “Direct Carboxylation of Electron-Rich Heteroarenes Promoted by LiO-tBu with CsF and [18]Crown-6”, *Chemistry A European Journal*, **2019**, 25, 3235-3239. DOI: 10.1002/chem.201805926, 査読有.
3. Masanori Shigeno\*, Yuki Fujii, Akihisa Kajima, Kanako Nozawa-Kumada, Yoshinori Kondo\*, “Catalytic Deprotonative  $\alpha$ -Formylation of Heteroarenes by an Amide Base Generated *In Situ* from TMAF and N(TMS)<sub>3</sub>”, *Organic Process Research & Development*, **2019**, 23, 443-451. DOI: 10.1021/acs.oprd.8b00247, 査読有.
4. Masanori Shigeno\*, Yusuke Kai, Tetsuya Yamada, Kazutoshi Hayashi, Kanako Nozawa-Kumada, Charline Denneval, Yoshinori Kondo\*, “Construction of Biaryl Scaffolds from Iodoarenes and C-H Heteroarenes Using an Amide Base Generated *in situ* from Aminosilane and Fluoride Anion”, *Asian Journal of Organic Chemistry*, **2018**, 7, 2082-2086. DOI: 10.1002/ajoc.201800438, 査読有.
5. Narumi Asano, Keita Sasaki, Isabelle Chataigner, Masanori Shigeno\*, Yoshinori Kondo\*, “Sodium Phenoxide Mediated Hydroxymethylation of Alkynylsilanes with *N*-[(Trimethylsilyloxy)methyl]phthalimide” *European Journal of Organic Chemistry*, **2017**, 2017, 6926-6930. DOI: 10.1002/ejoc.201701440, 査読有.

### [学会発表](計 22 件)

1. 梶間慧玖, 重野真徳, 根東義則, “系内発生アミド塩基による触媒的アリル位炭素-水素結合での脱プロトン化カップリング反応”, 日本薬学会第 139 年会, 2019 年 3 月, 千葉, 口頭発表.
2. 花坂和也, 佐々木慶太, 重野真徳, 根東義則, “複合アルコキシド塩基による電子豊富な芳香族複素環化合物の直接的カルボキシル化反応”, 日本薬学会第 139 年会, 2019 年 3 月, 千葉, 口頭発表.
3. 林和寿, 重野真徳, 根東義則, “t-Bu-P4 触媒によるアニソール類のアミノ化反応”, 日本薬学会第 139 年会, 2019 年 3 月, 千葉, 口頭発表.
4. 中村隆太郎, 林和寿, 重野真徳, 根東義則, “t-Bu-P4 触媒によるフェネチルエーテルのアルコキシ-アミン交換反応”, 日本薬学会第 139 年会, 2019 年 3 月, 千葉, 口頭発表.
5. 今松将也, 甲斐佑典, 重野真徳, 根東義則, “芳香族求電子置換反応によるアゾベンゼンのオルト位 C-H ホウ素化反応”, 日本薬学会第 139 年会, 2019 年 3 月, 千葉, 口頭発表.
6. 重野真徳, 林和寿, 熊田佳菜子, 根東義則, “フォスファゼン塩基 t-Bu-P4 触媒による芳香族環上でのメトキシ-アルコキシ交換反応”, 第 35 回有機合成化学セミナー, 2018 年 9 月, 天童, ポスター発表.
7. 林和寿, 重野真徳, 熊田佳菜子, 根東義則, “ホスファゼン塩基触媒によるメトキシアレーンの S<sub>N</sub>Ar 反応”, 日本薬学会第 138 年会, 2018 年 3 月, 金沢, 口頭発表.
8. 佐々木慶太, 浅野成美, 重野真徳, 根東義則, “NaOPh ルイス塩基による系内ホルムアルデヒド発生/アルキニルシランのヒドロキシメチル化反応”, 日本薬学会第 138 年会, 2018 年 3 月, 金沢, 口頭発表.
9. 久米遼太郎, 重野真徳, 根東義則, “Pd 触媒的ホウ素化による多置換ベンゾオキサポリリン-1-オール合成”, 日本薬学会第 138 年会, 2018 年 3 月, 金沢, 口頭発表.
10. Masanori Shigeno, Kunihiro Nakaji, Yuki Fujii, Kanako Kumada, Yoshinori Kondo, “Amide base generated *in situ* from TMAF and N(TMS)<sub>3</sub> catalyzed deprotonative functionalization”, International Symposium on Pure & Applied Chemistry 2018, 2018

年 3 月, Siem Reap, Cambodia, 口頭発表.

11. 重野真徳, 中路国仁, 藤井悠光, 熊田佳菜子, 根東義則, “系内発生アミド塩基による触媒的脱プロトン化炭素 - 炭素結合形成反応”, 第 10 回有機触媒シンポジウム, 2017 年 11 月, 仙台, 口頭発表.

12. 中路国仁, 重野真徳, 熊田佳菜子, 根東義則, “系内発生アミド塩基が触媒するピリジン類 4 位の脱プロトン化修飾反応”, 第 43 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2017 年 11 月, 富山, ポスター発表.

13. 大川拓哉, 重野真徳, 熊田佳菜子, 根東義則, “セシウム-アミド塩基によるパーフルオロアレーンの触媒的アルキニル化反応”, 第 43 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2017 年 11 月, 富山, ポスター発表.

14. 重野真徳, 藤井悠光, 中路国仁, 熊田佳菜子, 根東義則, “系内発生アミド塩基によるヘテロアレーンの触媒的脱プロトン - ホルミル化反応”, 第 43 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2017 年 11 月, 富山, ポスター発表.

15. 中路国仁, 重野真徳, 熊田佳菜子, 根東義則, “系内発生アミド塩基が触媒するアルキルアレーン/カルボニル化合物のカップリング反応”, 第 56 回日本薬学会東北支部大会, 青森, 2017 年 10 月, 口頭発表.

16. 重野真徳, 大川拓哉, 熊田佳菜子, 根東義則, “セシウム - アミド塩基によるパーフルオロアレーンの触媒的アルキニル化反応”, 第 56 回日本薬学会東北支部大会, 青森, 2017 年 10 月, 口頭発表.

17. 中路国仁, 重野真徳, 熊田佳菜子, 根東義則, “系内発生アミド塩基によるベンジル位の触媒的脱プロトン化修飾反応: スチルベン誘導体の直接的合成”, 第 28 回万有仙台シンポジウム, 仙台, 2017 年 6 月, ポスター発表.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年:  
国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年:  
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

[http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~henkan/lab/henkan\\_top.html](http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~henkan/lab/henkan_top.html)

## 6 . 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名:

ローマ字氏名:

所属研究機関名:

部局名:

職名:

研究者番号 (8 桁):

(2)研究協力者  
研究協力者氏名：  
ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。