

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 8 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2014

課題番号：23390002

研究課題名(和文)有機触媒プロセスを用いる芳香複素環の脱プロトン化修飾反応

研究課題名(英文)Deprotonative Functionalization of Heteroaromatics Using Organocatalytic Systems

研究代表者

根東 義則 (Kondo, Yoshinori)

東北大学・薬学研究科(研究院)・教授

研究者番号：90162122

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,500,000円

研究成果の概要(和文)：従来芳香族複素環の修飾反応は有機金属化学が精力的に研究されてきたが、新しい反応選択性あるいは環境調和の観点から、金属とくに遷移金属を使用しない合成手法の開発を検討した。ケイ素化アミン類とフッ化オニウムとの反応により系内でオニウムアミドを発生させる新しい触媒的修飾法による炭素側鎖の導入を行った。またケイ素化トリフルオロメタンを塩基の前駆体およびケイ素化剤として用いる芳香複素環の新規直接ケイ素化反応を開発した。

研究成果の概要(英文)：Conventionally organometallic chemistry has been used for functionalization of heteroaromatic compounds. From viewpoint of new selectivity and environmental sustainability, I focused my interest on the development of metal-free method for functionalization of heteroaromatic compounds. I successfully developed the catalytic functionalization using onium amide which derived from the combination of onium fluorides and aminosilanes. Another catalytic reaction developed in this project is the direct silylation of heteroaromatic compounds using trifluoromethylsilane and fluoride, which reaction is compatible with various functional groups including nitro group.

研究分野：有機反応化学

キーワード：有機触媒 芳香環 脱プロトン化 分子変換 官能基 選択性 芳香複素環 結合活性化

1. 研究開始当初の背景

芳香複素環化合物の選択的な修飾反応の中で、C-Hの活性化を伴う反応はこれまで有機金属化学を用いて研究が進められ、当量反応、触媒反応の両面から開発が行われてきた。当量反応では通常は芳香族リチオ化合物をまず調製した後に親電子剤との反応を行い種々の官能基の導入を行うが、親電子剤によってはリチオ化を親電子剤共存下に行う例も知られている。最近では官能基共存性を高めるためにリチウム以外にもマグネシウム、亜鉛、銅、アルミニウムと幅広い展開を見せている。親電子剤の種類も飛躍的に増え、多様な炭素、ヘテロ元素官能基の導入が可能となっている。一方、触媒反応はパラジウムなどの遷移金属を用いてC-H活性化を行い、選択的な炭素-炭素結合生成反応とくに芳香環と芳香環を連結させるピアリール生成反応に威力を発揮している。しかし、医薬品開発を志向する合成において、生成物への重金属類の混入はときとして問題となることがあり、また環境調和の観点からも金属を用いない分子変換反応の開発は魅力的かつ重要な課題である。一方、有機触媒プロセスはキラルな有機分子を触媒として不斉反応を中心に研究され、大きな成果が得られている。しかし、芳香環あるいは芳香複素環の修飾反応に有機触媒を用いる例は限られており、特に脱プロトン化を経る反応は皆無と考えられる。申請者は、有機超強塩基を用いる芳香環の選択的な修飾反応を研究する過程の中でその触媒化を種々試みた結果、有機触媒プロセス開発の端緒をつかんだ。

2. 研究の目的

芳香族複素環化合物は医薬品開発において欠かすことのできない重要な素材であり、その選択的な修飾反応の開発はいまなお精力的に行われている。金属性の試薬を用いない有機触媒反応は、高い選択性、環境に対する調和を志向して特に不斉反応を中心として研究が進められてきたが、芳香族複素環の修飾のために開発された反応例はほとんど知られておらず、未開拓の領域である。申請者は有機超強塩基を用いる炭素アニオン制御を研究する過程において、芳香族脱プロトン化-修飾のための有機触媒プロセスを見出しており今回その体系化をはかる。

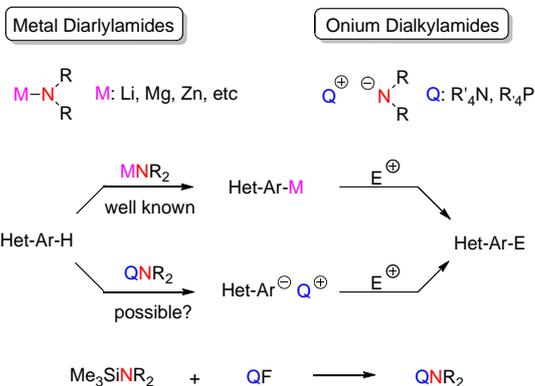
3. 研究の方法

芳香複素環の新しい修飾法として有機触媒プロセスを用いる脱プロトン化反応を体系化し、技術的に確立する。方法としては二通り検討する。一つは有機超強塩基を触媒

とし、活性化剤として有機ケイ素化合物を用いる方法である。ホスファゼン塩基 P4 とプロピニルシランの組み合わせが有効な触媒システムとなることが判明しつつありその適用範囲を明らかにする。もう一つは系内で発生させるオニウムアミドを触媒とする反応で、特にホスファゼニウム P5 フルオリドとジアルキルアミノシランとの組み合わせが有効であることが明らかになりつつあり、その適用範囲を明らかにする。有機触媒プロセスを用いる芳香環の脱プロトン化はこれまでに知られておらず、有機触媒反応の新しい可能性を示すものと考えられる。有機超強塩基は、触媒としての利用が徐々に報告されつつあり、有機合成に有用な触媒としての認識が高まりつつある。一方、オニウムアミドを用いる反応は概念として全く新規である。従来、ジアルキルアミノシラン類は、ジアルキルアミノ基を供与する試薬あるいはケイ素化のための試薬として用いられてきたが、脱プロトン化のためのアミドアニオン発生の前駆体として用いられた例はない。今回、ホスファゼニウム P5 フルオリドとジアルキルアミノシランとの反応により系内で発生したオニウムアミドを脱プロトン化剤として利用し、さらに触媒的に再生させることに成功した。これは従来脱プロトン化剤として用いられているリチウムジイソプロピルアミドをオニウムアミドに置き換えることにより、触媒的なプロセスを可能としたことを意味する。有機金属を用いることなく、芳香族炭素アニオンを発生させまた親電子剤と反応後に触媒を再生させることができたことは極めて意義深いと考えられる。この手法は、炭素アニオンの制御全般に幅広く活用することができると考えられ、大きな展開の可能性を秘めていると考えられる。

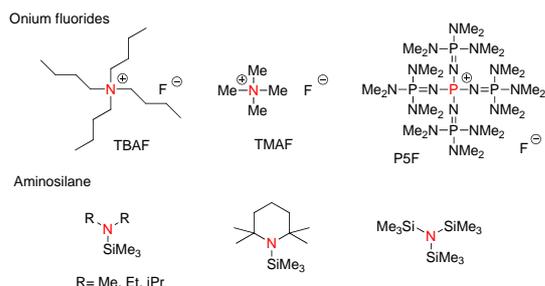
4. 研究成果

これまでにオニウムアミドは有機合成に用いられていなかったため、まずその簡便な発生法から検討を行った。種々のフッ化オニウムとトリメチルシリル化アミン類との反応により容易に系内でオニウムアミドが発生できることが明らかになった。従来の金属アミド類の調製においては反応性の高いアルキルリチウムやアルキルマグネシウム類を使用するため、反応には細心の注意が求められたが、オニウムアミドの発生においては安定な試薬と安定な試薬の組み合わせにより反応性の高い試薬の発生を行うためその反応取扱いは安全であり、有機金属の反応を行ったことのないままでも容易に行うことができる。

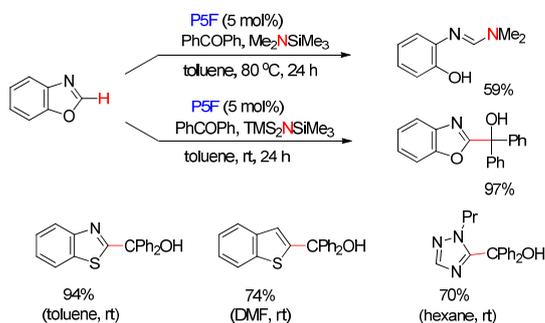


Chem. Commun. 2012, 48, 9771; 2014, 50, 6523.

オニウム塩としては TBAF を用いた場合には熱安定性が低く、高熱の反応においては分解が見られた。最も効果的なのはホスファゼニウム塩を用いた場合であるが、TMAF も反応性はやや劣るものの実用的な面では十分使用可能であることが判明した。一方、トリメチルシリル化アミン類については、ジメチルアミン類は、脱プロトン化能とともに求核性も有するため、副生成物の生成が見られる場合があったが、より求核性を抑えた HMDS アミドでは芳香環の脱プロトン化修飾反応は円滑に進行することが明らかとなった。

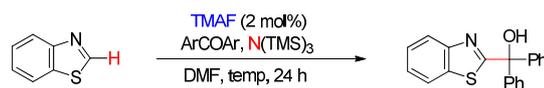


ホスファゼニウムの HMDS アミドを系内発生させることによりベンゾチアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチオフェンなどの芳香族複素環の触媒的な脱プロトン化修飾においてその有効性が認められた。



Chem. Commun. 2012, 48, 9771.

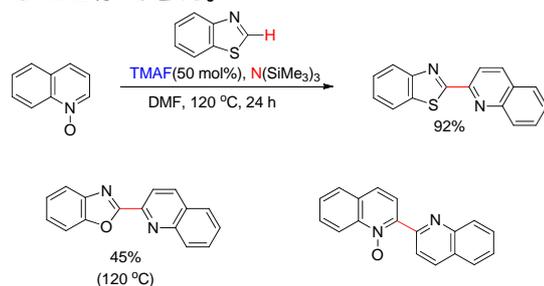
また、反応性はやや低下するもののテトラメチルアンモニウムの HMDS アミドを用いても反応は進行することが明らかとなった。官能基との共存性も高く、有機リチウムや有機マグネシウムを用いる反応とは明らかに異なった利用法としてその展開が期待される。



Entry	Ar	temp (°C)	Yield (%)
1	Ph	rt	94
2	(4-OMe) C_6H_4	rt	99
3	(4-COOEt) C_6H_4	80	60
4	(4-F) C_6H_4	rt	71
5	(4-Cl) C_6H_4	50	83
6	(4-Br) C_6H_4	rt	62

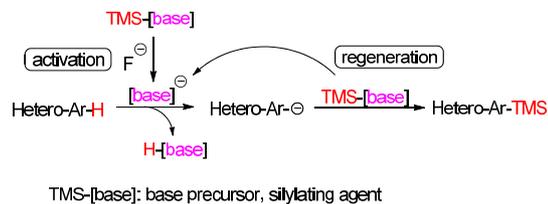
Tetrahedron 2014, 70, 7917.

この触媒システムは親電子剤として含窒素芳香族 N オキシド類を用いることによりヘテロビアール類の合成に応用することが可能であり、キノリン環あるいはイソキノリン環のヘテロアール化反応を達成することができた。



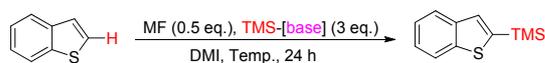
Org. Biomol. Chem. 2013, 11, 3773.

ここで、親電子剤としてカルボニル化合物の代わりに、脱プロトン化剤前駆体としての役割と親電子剤としての役割を兼ね備えた有機ケイ素化合物を用いることにより、芳香環の脱プロトン化 - ケイ素化反応が一段階で達成できる触媒システムを開発できるものと考えた。



用いる有機ケイ素化合物を種々スクリーニングした結果、Ruppert 試薬として知られる

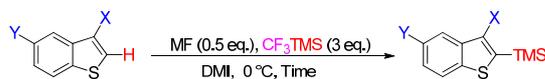
トリフルオロトリメチルシランと触媒量のフッ化物塩との組み合わせにより、芳香複素環の脱プロトン化ケイ素化反応が一段階で円滑に進行することを見出した。まず無置換のベンゾチオフェンを用いて反応の最適化を行ったところ、フッ化物塩としてはフッ化セシウム、フッ化ルビジウムが優れており、溶媒としてはアミド系の溶媒が適しており、特にDMIが最も良い結果を与えた。TMAFを用いた場合には生成物は痕跡程度しか観測されず、またフッ化物を用いない場合には反応は全く進行しなかった。



Entry	MF	TMS-[base]	Temp.	Yield (%) ^a
1	KF	TMSNMe ₂	rt	0
2	KF	TMSNEt ₂	rt	0
3	KF	(TMS) ₃ N	rt	0
4	KF	CF ₃ TMS	rt	14
5	KF	CF ₃ TMS	0 °C	51(41) ^b
6	RbF	CF ₃ TMS	0 °C	86 (83) ^b
7	CsF	CF ₃ TMS	0 °C	83 (82) ^b
8	TMAF	CF ₃ TMS	0 °C	trace
9	none	CF ₃ TMS	0 °C	0

^a Determined by ¹H NMR. ^b Isolated yield.

基質によりやや適した条件は異なり、5位メチル体では、フッ化セシウムを用いて長時間反応を行うことにより良い結果が得られた。また5-シアノ体、5-ブロモ体では、フッ化ルビジウムがより効果的であった。またこの反応は3-ブロモ体でもケイ素化反応が円滑に進行することが明らかとなった。

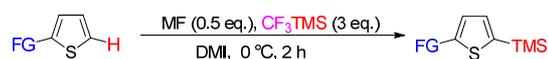


Entry	X	Y	MF	Time	Yield (%) ^a
1	H	Me	RbF	2	10
2	H	Me	CsF	2	60
3	H	Me	CsF	24	83(81) ^b
4	H	CN	RbF	2	93(79) ^b
5	H	CN	CsF	2	60
6	H	Br	RbF	2	100(93) ^b
7	H	Br	CsF	2	91
8	Br	H	RbF	2	66
9	Br	H	CsF	2	77
10 ^c	Br	H	CsF	2	72(65) ^b

^a Determined by ¹H NMR. ^b Isolated yield. ^c CF₃TMS: 5 eq.

次に置換チオフェン類にこのケイ素化反応の適用を試みた。2-ブロモ体のみならず2-ヨード体などの反応性の高い化合物においてもハロゲンを損なうことなく5-位を選択的にケイ素化することができた。また、有機金属化学の手法では達成が困難と考えられるニトロ基が置換する化合物においてもこの脱プロトン化 - ケイ素化反応は円滑に

進行した。エトキシカルボニル基やシアノ基の場合にはフッ化物としてフッ化ルビジウムを用いた場合に良好な結果が得られた。

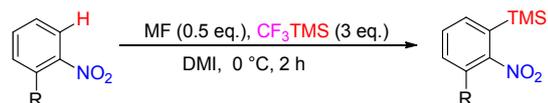


Entry	R	MF	Yield (%) ^a
1	Br	RbF	88(71) ^b
2	Br	CsF	60
3	I	RbF	80(72) ^b
4	I	CsF	46
5	NO ₂	RbF	80(68) ^b
6	NO ₂	CsF	68
7	COOEt	RbF	40(37) ^b
8	COOEt	CsF	0
9 ^c	CN	RbF	92(84) ^b
10	CN	CsF	<5

^a Determined by ¹H NMR. ^b Isolated yield.

^c DMI/THF (1:1), -20 °C

ベンゾチオフェン誘導体、チオフェン誘導体で良好な結果が得られ、とくに後者においてニトロ基との共存も可能であることが示されたので、次にニトロベンゼン誘導体のケイ素化反応を検討した。無置換のニトロベンゼンとの反応は全く進行しなかったが、ブロモ基、ヨード基を有するニトロベンゼン誘導体でケイ素化反応が進行した。またジニトロベンゼンもケイ素化が進行することが判明した。反応の収率についてはまだ改善の余地はあるものの今後の展開の可能性は示され更なる反応の最適化により収率の向上をはかっている。



Entry	R	MF	Yield (%) ^a
1	Br	RbF	37(35) ^b
2 ^c	Br	RbF	50(49) ^b
3	Br	CsF	28(24) ^b
4	I	RbF	20(17) ^b
5	I	CsF	0
6	NO ₂	RbF	14
7	NO ₂	CsF	28
8 ^d	NO ₂	CsF	40(33) ^b

^a Determined by ¹H NMR. ^b Isolated yield.

^c RbF (2.4 eq.), CF₃TMS (6 eq.).

^d DMI/THF (1:1), -20 °C, Time: 24 h

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計14件)

Sasaki, Midori; Kondo, Yoshinori, Deprotonative C-H silylation of functionalized arenes and heteroarenes using trimethyl-trialkylsilane with fluoride, *Org. Lett.*

Vol. 17, No. 4, 2015, pp. 848-851. (査読有)
DOI:10.1021/ol503671b
Inamoto, Kiyofumi; Okawa, Hitomi; Kikkawa, Shoko; Kondo, Yoshinori, Use of tetramethylammonium fluoride (TMAF) and alkali metal alkoxides as an activator for catalytic deprotonative functionalization of heteroaromatic C(sp²)-H, *Tetrahedron* Vol. 70, No. 43, 2014, pp. 7917-7922. (査読有)
DOI:10.1016/j.tet.2014.08.054
Taneda, Hiroshi; Inamoto, Kiyofumi; Kondo, Yoshinori, Direct condensation of functionalized sp³ carbons with formamides for enamine synthesis using an in situ generated HMDS amide catalyst, *Chem. Commun.* Vol. 50, No. 49, 2014, pp. 6523-6525. (査読有) DOI:10.1039/c4cc02228a
Yonemoto-Kobayashi, Misato; Inamoto, Kiyofumi; Kondo, Yoshinori, Desilylative carboxylation of aryltrimethylsilanes using CO₂ in the presence of catalytic phosphazanium salt, *Chem. Lett.* Vol. 43, No. 4, 2014, pp. 477-479. (査読有)
DOI:10.1246/cl.131108
Inamoto, Kiyofumi; Yamada, Tetsuya; Kato Sei-ichi; Kikkawa, Shoko; Kondo, Yoshinori, Facile deprotection of dithioacetals by using a novel 1,4-benzoquinone/cat. NaI system, *Tetrahedron*, Vol. 69, No. 44, 2013, pp. 9192-9199. (査読有)
DOI:10.1016/j.tet.2013.08.061
Inamoto, Kiyofumi; Kadokawa, Jun; Kondo, Yoshinori, Ruthenium-catalyzed Carbonylative C-H cyclization of 2-arylphenols: a novel synthetic route to 6H-dibenzo[b,d]pyran-6-ones, *Org. Lett.* Vol. 15, No. 15, 2013, pp 3962-3965. (査読有) DOI:10.1021/ol401734m
Inamoto, Kiyofumi; Araki, Yuta; Kikkawa Shoko; Yonemoto, Misato; Tanaka, Yoshiyuki; Kondo, Yoshinori, Organocatalytic functionalization of heteroaromatic N-oxides with C-nucleophilic using in situ generated onium amide bases, *Org. Biomol. Chem.* Vol. 11, No. 27, 2013, pp. 4438-4441. (査読有) DOI:10.1039/c3ob40782a
Yonemoto-Kobayashi, Misato; Inamoto, Kiyofumi; Tanaka, Yoshiyuki; Kondo, Yoshinori, Craboxylation of alkynylsilanes with carbon dioxide mediated by cesium fluoride in DMSO, *Org. Biomol. Chem.* Vol. 11, No. 23, 2013, pp. 3773-3775. (査読有)

DOI:10.1039/c3ob40760h
Inamoto, Kiyofumi; Okawa, Hitomi; Taneda, Hiroshi; Sato, Naomi; Hirono, Yutaro; Yonemoto, Misato; Kikkawa, Shoko; Kondo, Yoshinori, Organocatalytic deprotonative functionalization of C(sp²)-H and C(sp³)-H bonds using in situ generated onium amide bases, *Chem. Commun.* Vol. 48, No. 78, 2012, pp. 9771-9773. (査読有)
DOI:10.1039/c2cc35701a
Inamoto, Kiyofumi; Nozawa, Kanako; Kadokawa, Jun; Kondo, Yoshinori, Efficient use of a surfactant for copper-catalyzed coupling of arylboronic acids with imidazoles in water, *Tetrahedron* Vol. 68, No. 38, 2012, pp. 7794-7798. (査読有)
DOI:10.1016/j.tet.2012.07.042
Inamoto, Kiyofumi; Asano, Narumi; Nakamura, Yuka; Yonemoto, Misato; Kondo, Yoshinori, Synthesis of 3-Carboxylated Indoles through a Tandem Process Involving Cyclization of 2-Ethynylanilines Followed By CO₂ Fixation in the Absence of Transition Metal Catalysts, *Org. Lett.* Vol. 14, No. 10, 2012, pp. 2622-2625. (査読有)
DOI:10.1021/ol300958c
Inamoto, Kiyofumi; Asano, Narumi; Kobayashi, Koji; Yonemoto, Misato; Kondo, Yoshinori, A copper-based catalytic system for carboxylation of terminal alkynes: synthesis of alkyl 2-alkynoates, *Org. Biomol. Chem.* Vol. 10, No. 8, 2012, pp. 1514-1516. (査読有)
DOI:10.1039/c2ob06884b
Inamoto, Kiyofumi; Nozawa, Kanako; Yonemoto, Misato; Kondo, Yoshinori, Micellar system in copper-catalyzed hydroxylation of arylboronic acids: facile access to phenols, *Chem. Commun.* Vol. 47, No. 42, 2011, pp. 11775-11777. (査読有)
DOI:10.1039/c1cc1497a
Araki, Yuta; Kobayashi, Koji; Yonemoto, Misato; Kondo, Yoshinori, Functionalization of heteroaromatic N-oxides using organic superbases catalyst, *Org. Biomol. Chem.* Vol. 9, No. 1, 2011, pp. 78-80. (査読有)
DOI:10.1039/c1cc1497a

[学会発表] (計 16 件)

1. 阿部将大、熊田佳菜子、根東義則、シリルボランを用いた 2-ニトロピアリアル類の分子内 C-H アミノ化反応の開発、日本薬学会第 135 年会 (神戸) 2015, 3 月 27 日ポスター発表。

2. 安部瑛里奈、熊田佳菜子、根東義則、有機超電子供与剤を用いたニトロベンゼン誘導体の変換反応、日本薬学会第135年会(神戸)、2015、3月27日ポスター発表。
3. 阿部将大、稲本浄文、根東義則、Madelung型インドール合成の触媒的閉環プロセスの開発、日本薬学会第134年会(熊本)、2014、3月29日ポスター発表。
4. 中村亘佑、佐々木碧、吉川晶子、根東義則、芳香族ハロゲン化合物のメタルフリー脱ハロゲン化反応、日本薬学会第134年会(熊本)、2014、3月29日ポスター発表。
5. 中村亘佑、根東義則、フッ化オニウムを用いる芳香族ハロゲン化合物の脱ハロゲン化及び修飾反応、第53回日本薬学会東北支部大会(いわき)、2014、10月5日口頭発表。
6. 佐々木碧、根東義則、トリフルオロメチルシランを用いた芳香族複素環化合物のケイ素化反応、第44回複素環化学討論会(札幌)、2014、9月11日ポスター発表。
7. 山田哲也、根東義則、アンモニウム塩を用いた複素環化合物のラジカル的カップリング反応、第44回複素環化学討論会(札幌)、2014、9月11日ポスター発表。
8. 山田哲也、根東義則、アンモニウム塩を用いたカップリング反応によるヘテロピアリアル骨格の構築、第40回反応と合成の進歩シンポジウム(仙台)、2014、11月10日ポスター発表。
9. 佐々木碧、根東義則、トリフルオロメチルシラン活性化を介した芳香族ケイ素化反応、第40回反応と合成の進歩シンポジウム(仙台)、2014、11月11日ポスター発表。
10. 中村亘佑、根東義則、フッ化オニウムを用いる芳香族ハロゲン化合物の脱ハロゲン化修飾反応、第40回反応と合成の進歩シンポジウム(仙台)、2014、11月11日ポスター発表。
11. Kiyofumi Inamoto, Hitomi Okawa, Yuta Araki, Misato Yonemoto, Shoko Kikkawa, Yoshinori Kondo, Organocatalytic Functionalization Making Use of in situ generated onium Amide Bases, 10th International Symposium on Carbanion Chemistry, Kyoto, September 26, 2013. ポスター発表
12. Misato Kobayashi, Kiyofumi Inamoto, Yoshinori Kondo, Phosphazanium salt promoted carboxylation of aryltrimethylsilanes with CO₂, 10th International Symposium on Carbanion Chemistry, Kyoto,

- September 26, 2013. ポスター発表
13. 大川ひとみ、米本みさと、廣野佑太郎、稲本浄文、根東義則、有機触媒によるトリス(トリメチルシリル)アミンの活性化を介した芳香複素環の修飾反応、日本薬学会第132年会(札幌)、2012、3月29日口頭発表。
14. 佐藤菜央美、米本みさと、稲本浄文、根東義則、フッ化物塩によるアミド塩基発生と触媒的脱プロトン化反応、日本薬学会第132年会(札幌)、2012、3月29日口頭発表。
15. 佐々木碧、米本みさと、稲本浄文、根東義則、ホスファゼニウムフルオリドを用いたアルキニルシランの触媒的芳香族求核置換反応、日本薬学会第132年会(札幌)、2012、3月29日口頭発表。
16. 大川ひとみ、佐藤菜央美、廣野佑太郎、米本みさと、吉川晶子、根東義則、有機触媒によるアミノシランの活性化を介した芳香族複素環化合物の修飾反応、第42回複素環化学討論会(岐阜)、2012、10月12日ポスター発表。

〔図書〕(計1件)

1. Yoshinori Kondo, C-H Functionalization of Heteroaromatic N-Oxides, in "Metal Free C-H Functionalization of Aromatics", ed by Valery Charushin and Oleg Chupakhin, Topics in Heterocyclic Chemistry, 2014, Vol. 37, pp 155-178, Springer. DOI:10.1007/978-3-3319-07019-3

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ等

http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~henkan/1ab/henkan_top.html

6. 研究組織

(1)研究代表者

根東 義則(KONDO, Yoshinori)
東北大学・大学院薬学研究科・教授
研究者番号：90162122

(2)研究分担者 なし

(3)連携研究者 なし

(4)研究協力者

田中 好幸(TANAKA, Yoshiyuki)
稲本 浄文(INAMOTO, Kiyofumi)
熊田 佳菜子(KUMADA, Kanako)
佐々木 碧(SASAKI, Midori)