

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 5月15日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23659001

研究課題名（和文） オニウムアミドを用いる有機触媒脱プロトン化反応

研究課題名（英文） Organocatalytic Deprotonation Reaction Using Onium Amide

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

研究成果の概要（和文）：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直接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有機触媒反応はこれまで未開拓と考えられる。芳香環の選択的修飾反応の自由度を拡大するために有用な有機触媒プロセスの開発を行った。オニウムアミドを塩基として用いる触媒プロセスを開発し、比較的酸性度の高い  $sp^3$  炭素のプロトンや末端アルキンの  $sp$  炭素プロトンから芳香族の  $sp^2$  炭素プロトンまで幅広く触媒的に脱プロトン化—修飾を行うことができた。

研究成果の概要（英文）：Organocatalytic process has been regarded to be attractive from viewpoints of selectivity, safety, and sustainability, and the development of organocatalytic processes for deprotonative functionalization of aromatics and heteroaromatics is considered to be one of highly challenging subjects in organic synthesis. We have been working on organocatalytic transformation of aromatic and heteroaromatic compounds, and we developed a simple catalytic deprotonative functionalization of heteroaromatic ring under metal-free mild conditions using onium amides, generated in situ from the combination of aminosilanes and onium fluorides, as bases.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：有機反応学、分子活性化、分子変換、有機触媒

## 1. 研究開始当初の背景

これまで炭素アニオンの化学は有機金属化学を中心に進展しており、カチオンとなる金属を変えることにより性質の異なる炭素アニオンを生成することができ、その使い分けにより様々な選択的分子変換が可能となっている。中でも有機リチウム化合物の果たしてきた役割は大きく、様々な調製法が開発されている。中でも脱プロトン化は重要な反応の一つでありアルキルリチウム類あるいはアルキルリチウムを用いて容易に調製さ

れる LDA（リチウムジイソプロピルアミド）は有機合成に欠かすことのできない試薬となっている。通常は基質に対して当量の LDA を用い、基質のリチオ化体を調製したのち、親電子剤と反応させる。したがってジアルキルアミドアニオンを用いる反応はこれまで当量反応であった。反応の選択性を微妙に制御するための金属カチオンをマグネシウム、亜鉛、銅、アルミニウムへと変えることが行われ、またひとつの金属ではなく二種類の金属をもつアート錯体型のアミド塩基も設計

され利用されている。一方オニウム塩は相間移動触媒として古くから知られており、比較的酸性度の高い活性メチレンなどの炭素アニオンはオニウムを対にして反応性の高い炭素アニオンとして用いられてきたが、酸性度が低いものについてはオニウムを対にした炭素アニオン自体が知られておらず未開拓であった。最近ではキラルなオニウムは不斉反応に広く用いられており、有機触媒において重要な役割を果たしている。オニウムアミドを用いることによりこれまで調製が困難であった炭素アニオンのオニウム錯体を反応系内で調製し、その合成反応への利用をはかるとともに、この脱プロトン-修飾反応の触媒化を行うことが可能と考えられる。

## 2. 研究の目的

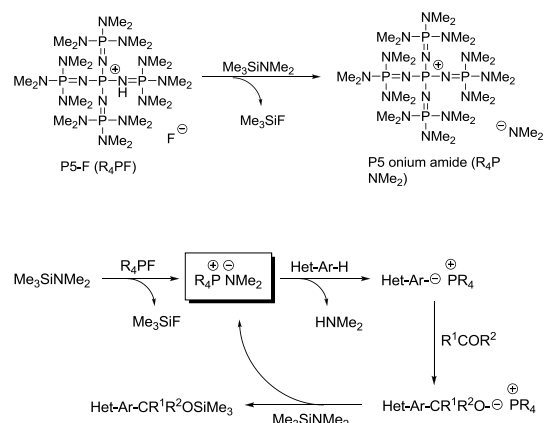
ジアルキルアミドアニオンはリチウムジイソプロピルアミド(LDA)に代表されるように脱プロトン化剤として有機合成において幅広く用いられている。最近では、リチウムの代わりにマグネシウム、亜鉛、銅、アルミニウムなど多様な金属アミド類が選択的な脱プロトン化剤として用いられている。しかし、このカチオン部を金属ではなく、アンモニウムやホスホニウムに置き換えたオニウムアミドはこれまで全く知られていない。このオニウムアミドを塩基として用いる触媒プロセスの開発を行い、比較的酸性度の高いsp<sup>3</sup>炭素のプロトンや末端アルキンのsp炭素プロトンから芳香族のsp<sup>2</sup>炭素プロトンまで幅広く触媒的に脱プロトン化-修飾を行いさらに不斉触媒反応への展開をはかることが本研究の目的である。従来は金属アミドが脱プロトン化のための強塩基として用いられてきたが、金属カチオンをアンモニウムやホスホニウムなどのオニウムに置き換えることにより新しい化学が展開できるものと考えられる。

## 3. 研究の方法

芳香族複素環化合物の選択的な修飾反応の中で、酸性度の高い部位におけるC-Hの脱プロトン化を利用する反応は幅広く研究が進められてきた。従来は有機金属を用いる当量反応の開発が行われ、芳香環のリチオ化の仕事を発端に、環上の反応性の高い部位における脱プロトン化修飾反応に利用されてきた。これまで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が行われてきたが、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マグネシウム、亜鉛、銅、アルミニウムと多様な金属アミド類を用いて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、様々な炭素官能基、ヘテロ元素

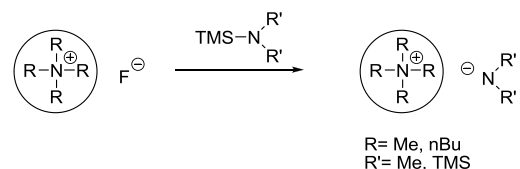
官能基の導入が可能となっている。一方、有機触媒プロセスはキラルな有機分子を触媒として不斉反応を中心に研究され、大きな成果が得られている。しかし、芳香環あるいは芳香族複素環の直接修飾反応に有機触媒を用いる例は限られており、特に脱プロトン化を経る有機触媒反応は未開拓と考えられる。芳香環の選択的修飾反応の自由度を拡大するために有用な有機触媒プロセスの開発を行う。

金属性の試薬を用いることなく反応性の高い炭素アニオンを発生させることが可能であり、またこれまで困難であった触媒化を達成することができると期待される。まずジアルキルアミノトリメチルシラン類とフッ化物イオンとの反応を用いるオニウムジアルキルアミドの発生法について適用範囲を検討することとした。以下の作業仮説に基づき芳香族複素環の脱プロトン修飾反応を試みる。



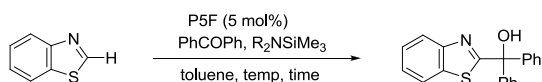
## 4. 研究成果

新しい脱プロトン化のための試薬としてオニウムアミド塩基を活用することを考案し、その発生法としてフッ化アンモニウム塩とアミノシラン類の反応を用いた。従来は金属アミドが脱プロトン化のための強塩基として用いられてきたが、金属カチオンをアンモニウムなどのオニウムに置き換えることにより新しい触媒化学が展開できるものと期待した。



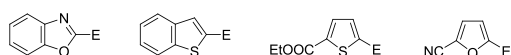
これまでに種々のジアルキルアミノトリメチルシラン類とフッ化物イオンとの反応を用いるオニウムジアルキルアミドの発生法について適用範囲を検討し、以下のように

芳香複素環の脱プロトン修飾反応が円滑に進行することが明らかとなった。アミドアニオンを用いることより、芳香複素環上の環プロトンの pKa の値からこのオニウムアミドを用いる脱プロトン化の適用は、多様な芳香族化合物について可能と考えられる。まずベンゾチアゾールを用いて検討したところジメチルアミドおよびジエチルアミドについては反応は円滑に進行したが、ジイソプロピルアミドでは反応は全く進行しなかった。

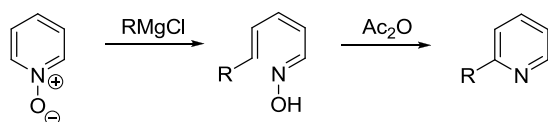


Entry	R	temp (°C)	time (h)	Yield (%)
1	Me	80	24	88
2	Et	80	24	36
3	Et	100	24	54
4	Et	100	48	87
5	iPr	100	48	0

この系内で発生するジメチルアミドおよびジエチルアミドを用いて以下に示す他の芳香族複素環化合物の脱プロトン化修飾が可能であることが示されている。またキノリン N オキシドを用いる反応においては脱プロトン化したのち 2 量化した化合物が得られており、芳香複素環ビアリアル誘導体合成への展開の可能性も示されている。

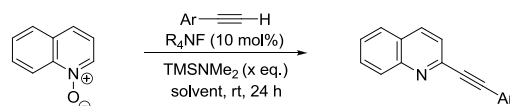


そこで、さらにこのオニウムアミドを用いた脱プロトン化を利用して、種々の炭素求核剤を発生させ、芳香族複素環 N オキシドの修飾反応を検討することとした。これまでに知られている芳香族複素環 N オキシドと炭素アニオンの反応としては、有機マグネシウム化合物との反応があり、求核付加体から開環オキシム体を経て、さらに再閉環する反応が知られている。そこで炭素求核剤としてオニウムアミドで発生させたアニオンと N オキシド類との反応を検討することとした。



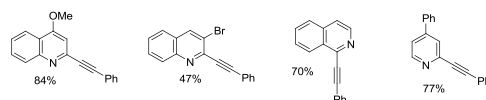
末端アルキン類を用いて触媒量のフッ化アンモニウムと過剰量のジメチルアミノシ

ランの存在下、キノリン N オキシドとの反応を検討した。フェニルアセチレンを用いて、TBAF を 10mol% 使用し、2.5 当量ジメチルアミノシランを用いトルエンを溶媒として反応を行うと 27% の収率で 2-フェニルエチニル体が得られた。THF あるいは DMF を溶媒とすると収率が向上した。アミノシランの当量を 5 当量とし TMAF を用いた場合には収率が 97% まで向上した。この反応条件のもと種々の末端アセチレン類との反応を行い、それぞれ対応するアリールエチニル体が得られた。

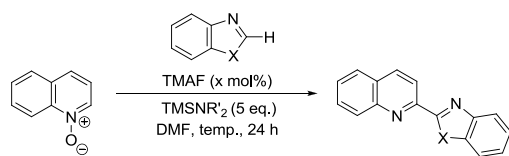


entry	Ar	R <sub>4</sub> NF	x	solvent	yield (%)
1	Ph	TBAF	2.5	toluene	27
2	Ph	TBAF	2.5	THF	41
3	Ph	TBAF	2.5	DMF	49
4	Ph	TBAF	5.0	DMF	89
5	Ph	TMAF	5.0	DMF	97
6	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	TMAF	5.0	DMF	80
7	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	TMAF	5.0	DMF	50
8	3-thienyl	TMAF	5.0	DMF	82

また、4-メトキシキノリン N オキシド、3-ブロモキノリン N オキシド、イソキノリン N オキシド、4-フェニルピリジン N オキシドとの反応を行い、いずれも対応する α フェニルエチニル体を与えた。

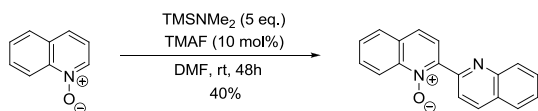


炭素求核剤として芳香族複素環であるベンゾチアゾールを用いて同様の反応を行うと、α ベンゾチアゾリル体が得られた。室温では反応が極めて遅いため、反応温度を 120°C とし、またアミノシランとしてトリストリメチルシリルアミンを用いて、TMAF を 50mol% 使用した場合に 92% と良好な収率で目的物が得られた。またベンゾオキサゾール、N-フェニルベンツイミダゾールを用いた場合にも収率に改善の余地はあるものの α ヘテロアリール体が得られた。



entry	X	R	x	temp.	yield (%)
1	S	Me	10	rt	4
2	S	Me	10	120 °C	18
3	S	TMS	10	120 °C	39
4	S	TMS	30	120 °C	65
5	S	TMS	50	120 °C	92
6	O	TMS	50	120 °C	45
7	NPh	TMS	50	120 °C	20

キノリン N オキシドに対して炭素求核剤を入れずにオニウムアミドとの反応を行うとキノリン N オキシドの  $\alpha$  位が脱プロトン化を受けこの炭素アニオンが他のキノリン N オキシドの  $\alpha$  位を攻撃して生成したと考えられるピキノリン N オキシドが得られた。またこの反応を高温で行うと脱オキシ体が得られ、脱オキシにはオニウムアミドが関与することが判明した。



以上のようにオニウムアミドを用いる触媒反応が種々の炭素アニオンを系内で発生させるのに有用であり、また芳香環の修飾反応に効果的に利用しうることが明らかとなった。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 6 件)

1. Kiyofumi Inamoto, Hitomi Okawa, Hiroshi Taneda, Maomi Sato, Yutaro Hirono, Misato Yonemoto, Shoko Kikkawa, Yoshinori Kondo, Organocatalytic deprotonative functionalization of C(sp<sup>2</sup>)-H bonds using in situ generated onium amide bases, Chem. Commun., 2012, 48, 9771-9773. DOI: 10.1039/C2CC35701A (査読有)
2. Kiyofumi Inamoto, Kanako Nozawa, Yoshinori Kondo, Palladium-catalyzed C-H cyclization in water: a milder route to 2-arylbenzothiazoles, Synlett, 2012, 23, 1678-1682. DOI: 10.1055/s-0031-1291164 (査読有)
3. Kiyofumi Inamoto, Kanako Nozawa, Jun Kadokawa, Yoshinori Kondo, Efficient use

of a surfactant for copper-catalyzed coupling reaction of arylboronic acids with imidazoles in water, Tetrahedron, 2012, 68, 7794-7798. DOI: 10.1016/j.tet.2012.07.042 (査読有)

4. Kiyofumi Inamoto, Narumi asano, Yuka Nakamura, Misato Yonemoto, Yoshinori Kondo, Synthesis of 3-carboxylated indoles through a tandem process involving cyclization of 2-ethynylanilines followed by CO<sub>2</sub> fixation in the presence of transition metal catalysts, Org. Lett., 2012, 14, 2622-2625. DOI: 10.1021/ol300958c (査読有)

5. Kiyofumi Inamoto, Narumi Asano, Koji Kobayashi, Misato Yonemoto, Yoshinori Kondo, A copper-based catalytic system for carboxylation of terminal alkynes: synthesis of alkyl 2-alkynoates, Org. Biomol. Chem., 2012, 10, 1514-1516. DOI: 10.1039/C2OB06884B (査読有)

6. Kiyofumi Inamoto, Kanako Nozawa, Misato Yonemoto, Yoshinori Kondo, Micellar system in copper-catalyzed hydroxylation of arylboronic acids: facile access to phenols, Chem. Commun., 2011, 47, 11775-11777. DOI: 10.1039/C1CC14974A (査読有)

[学会発表] (計 4 件)

1. 稲本浄文、種田宏、吉川晶子、根東義則、オニウムアミド塩基を用いた c(SP<sup>3</sup>)-H 脱プロトン化-修飾反応の開発、日本薬学会第 133 年会、2013 年 3 月 27-30 日、横浜
2. 稲本浄文、大川ひとみ、佐藤菜央美、種田宏、廣野佑太郎、米本みさと、吉川晶子、根東義則、オニウムアミド塩基による触媒的脱プロトン化-修飾反応の開発、第 38 回反応と合成の進歩シンポジウム、2012 年 11 月 5-6 日、東京
3. 大川ひとみ、廣野佑太郎、米本みさと、吉川晶子、稲本浄文、根東義則、フッ化オニウムによるアミノシランの活性化を介した芳香複素環の修飾反応、第 51 回日本薬学会東北支部大会、2012 年 10 月 7 日、青森
4. 藤村英範、米本みさと、吉川晶子、稲本浄文、根東義則、フッ化物の添加による有機亜鉛試薬の活性化反応、第 51 回日本薬学会東北支部大会、2012 年 10 月 7 日、青森

[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：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況（計0件）

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

〔その他〕

ホームページ等

[http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~henkan/1ab/henkan\\_top.html](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

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：