

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25670002

研究課題名(和文)キラルオニウムアミド触媒を用いる不斉分子変換反応開発

研究課題名(英文)Asymmetric molecular transformation using chiral onium amides

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) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：オニウムアミドはフッ化オニウムとアミノシラン類との反応により得られ、芳香複素環の脱プロトン化剤として有効であり、触媒的な変換反応に用いることができる。さらにその利用価値を高めるべく、キラルなオニウムアミドを用いた不斉変換反応を検討することとした。キラルなアンモニウムとしてはピナフチル構造を持つ丸岡触媒から誘導できるフッ化アンモニウムおよびシンコナルカロイドから導かれるフッ化アンモニウムを用いた。またアンモニウム以外にピナフチル構造をもつホスホニウムについても検討した。

研究成果の概要(英文)：Onium amides have been used for catalytic functionalization of heteroaromatic compounds, which amides were generated in situ using a combination of onium fluorides and aminosilanes. Chiral onium amides prepared from chiral ammonium fluorides with aminosilanes or chiral phosphonium fluorides with aminosilanes. Enantioselective transformation of heteroarenes was investigated using these chiral onium amides, .

研究分野：有機反応化学

キーワード：オニウムアミド キラル 不斉 分子変換 脱プロトン化 有機触媒 複素芳香環 シンコナルカロイド

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と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反応になっている。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様々な炭素アニオンのオニウム錯体を調製し、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。

2. 研究の目的

オニウムアミドはこれまでに化合物としては知られていたが、高反応性の脱プロトン化試薬として用いられた例は極めて少なく、申請者らが最近報告した触媒反応はその貴重な例である。比較的酸性度の高い芳香族複素環の sp^2 プロトン、酢酸エステル類の sp^3 メチルプロトン、末端アセチレンの sp プロトンなどの脱プロトン化 - 修飾が可能である。しかし、未だキラルオニウムアミドを用いる不斉分子変換の例は知られておらず、今回、新しいキラルなオニウムアミド、特に例の少ないキラルなホスホニウム

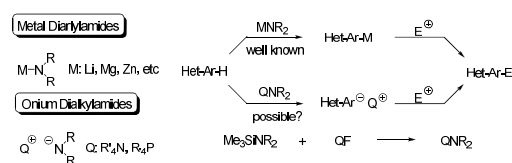
アミドの設計と調製およびそれらを触媒とする不斉分子変換反応の開発を行う。重金属類を使用しない新しい有機分子触媒反応の開発により、医薬品開発に寄与しうる選択的かつ環境調和型の有機合成プロセスの創出を目指す。

3. 研究の方法

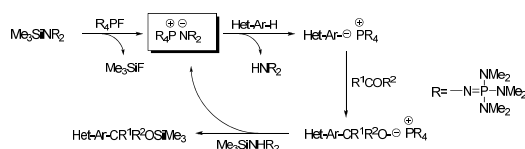
オニウムアミドの調製法はこれまでほとんど知られていないので種々予試験的に検討した結果、種々のオニウム求核剤とジアルキルアミノトリメチルシランとの反応により簡便に発生しうることを明らかにしている。今回はオニウムの中でも特にホスホニウム塩に着目し、種々のキラルホスホニウム塩を設計、合成し、触媒となるキラルホスホニウムアミドを用いて、様々なキラルオニウム炭素アニオンを発生させ不斉触媒変換反応を行う。

4. 研究成果

まずオニウムアミドの発生について種々のフッ化オニウムとケイ素化アミン類との反応により検討を行った。すでにフッ化ホスファゼニウムを用いて様々なトリメチルシリル化アミン類との反応によりオニウムアミドの調製が可能であることは明らかにした。

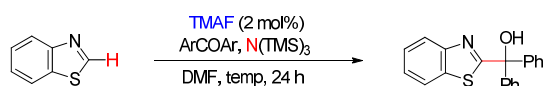


このオニウムアミドを用いて、芳香環の触媒的脱プロトン化 - 修飾反応が達成されその反応機構については以下のように、考えられており反応性が高くかつ安定性のあるオニウムが重要と考えられる。



しかし、キラルなオニウムを用いる場合にはホスファゼニウムよりもより調製の容易なキラルなアンモニウムやホスホニウムが利用しやすいと考えられる。そこでまずキラルなオニウムアミドの調製に対応できるように、フッ化テトラメチルアンモニウムと

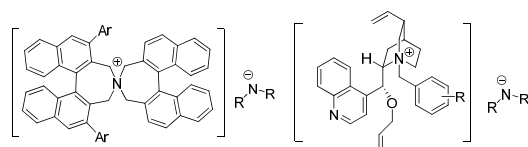
トリメチルシリルアミンからのテトラメチルアンモニウム HMDS アミドについて種々の反応を行うこととした。まずベンゾチアゾールの2位において反応を行ったところ、ホスファゼニウム塩を用いた場合に比べて反応はやや遅くなるものの目的とする触媒的な脱プロトン化修飾反応は進行することが明らかとなった。



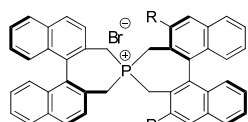
Entry	Ar	temp (°C)	Yield (%)
1	Ph	rt	94
2	(4-OMe)C ₆ H ₄	rt	99
3	(4-COOEt)C ₆ H ₄	80	60
4	(4-F)C ₆ H ₄	rt	71
5	(4-Cl)C ₆ H ₄	50	83
6	(4-Br)C ₆ H ₄	rt	62

Tetrahedron **2014**, *70*, 7917.

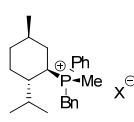
つぎにキラルなオニウムアミドを調製するために既知のキラルアンモニウム塩からキラルなフッ化アンモニウムの調製を行い、トリメチルシリル化アミン類との反応によりオニウムアミドの発生を行った。ベンゾチアゾールとベンズアルデヒドとの反応により、1,2-付加反応は円滑に進行したものの、エナンチオ選択性について数%ee とほとんど不斉誘導は観測されなかった。



これは、これまでキラルオニウム塩を用いる不斉反応は比較的安定な炭素アニオンを用いる反応に限られており、芳香族炭素アニオンの反応例は知られていないことから、必ずしもアンモニウムが最適とは限らないものと考え、次にキラルなホスホニウム塩を用いることとした。キラルなホスホニウム塩については以下のようにすでに知られているハロゲン化ホスホニウムからフッ化ホスホニウムを調製して芳香環の脱プロトン化修飾反応について検討を行った。



Ma, J.-A. et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5869.



Beaumont, A. J., et al., *J. Fluorine Chem.* **2001**, *108*, 47.

現在アンモニウム塩の場合と同様に修飾反応が円滑に進行することは確認したが、不斉誘導については現在解析を進めている。この反応に関連してカチオンとしてオニウム以外にセシウムカチオンやルビジウムカチオンでも同様に系内発生アミドを介して芳香環の脱プロトン化修飾が進行することを明らかにしており、これらについてはキラルなジアミンあるいはジホスフィンのリガンドを用いる不斉誘導についても並行して検討を行っている。

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 4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 phosphazene salt, *Chem. Lett.* Vol. 43, No. 4, 2014, pp. 477-479. (査読有) DOI:10.1246/cl.131108

[学会発表](計 8件)

1. 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。
2. 中村巨佑、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。
 3. 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。
 4. 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。
 5. 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。
 6. 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。
 7. 中村巨佑、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。
 8. 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触媒的C(sp³)-H脱プロトン化-修飾反応の開発、第39回反応と合成の進歩シンポジウム(福岡) 2013, 11月6日ポスター発表。

〔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：
 出願年月日：
 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/ab/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

()

研究者番号：

(3)連携研究者

田中 好幸(TANAKA, Yoshiyuki)
 東北大学・大学院薬学研究科・准教授
 研究者番号：70333797

稲本 浄文(INAMOTO, Kiyofumi)
 武庫川女子大学・薬学部・准教授
 研究者番号：30359533

熊田 佳菜子(KUMADA, Kanako)
 東北大学・大学院薬学研究科・助手
 研究者番号：30748504

(4)研究協力者 なし